

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo Pharma Italia 400 mg+57 mg/5 ml 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.
Eccipienti con effetto noto: aspartame, maltodestrina (glucosio).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere granulare da bianca a quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo Pharma Italia è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni in adulti e bambini (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1):

- Sinusiti batteriche acute (adeguatamente diagnosticate)
- Otiti medie acute
- Esacerbazioni acute di bronchiti croniche (adeguatamente diagnosticate)
- Polmonite acquisita in comunità
- Cistiti
- Pielonefriti
- Infezioni della pelle e del tessuto molle in particolare cellulite, morsi di animali, gravi ascessi dentali con diffusione di cellulite
- Infezioni delle ossa e delle articolazioni, in particolare osteomieliti

Si devono prendere in considerazione le linee guida ufficiali per l'utilizzo appropriato degli antibiotici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Le dosi sono espresse in termini di contenuto di amoxicillina/acido clavulanico con l'eccezione delle dosi stabilite in termini di singolo componente.

La dose di Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo Pharma Italia che viene scelta per il trattamento della singola infezione deve tenere conto:

- degli agenti patogeni attesi e della loro probabile sensibilità agli agenti antibatterici (vedere paragrafo 4.4)
- della gravità e del sito dell'infezione
- dell'età, peso e funzionalità renale del paziente come illustrato sotto.

Deve essere considerato necessario l'uso di presentazioni alternative di Amoxicillina e Acido clavulanico (ad es. quelle che forniscono dosi più alte di amoxicillina e/o diverse percentuali di rapporto tra amoxicillina e acido clavulanico) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Per bambini < 40 kg questa formulazione di Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo Pharma Italia fornisce una dose massima giornaliera di 1000-2800 mg di amoxicillina e 143-400 mg di acido clavulanico se somministrate seguendo le raccomandazioni riportate di seguito. Se si ritiene che sia necessaria una dose giornaliera di amoxicillina più elevata, si raccomanda di scegliere un'altra preparazione di Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo per evitare la somministrazione di dosi giornaliere inutilmente elevate di acido clavulanico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La durata della terapia deve essere determinata sulla base della risposta del paziente. Alcune infezioni (ad es. osteomielite) richiedono periodi di trattamento più lunghi. Il trattamento non deve superare i 14 giorni senza che sia rivisto (vedere paragrafo 4.4 riguardo la terapia prolungata).

I bambini \geq 40 kg devono essere trattati con la formulazione di Amocillina e Acido Clavulanico per adulti.

Bambini < 40 kg

I bambini possono essere trattati con Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo Pharma Italia sospensione.

Dosi raccomandate:

- da 25 mg/3,6 mg/kg/die a 45 mg/6,4 mg/kg/die somministrati in due dosi divise;
- per alcune infezioni (quali otite media, sinusite e infezioni delle basse vie aeree) possono essere presi in considerazione fino a 70 mg/10mg/kg/die somministrati in due dosi divise.

Non sono disponibili dati clinici su dosi di formulazioni di Amoxicillina e Acido clavulanico con rapporto 7:1 superiori a 45 mg/6,4 mg/kg al giorno in bambini al di sotto dei 2 anni.

Non ci sono dati clinici su dosi di formulazioni di Amoxicillina e Acido clavulanico con rapporto 7:1 in pazienti al di sotto dei 2 mesi di età. Pertanto per questa popolazione non possono essere fatte raccomandazioni di dose.

Anziani

L'aggiustamento di dose non è ritenuto necessario.

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti di dose nei pazienti con clearance della creatinina (CrCl) superiore a 30 ml/min.

Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, non è raccomandato l'uso di presentazioni di Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo Pharma Italia con rapporto 7:1, poiché non sono disponibili raccomandazioni per l'aggiustamento di dose.

Compromissione epatica

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

Modo di somministrazione

Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo Pharma Italia è per uso orale.

L'aspetto della sospensione dopo la ricostituzione è una sospensione da bianca a giallo chiaro al gusto di fragola.

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

La terapia può essere iniziata per via parenterale secondo l'RCP della formulazione endovenosa e continuata con la preparazione orale.

Agitare il flacone per sciogliere la polvere, aggiungere l'acqua come indicato, capovolgere ed agitare.

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, a una qualsiasi penicillina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Anamnesi di reazione grave di immediata ipersensibilità (ad es. anafilassi) ad altri agenti betalattamici (ad es. cefalosporina, carbapenemici o monobattami).
- Anamnesi di itterizia/compromissione epatica dovuta a amoxicillina/acido clavulanico (vedere paragrafo 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di iniziare la terapia con amoxicillina/acido clavulanico, devono essere eseguite indagini accurate su precedenti reazioni di ipersensibilità alle penicilline, alle cefalosporine o ad altri agenti betalattamici (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

In pazienti in terapia con penicillina sono state riportate reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali (incluse reazioni anafilattoidi e reazioni avverse cutanee severe). Queste reazioni avvengono con maggiore probabilità in soggetti con un'anamnesi di ipersensibilità alla penicillina e in soggetti atopici. Se si verificano reazioni allergiche, la terapia con amoxicillina/acido clavulanico deve essere interrotta e deve essere istituita una appropriata terapia alternativa.

Nel caso in cui sia dimostrato che un'infezione è dovuta a organismi sensibili all'amoxicillina, allora si deve considerare la possibilità di passare da amoxicillina/acido clavulanico ad amoxicillina secondo la linea guida ufficiale.

Questa presentazione di Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo Pharma Italia non è adatta per l'uso quando esiste un rischio elevato che i sospetti agenti patogeni abbiano resistenza agli agenti betalattamici non mediata da betalattamasi sensibile all'inibizione dell'acido clavulanico. Questa presentazione non deve essere usata per il trattamento di *S. pneumoniae* resistente alla penicillina.

In pazienti con funzionalità renale compromessa o in quelli trattati con dosi elevate possono verificarsi convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

Amoxicillina/Acido clavulanico deve essere evitato se si sospetta una mononucleosi infettiva, poiché in seguito all'uso di amoxicillina la comparsa di un rash morbilliforme è stata associata a questa condizione.

L'uso contemporaneo di allopurinolo durante il trattamento con amoxicillina può aumentare la probabilità di reazioni allergiche della pelle.

L'uso prolungato può occasionalmente causare la crescita eccessiva di organismi non sensibili.

La comparsa di un eritema generalizzato febbrile associato a pustole all'inizio del trattamento può essere un sintomo di pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) (vedere paragrafo 4.8). Questa reazione richiede l'interruzione di Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo Pharma Italia ed è controindicata qualsiasi successiva somministrazione di amoxicillina.

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

Eventi epatici sono stati riportati principalmente in pazienti di sesso maschile e in pazienti 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 di solito durante o subito dopo il trattamento ma in alcuni casi può non essere evidente fino a diverse settimane dopo la fine del trattamento. Solitamente sono 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 grave malattia preesistente o che assumono medicinali concomitanti con potenziali effetti epatici (vedere paragrafo 4.8).

Con quasi tutti gli agenti antibatterici, inclusa amoxicillina, è stata riportata colite associata ad antibiotici, la cui gravità può variare da lieve a pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è importante tenere in considerazione questa diagnosi in pazienti che presentano diarrea durante o in seguito a somministrazione di qualsiasi antibiotico. In caso d'insorgenza di colite associata ad antibiotico, Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo Pharma Italia deve essere interrotto immediatamente, si deve consultare il medico e deve essere iniziata una adeguata terapia. In questa situazione i medicinali antiperistaltici sono controindicati.

Durante la terapia prolungata si consiglia una valutazione periodica della funzionalità sistemica degli organi, inclusa la funzionalità renale, epatica e ematopoietica.

In pazienti che assumono amoxicillina/acido clavulanico è stato riportato raramente prolungamento del tempo di protrombina. Quando vengono prescritti contemporaneamente degli anticoagulanti, deve essere eseguito un monitoraggio adeguato. Possono essere necessari aggiustamenti di dose degli anticoagulanti orali per mantenere il livello desiderato di anticoagulazione (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Nei pazienti con insufficienza renale, la dose deve essere aggiustata in base al grado di compromissione (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con ridotta produzione di urina, molto raramente è stata osservata cristalluria, principalmente con terapia parenterale. Durante la somministrazione di dosi elevate di amoxicillina, è consigliabile mantenere un'adeguata somministrazione di fluidi e di produzione di urina per ridurre la possibilità di cristalluria dovuta ad amoxicillina. Nei pazienti con catetere alla vescica, deve essere mantenuto un adeguato controllo della pervietà (vedere paragrafo 4.9).

Durante il trattamento con amoxicillina, devono essere usati metodi enzimatici della glucosio ossidasi quando si eseguono test per la presenza di glucosio nelle urine poiché con metodi non enzimatici possono verificarsi falsi positivi.

La presenza di acido clavulanico in Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo Pharma Italia può causare un legame non specifico di IgG e albumina attraverso membrane dei globuli rossi che portano a falsi positivi nel test di Coombs.

Sono stati riportati casi di risultati positivi con l'uso di test Platelia *Aspergillus* EIA della Bio-Rad Laboratoires in pazienti trattati con amoxicillina/acido clavulanico, successivamente trovati privi di infezione da *Aspergillus*. Sono state riportate reazioni crociate di polisaccaridi non-*Aspergillus* e polifuranosi con il test Platelia *Aspergillus* EIA della Bio-Rad Laboratoires. Pertanto i risultati positivi in pazienti che ricevono amoxicillina/acido clavulanico devono essere interpretati con cautela e confermati da altri metodi diagnostici.

Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo Pharma Italia 400 mg+57 mg/5 ml polvere per sospensione orale contiene 2,26 mg di aspartame (E951) per ml, una fonte di fenilalanina. Può essere dannoso per persone con fenilchetonuria.

Questo medicinale contiene maltodestrina (glucosio). I pazienti affetti da raro malassorbimento di glucosio-galattosio non devono prendere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Anticoagulanti orali

Gli anticoagulanti orali e gli antibiotici a base di penicillina sono stati ampiamente usati nella pratica medica senza che siano stati riportati casi di interazione. Tuttavia, in letteratura ci sono casi di aumentato rapporto internazionale normalizzato in pazienti mantenuti con acenocumarolo o warfarin a cui era stata prescritta una terapia di amoxicillina. Se è necessaria la somministrazione simultanea, deve essere attentamente monitorato il tempo di protrombina o il rapporto internazionale normalizzato quando si aggiunge o si sospende l'amoxicillina. Inoltre, possono essere necessari aggiustamenti di dose degli anticoagulanti orali (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Metotrexato

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

Probenecid

Non è raccomandato l'uso concomitante di probenecid. Probenecid diminuisce la secrezione dei tubuli renali di amoxicillina. L'uso concomitante può causare livelli plasmatici aumentati e prolungati di amoxicillina ma non di acido clavulanico.

Micofenolato mofetile

Nei pazienti trattati con micofenolato mofetile è stata riscontrata la riduzione della concentrazione pre-dose di acido micofenolico metabolita attivo (MPA) di circa il 50%, a seguito dell'inizio di trattamento con amoxicillina ed acido clavulanico orale. 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 sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quel che riguarda la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Dati limitati sull'uso nell'uomo di amoxicillina/acido clavulanico durante la gravidanza non indicano un aumento del rischio di malformazioni congenite. In uno studio singolo su donne con rottura pretermine o prematura della membrana fetale è stato riportato che il trattamento profilattico con amoxicillina/acido clavulanico può essere associato ad un aumento del rischio di enterocolite necrotizzante nei neonati. Si deve evitare l'uso in gravidanza, a meno che non sia ritenuto essenziale dal medico.

Allattamento

Entrambe le sostanze vengono escrete nel latte materno (nulla è noto sugli effetti dell'acido clavulanico sui neonati che vengono allattati). Di conseguenza, nei neonati allattati sono possibili diarrea e infezioni da fungo delle membrane mucose, pertanto l'allattamento al seno deve essere interrotto. Amoxicillina/acido clavulanico deve essere usato durante l'allattamento solo dopo valutazione del rapporto rischio/beneficio da parte del medico curante.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

Di seguito vengono elencate le ADR derivate dagli studi clinici e dalla sorveglianza post-commercializzazione con Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo Pharma Italia, secondo la classificazione MedDRA per classi ed organi.

Per classificare la frequenza degli effetti indesiderati è stata utilizzata la seguente terminologia:

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

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

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

Molto raro ($< 1/10.000$)

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

Infezioni e infestazioni

Candidosi mucocutanea	Comune
Crescita eccessiva di organismi non sensibili	Non nota
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	
Leucopenia reversibile (inclusa neutropenia)	Raro
Trombocitopenia	Raro
Agranulocitosi reversibile	Non nota
Anemia emolitica	Non nota
Prolungamento del tempo di sanguinamento e del tempo di protrombina ¹	Non nota
<u>Disturbi del sistema immunitario¹⁰</u>	
Edema angioneurotico	Non nota
Anafilassi	Non nota
Sindrome simile alla malattia da siero	Non nota
Vasculite da ipersensibilità	Non nota
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	
Capogiri	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
Indigestione	Non comune
Colite associata ad antibiotici ⁴	Non nota
Lingua nera villosa	Non nota
Alterazione del colore dei denti ¹¹	Non nota
<u>Patologie epatobiliari</u>	
Aumento delle AST e/o ALT ⁵	Non comune
Epatite ⁶	Non nota
Icttero colestatico ⁶	Non nota
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo⁷</u>	
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 esantematica acuta generalizzata (AGEP) ⁹	Non nota
Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)	Non nota
<u>Patologie renali e urinarie</u>	
Nefrite interstiziale	Non nota
Cristalluria ⁸	Non nota
¹ Vedere paragrafo 4.4 ² Vedere paragrafo 4.4 ³ La nausea è più spesso associata ad elevate dosi orali. Se le reazioni gastrointestinali sono evidenti, possono essere ridotte assumendo Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo Pharma Italia all'inizio di un pasto. ⁴ Inclusa colite pseudomembranosa e colite emorragica (vedere paragrafo 4.4) ⁵ Un moderato aumento delle AST e/o ALT è stato osservato in pazienti trattati con antibiotici betalattamici, ma il significato di questi risultati non è noto. ⁶ Questi eventi sono stati osservati con altre penicilline e cefalosporine (vedere paragrafo 4.4)	

⁷ Se si verifica una qualsiasi reazione di dermatite da 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 Nei bambini sono stati riferiti molto raramente casi di alterazione del colore superficiale dei denti. Una buona igiene orale può aiutare a prevenire l'alterazione del colore dei denti poiché può solitamente essere rimossa con lo spazzolino.

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 l'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 disturbi dell'equilibrio idroelettrolitico. È stata osservata cristalluria dovuta ad amoxicillina, che in alcuni casi ha portato a insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti con funzionalità renale compromessa o in quelli che assumono dosi elevate possono verificarsi convulsioni.

È stato riportato che amoxicillina precipita nei cateteri della vescica, principalmente dopo somministrazione endovenosa di grandi dosi. Deve essere mantenuto un regolare controllo della pervietà (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento dell'intossicazione

I sintomi gastrointestinali possono essere trattati sintomaticamente, facendo attenzione all'equilibrio idroelettrolitico.

Amoxicillina/acido clavulanico può essere eliminato dalla circolazione tramite emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Associazioni di penicilline, inclusi inibitori della betalattamasi, codice ATC: J01CR02.

Meccanismo di azione

Amoxicillina è una penicillina semisintetica (antibiotico betalattamico) che inibisce uno o più enzimi (spesso definiti proteine penicillina-leganti (PBP)) nel percorso di biosintesi del peptidoglicano batterico, un componente strutturale integrale della parete cellulare batterica. L'inibizione della sintesi del peptidoglicano porta a un indebolimento della parete cellulare, solitamente seguito da lisi e morte cellulare.

Amoxicillina è sensibile alla degradazione da parte della betalattamasi prodotta da batteri resistenti e pertanto il suo spettro di attività da solo non include organismi che producono questi enzimi.

L'acido clavulanico è un agente betalattamico strutturalmente correlato alle penicilline, che inattiva alcuni enzimi della betalattamasi prevenendo così 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 concentrazione inibitoria minima (T>MIC) è considerato il principale determinante dell'efficacia di amoxicillina.

Meccanismo di resistenza

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

- inattivazione da parte di quelle betalattamasi 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 al target.

Impermeabilità dei batteri o i meccanismi della pompa d'efflusso possono causare o contribuire alla resistenza batterica, in particolare nei batteri Gram-negativi.

Breakpoints

I breakpoints MIC per amoxicillina/acido clavulanico sono quelli della Commissione europea sui test per la sensibilità antimicrobica (EUCAST).

Organismo	Breakpoints di sensibilità (µg/ml)		
	Sensibile	Intermedio	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Coagulase-negative staphylococci ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Anaerobi Gram-negativi ¹	≤ 4	8	> 8
Anaerobi Gram-positivi ¹	≤ 4	8	> 8
Breakpoints di non-specie correlate ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ I valori riportati sono per le concentrazioni di Amoxicillina. Per gli scopi dei test di sensibilità, la concentrazione dell'Acido clavulanico viene fissata a 2 mg/l.
² I valori riportati sono per le concentrazioni di Oxacillina.
³ I valori dei breakpoint in tabella sono basati sui breakpoint di Ampicillina.
⁴ I breakpoint resistenti di R>8 mg/l assicurano che tutti gli isolati con meccanismi di resistenza siano riportati come resistenti.
⁵ I valori di breakpoint in tabella sono basati sui breakpoint di Benzilpenicillina.

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e nel tempo per le specie correlate, e si consiglia di raccogliere informazioni sulla resistenza locale, in particolare quando si tratta di gravi infezioni. Se necessario, si deve richiedere il parere di un esperto quando la prevalenza locale della resistenza è tale da mettere in dubbio l'utilità dell'agente almeno in alcuni tipi di infezione.

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

Microrganismi aerobici Gram-negativi

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas spp.

Serratia spp.

Stenotrophomonas maltophilia

Altri microrganismi

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

§ Sensibilità intermedia naturale in assenza di meccanismo di resistenza acquisito.

£ Tutti gli stafilococchi resistenti alla meticillina sono resistenti alla amoxicillina/acido clavulanico

¹ *Streptococcus pneumoniae* che è resistente alla penicillina non deve essere trattato con questa presentazione di amoxicillina/acido clavulanico (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

² Ceppi con diminuita sensibilità sono stati riportati in alcuni paesi dell'UE con una frequenza maggiore al 10%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Amoxicillina e acido clavulanico sono completamente dissociati in soluzione acquosa a pH fisiologico. Entrambi i componenti sono rapidamente ben assorbiti attraverso la via di somministrazione orale. L'assorbimento di amoxicillina/acido clavulanico viene ottimizzato se assunto all'inizio di un pasto. In seguito a somministrazione orale, amoxicillina e acido clavulanico sono biodisponibili per circa il 70%. I profili plasmatici di entrambi i componenti sono simili e il tempo per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica (T_{max}) in ciascun caso è di circa un'ora.

Di seguito vengono presentati i risultati di farmacocinetica di uno studio in cui sono stati somministrati amoxicillina/acido clavulanico (compresse da 875 mg/125 mg due volte al giorno) a digiuno in gruppi di volontari sani.

Media (\pm DS) parametri farmacocinetici					
Sostanza attiva (e) somministrata (e)	Dose	C_{max}	T_{max} *	AUC _(0-24h)	T 1/2
	(mg)	(μ g/ml)	(h)	(μ g.h/ml)	(h)
Amoxicillina					
AMX/CA 875/125mg	875	11,64 \pm 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
Acido clavulanico					
AMX/CA 875/125mg	125	2,18 \pm 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 \pm 3,04	0,96 \pm 0,12
AMX-amoxicillina, CA- acido clavulanico					
* Mediana (range)					

Le concentrazioni sieriche di amoxicillina e acido clavulanico ottenute con amoxicillina/acido clavulanico sono simili a quelle prodotte tramite somministrazione orale di dosi equivalenti di amoxicillina o acido clavulanico in monoterapia.

Distribuzione

Circa il 25% dell'acido clavulanico plasmatico totale e il 18% dell'amoxicillina plasmatica totale è legata alla proteina. Il volume apparente di distribuzione è di circa 0,3-0,4 l/kg per amoxicillina e di circa 0,2 l/kg per acido clavulanico.

In seguito a somministrazione endovenosa, sia amoxicillina che acido clavulanico sono stati trovati nella cistifellea, nel tessuto addominale, nella pelle, nel grasso, nei tessuti muscolari, nei liquidi sinoviali e peritoneali, nella bile e nel pus. Amoxicillina non si distribuisce adeguatamente nel liquido cerebrospinale.

Dagli studi su animali non è emersa evidenza di significativa ritenzione nei tessuti di materiale del farmaco derivato da ciascuno dei due componenti. Amoxicillina, come gran parte delle penicilline, può essere rilevato 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 superiori al 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.

Amoxicillina/acido clavulanico ha un'emivita di eliminazione media 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 da 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 di 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) nelle prime settimane di vita l'intervallo di somministrazione non deve superare due somministrazioni giornaliere, a causa dell'immaturità della via renale di eliminazione. 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 di appartenenza

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.

Compromissione renale

La clearance sierica totale di amoxicillina/acido clavulanico diminuisce proporzionalmente 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 compromissione renale devono evitare eccessivo accumulo di amoxicillina mantenendo allo stesso tempo adeguati livelli di acido clavulanico (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Il dosaggio per i pazienti con compromissione 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 farmacologia di sicurezza, genotossicità e tossicità riproduttiva.

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

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo Pharma Italia o suoi componenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra

Acido succinico (E363)

Ipromellosa

Gomma xantano (E415)

Aspartame (E951)

Diossido di silicio (E551)

Crema di fragola permaseal 11407-31 [maltodestrina, glicole propilenico (E1520), sostanza aromatizzante identica a quella naturale, amido modificato (E1450), sostanza aromatizzante naturale].

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Polvere: 2 anni.

Sospensione ricostituita: 7 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Polvere per sospensione: Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

La sospensione ricostituita deve essere conservata in frigorifero (2°C – 8°C) ed utilizzata entro 7 giorni.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone traslucido in HDPE con chiusura in polipropilene bianco opaco a prova di bambino con tampone sigillante.

La presentazione da 35 ml è fornita con una siringa in polistirene da 5 ml graduata ad intervalli di 0,5 ml.

Le presentazioni da 70 ml, 100 ml e 140 ml sono fornite con cucchiaino dosatore per l'assunzione di 2,5 ml o 5 ml di sospensione ricostituita.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Verificare che il sigillo del tappo sia intatto prima dell'uso. Agitare il flacone per sciogliere la polvere. Aggiungere il volume di acqua (come indicato di seguito) capovolgere e agitare bene. In alternativa, riempire il flacone di acqua fino ad appena sotto il segno sul flacone, capovolgere e agitare bene, poi riempire con acqua esattamente fino al segno, capovolgere e agitare di nuovo.

Dosaggio	Volume di acqua da aggiungere per la ricostituzione (ml)	Volume finale di sospensione orale ricostituita (ml)
400 mg+57 mg/5 ml	31 ml	35 ml
	62 ml	70 ml
	89 ml	100 ml
	124 ml	140 ml

Agitare bene il flacone prima di ciascuna dose.

L'aspetto della sospensione dopo la ricostituzione è di una sospensione da banca a giallo chiaro al gusto di fragola.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Via S. Giuseppe 102
21047 Saronno (VA)
Italia

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

AIC n. 042221010 " 400 mg+57 mg/5 ml polvere per sospensione orale" 1 flacone in HPDE da 35 con siringa graduata

AIC n. 042221022 " 400 mg+57 mg/5 ml polvere per sospensione orale" 1 flacone in HPDE da 70 ml con misurino graduato

AIC n. 042221034 " 400 mg+57 mg/5 ml polvere per sospensione orale" 1 flacone in HPDE da 100 ml misurino graduato

AIC n. 042221046 " 400 mg+57 mg/5 ml polvere per sospensione orale" 1 flacone in HPDE da 140 ml misurino graduato

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

05/12/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO