

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz A/S 1000 mg/200 mg polvere per soluzione iniettabile/infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 1000 mg di amoxicillina (come sale di sodio) e 200 mg di acido clavulanico (come sale di potassio).

Eccipienti con effetti noti:

Il contenuto di sodio di ogni flaconcino è di 2,7 mmol. Il contenuto di potassio di ogni flaconcino è di 1,0 mmol.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile/infusione.

Polvere cristallina di colore bianco o quasi bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz A/S è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1):

- Infezioni gravi dell'orecchio, del naso e della gola (come mastoiditi, ascessi peritonsillari, epiglottiti e sinusiti quando accompagnate da gravi segnali e sintomi sistemici)
- Esacerbazioni acute di bronchiti croniche (diagnosticate in modo adeguato)
- Polmonite acquisita in comunità
- Cistite
- Pielonefrite
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli in particolare cellulite, morsi di animale, ascessi dentali gravi con celluliti diffuse
- Infezioni ossee ed articolari, in particolare osteomielite
- Infezioni intra-addominali
- Infezioni dei genitali femminili

Profilassi delle infezioni associate a interventi chirurgici negli adulti che interessano:

- Il tratto gastrointestinale
- La cavità pelvica
- Testa e collo
- Il tratto biliare

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Documento reso disponibile da AIFA il 15/12/2018

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).

La dose di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz A/S 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 Sandoz A/S (ad esempio quelle che forniscono dosi più alte di amoxicillina e/o di differenti rapporti di amoxicillina – acido clavulanico) devono essere considerate se necessario (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Questa polvere per soluzione per infusione di amoxicillina/acido clavulanico fornisce una dose totale giornaliera di 3000 mg di amoxicillina e 600 mg di acido clavulanico, quando somministrata come raccomandato di seguito. Se si considera necessario aumentare la dose giornaliera di amoxicillina, si raccomanda di identificare un'altra formulazione alternativa di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz A/S per evitare la somministrazione di dosi giornaliere elevate non necessarie di acido clavulanico.

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

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

Adulti e bambini di peso \geq 40 kg

Per il trattamento delle infezioni come indicato nel paragrafo 4.1: 1000 mg/200 mg ogni 8 ore

Per la profilassi chirurgica	<p>Per operazioni inferiori ad 1 ora, la dose raccomandata è da 1000 mg/200 mg a 2000 mg/200 mg somministrata all'induzione dell'anestesia. (La dose di 2000 mg/200 mg può essere raggiunta usando una formulazione endovenosa alternativa di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz A/S).</p> <p>Nel caso l'operazione superi la durata di 1 ora, la dose raccomandata è da 1000 mg/200 mg a 2000 mg/200 mg somministrata all'induzione dell'anestesia, fino a 3 dosi di 1000 mg/200 mg in 24 ore.</p> <p>Segnali clinici evidenti di infezione durante l'operazione richiederanno un normale corso di terapia endovena o orale post-operatoria.</p>
------------------------------	--

Popolazione pediatrica

Bambini di peso $<$ 40 kg

Dosi raccomandate:

- *Bambini di età pari o superiore a 3 mesi:* 25 mg/5 mg per kg ogni 8 ore.
- *Bambini di età inferiore a 3 mesi o di peso inferiore a 4 kg:* 25 mg/5 mg per kg ogni 12 ore.

Anziani

Non si considera necessario un aggiustamento del dosaggio.

Danno renale

Gli aggiustamenti della dose si basano sul livello massimo raccomandato di amoxicillina.

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

Adulti e bambini di peso ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	Dose iniziale di 1000 mg/200 mg seguita da 500 mg/100 mg somministrati due volte al giorno
CrCl < 10 ml/min	Dose iniziale di 1000 mg/200 mg seguita da 500 mg/100 mg somministrati ogni 24 ore
Emodialisi	Dose iniziale di 1000 mg/200 mg seguita da 500 mg/100 mg somministrati ogni 24 ore, con ulteriore dose da 500 mg/100 mg alla fine della dialisi (in quanto le concentrazioni sieriche sia di amoxicillina che di acido clavulanico sono diminuite).

Bambini di peso < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	25 mg/5 mg per kg somministrati ogni 12 ore
CrCl < 10 ml/min	25 mg/5 mg per kg somministrati ogni 24 ore
Emodialisi	25 mg/5 mg per kg somministrati ogni 24 ore, con ulteriore dose di 12,5 mg/2,5 mg per kg alla fine della dialisi (in quanto le concentrazioni sieriche sia di amoxicillina che di acido clavulanico sono diminuite).

Danno epatico

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

Modo di somministrazione

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz A/S è per uso endovenoso.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz A/S deve essere somministrato o con iniezione endovenosa lenta per un periodo da 3 a 4 minuti direttamente in vena oppure via flebo o infusione tra i 30 e 40 minuti. Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz A/S non è adatto per somministrazioni intramuscolari.

Ai bambini di età inferiore ai 3 mesi amoxicillina/acido clavulanico deve essere somministrato solo per infusione.

Il trattamento con amoxicillina/acido clavulanico può essere iniziato con l'uso di una preparazione endovenosa e completato con una appropriata preparazione orale, come considerato adatto per il singolo paziente.

Per le informazioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, 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 amoxicillina/acido clavulanico, deve essere condotta un'indagine accurata riguardante precedenti reazioni di ipersensibilità alle penicilline, alle cefalosporine o altri agenti beta- lattamici (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

In pazienti in terapia con penicillina sono state segnalate reazioni di ipersensibilità grave e occasionalmente fatale (incluse reazioni anafilattoidi e reazioni avverse cutanee e 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 amoxicillina/acido clavulanico può non essere adatta per l'uso nel caso vi sia un rischio elevato che i presunti patogeni abbiano una resistenza agli agenti beta-lattamici, non mediata da beta-lattamasi suscettibili all'inibizione da parte dell'acido clavulanico. Non essendo disponibili dati per T>MIC e i dati per confrontare la presentazione orale sono borderline, questa presentazione (senza aggiunta di amoxicillina) può non essere adatta per il trattamento delle *S. pneumoniae* penicillino-resistenti.

Si possono presentare convulsioni in pazienti con insufficienza della funzionalità renale o in quelli che ricevono alte dosi (vedere paragrafo 4.8).

Si deve evitare la somministrazione di amoxicillina/acido clavulanico qualora si sospetti la mononucleosi infettiva, in quanto in questa condizione l'utilizzo di amoxicillina è stato associato alla comparsa di rash morbilliforme.

L'uso concomitante di allopurinolo durante il trattamento con amoxicillina può aumentare la probabilità di reazioni allergiche cutanee.

L'uso prolungato può causare occasionalmente lo sviluppo di organismi resistenti.

La comparsa di un eritema generalizzato con pustole causato da febbre durante la fase iniziale del trattamento, può essere un sintomo di pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) (vedere paragrafo 4.8). Questa reazione richiede una sospensione di amoxicillina/acido clavulanico 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 segnalati prevalentemente nei pazienti maschi ed anziani e possono essere associati al trattamento prolungato. Questi eventi sono stati raramente segnalati 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 medicinali noti per avere potenziali effetti epatici (vedere paragrafo 4.8).

Colite associata agli antibiotici è stata segnalata con quasi tutti gli agenti antibatterici, inclusa amoxicillina, e può essere di gravità da lieve a pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è importante tenere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di qualsiasi antibiotico. Se dovesse sopravvenire colite associata ad antibiotici, amoxicillina/acido clavulanico deve essere immediatamente sospeso, deve essere consultato un medico e iniziata una appropriata terapia. In questa situazione i medicinali anti-peristaltici sono controindicati.

Durante una terapia prolungata si consiglia di verificare periodicamente la funzionalità sistemico-organica, compresa la funzionalità renale, epatica ed ematopoietica.

Raramente è stato segnalato allungamento del tempo di protrombina in pazienti in trattamento con amoxicillina/acido clavulanico. Un appropriato monitoraggio deve essere effettuato nel caso di somministrazione concomitante di anticoagulanti. Per mantenere il livello desiderato di anticoagulazione possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio degli anticoagulanti orali (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Nei pazienti con insufficienza renale, il dosaggio deve essere aggiustato in base al grado di insufficienza (vedere paragrafo 4.2).

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

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

La presenza di acido clavulanico in amoxicillina/acido clavulanico può causare un legame non specifico di IgG e albumina da parte delle membrane dei globuli rossi, che porta a un falso positivo nel test di Coombs.

Sono stati segnalati risultati positivi del test Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA in pazienti che hanno ricevuto amoxicillina/acido clavulanico e che sono stati conseguentemente trovati non infetti da *Aspergillus*. Con il test Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA, sono state segnalate reazioni incrociate con polisaccaridi non-*Aspergillus* e polifuranosio. Pertanto risultati positivi nei test in pazienti che ricevono amoxicillina/acido clavulanico devono essere interpretati con cautela e confermati da altri metodi diagnostici.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz A/S, 1000 mg/200 mg

Questo medicinale contiene 62,9 mg (2,7 mmol) di sodio per flaconcino, equivalente a 3,145% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2g di sodio per un adulto.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Anticoagulanti orali

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

Metotrexato

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

Probenecid

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

amoxicillina nel sangue ma non di acido clavulanico.

Micofenolato mofetile

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

4.6 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. La possibilità di sensibilizzazione deve essere presa in considerazione. 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 $<1/100$)

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).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza
Infezioni e infestazioni	
Candidiasi mucocutanea	Comune
Sviluppo di organismi non-suscettibili	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	

Leucopenia reversibile (compresa neutropenia)	Raro
Trombocitopenia	Raro
Agranulocitosi reversibile	Non nota
Anemia emolitica	Non nota
Prolungamento del tempo di sanguinamento e di protrombina ¹	Non nota
Disturbi del sistema immunitario¹⁰	
Edema angioneurotico	Non nota
Anafilassi	Non nota
Sindrome simil-malattia da siero	Non nota
Vasculite da ipersensibilità	Non nota
Patologie del sistema nervoso	
Capogiro	Non comune
Cefalea	Non comune
Convulsioni ²	Non nota
Meningite asettica	Non nota
Patologie vascolari	
Tromboflebiti ³	Raro
Patologie gastrointestinali	
Diarrea	Comune
Nausea	Non comune
Vomito	Non comune
Indigestione	Non comune
Colite associata ad antibiotici ⁴	Non nota
Patologie epatobiliari	
Aumento delle AST e/o ALT ⁵	Non comune
Epatite ⁶	Non nota
Ittero colestatico ⁶	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo⁷	
Esantema della cute	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
Reazioni 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 Nel punto di iniezione ⁴ Incluse la colite pseudomembranosa e la colite emorragica (vedere paragrafo 4.4) ⁵ Un aumento moderato della AST e/o della ALT è stato osservato nei pazienti trattati con antibiotici della classe dei beta-lattamici, ma il significato di queste osservazioni non è noto ⁶ Questi eventi sono stati osservati con altre penicilline e cefalosporine (vedere paragrafo 4.4) ⁷ Se si manifesta una qualsiasi reazione cutanea di ipersensibilità il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4) ⁸ Vedere paragrafo 4.9 ⁹ Vedere paragrafo 4.4 ¹⁰ Vedere paragrafi 4.3 e 4.4	

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 dell'intossicazione

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

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

L'amoxicillina, una penicillina semisintetica (antibiotico beta-lattamico), inibisce uno o più enzimi (spesso riferiti come proteine leganti la penicillina, PBPs) della via biosintetica del peptidoglicano batterico. Questo biopolimero è un componente strutturale integrale della parete cellulare batterica. L'inibizione della sintesi del peptidoglicano porta all'indebolimento della parete cellulare, a cui fa seguito in genere la lisi cellulare e la morte batterica.

L'amoxicillina è suscettibile alla degradazione da parte delle beta-lattamasi prodotte da batteri resistenti e pertanto lo spettro di attività dell'amoxicillina da sola non include organismi che producono tali enzimi.

L'acido clavulanico è un beta-lattamico strutturalmente correlato alle penicilline. Inattiva alcuni enzimi beta-lattamici, prevenendo di conseguenza l'inattivazione dell'amoxicillina. L'acido clavulanico da solo non esercita un effetto antibatterico clinicamente utile.

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 coagulasi-negativi ²	≤ 0,25		>0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	>8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	>0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	>2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	>8
Anaerobi Gram-negativi ¹	≤ 4	8	> 8
Anaerobi Gram-positivi ¹	≤ 4	8	> 8
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 le concentrazioni di oxacillina

³ I valori di breakpoint nella tabella sono basati sui breakpoint per l'ampicillina

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

⁵ I valori di breakpoint nella tabella sono basati sui breakpoint della benzilpenicillina

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate ed è desiderabile una informazione locale sulla resistenza, particolarmente in caso di trattamento di infezioni gravi. 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.

Specie comunemente suscettibili

Micro-organismi aerobici Gram-positivi

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (meticillino sensibile)^f

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes e altri streptococchi beta-emolitici

Streptococcus viridans gruppo

<p><u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u> <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i>[§] <i>Pasteurella multocida</i></p>
<p><u>Micro-organismi anaerobici</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</p>
<p><u>Micro-organismi aerobici Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecium</i>[§]</p>
<p><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></p>
<p>Organismi intrinsecamente resistenti</p>
<p><u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u> <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></p>
<p><u>Altri micro-organismi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psitaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>§ Suscettibilità intermedia naturale in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza £ Tutti gli stafilococchi meticillini-resistenti sono resistenti all'amoxicillina/acido clavulanico § Tutti gli organismi con resistenza all'amoxicillina non mediata da beta-lattamasi sono resistenti all'amoxicillina/acido clavulanico 1 Questa presentazione di amoxicillina/acido clavulanico può non essere adatta al trattamento dello <i>Streptococcus pneumoniae</i> che è resistente alla penicillina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4) 2 Ceppi con suscettibilità ridotta sono stati ritrovati in molti paesi dell'EU con una frequenza più alta del 10%</p>

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Di seguito sono presentati i risultati di farmacocinetica di studi, nei quali amoxicillina/acido clavulanico 500 mg/100 mg o 1000 mg/200 mg è stato somministrato a gruppi di volontari sani con iniezione in bolo endovenoso.

Media (\pm DS) dei parametri farmacocinetici <i>Iniezione in bolo endovenoso</i>					
Dose somministrata	Amoxicillina				
	Dose	Picco medio di concentrazione sierica(μ g/ml)	T 1/2 (ore)	AUC (h.mg/l)	Eliminazione urinaria (% da 0 a 6 h)
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
Acido Clavulanico					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX – amoxicillina, CA – acido clavulanico					

Distribuzione

Circa il 25% dell'acido clavulanico totale nel plasma e il 18% dell'amoxicillina totale 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, nella bile e nel pus. L'amoxicillina non è adeguatamente distribuita nel fluido cerebrospinale.

Dagli studi nell'animale non si evidenzia una significativa ritenzione tissutale di materiale farmaco-derivato di entrambi i componenti. L'amoxicillina, come la maggior parte delle penicilline, può essere rilevata nel latte materno. Tracce di acido clavulanico possono essere rilevate nel latte materno (vedere paragrafo 4.6).

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

L'amoxicillina/acido clavulanico ha un'emivita media di eliminazione di circa un'ora ed una clearance totale media di circa 25 l/ora in soggetti sani. Approssimativamente il 60-70% dell'amoxicillina e il 40-65% dell'acido clavulanico sono escreti immodificati nelle urine durante le prime 6 ore successive alla somministrazione di una singola iniezione endovenosa in bolo da 500/100 mg o di una singola iniezione endovenosa in bolo da 1000/200 mg. Diversi studi hanno rilevato che l'escrezione urinaria era del 50-85% per l'amoxicillina e tra 27-60% per l'acido clavulanico durante un periodo di 24 ore. Nel caso dell'acido clavulanico, la maggiore quantità di medicinale 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).

Popolazione pediatrica

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.

Anziani

Poiché i pazienti anziani hanno più probabilmente una riduzione della funzionalità renale, può essere utile monitorare la funzionalità renale.

Danno 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 medicinale 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).

Danno epatico

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 sicurezza farmacologica, 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 cambiamento di colorazione della lingua.

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con amoxicillina e acido clavulanico o con i suoi componenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti.

6.2 Incompatibilità

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz A/S non deve essere miscelato con soluzioni di aminoacidi, emulsioni lipidiche, sangue e soluzioni contenenti glucosio.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz A/S è meno stabile con infusioni contenenti destrano o bicarbonato. La soluzione ricostituita deve, quindi, non essere aggiunta a tali infusioni ma può essere iniettata nel tubo a goccia per un periodo di tre-quattro minuti.

A causa della inattivazione degli aminoglicosidi da parte dell'amoxicillina, deve essere evitata la miscelazione *in-vitro*.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Soluzione ricostituita:

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per la soluzione iniettabile ricostituita per 15 minuti se conservata a 25 ° C e per la soluzione ricostituita per infusione per 60 minuti se conservata a 25 ° C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione escluda il rischio di contaminazione microbica, le soluzioni iniettabile e per infusione devono essere utilizzate immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno.

Condizioni di conservazione dopo ricostituzione:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini da 20 ml, di vetro incolore di tipo II con tappo alogeno di gomma butilica e ghiera flip-off in alluminio.

Confezioni da 1, 5, 10, 20, 30, 50 e 100 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La procedura di ricostituzione deve avvenire in condizioni asettiche. Prima della somministrazione la soluzione deve essere ispezionata visivamente per presenza di particelle. La soluzione deve essere usata solo se limpida e priva di particelle. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Solo per uso singolo.

Preparazione di iniezioni endovenose:

Flaconcini contenenti 1000 mg/200 mg sono diluiti con 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili

Flaconcino da	Acqua per preparazioni iniettabili	Volume dopo ricostituzione	Concentrazione dopo ricostituzione*
1000/200 mg	20 ml	20,25 ml	49,4/9,9 mg/ml

* Dati basati su studi di laboratorio

Preparazione di infusioni endovenose:

Flaconcini contenenti 1000 mg/200 mg sono diluiti con 20ml di acqua per preparazioni iniettabili o dei seguenti fluidi: soluzione salina fisiologica, sodio lattato 167 mmol / l, soluzione di Ringer, soluzione di Hartmann.

La ricostituzione della soluzione per infusione pronta all'uso deve avvenire in due fasi, al fine di consentire la ricostituzione del volume necessario per soluzione per infusione:

Il flaconcino di 1000 mg/200 mg viene dapprima ricostituito con uno dei fluidi endovenosi compatibili nel suo flaconcino. Questa soluzione deve poi essere trasferita in una sacca per infusione adeguata, che dovrebbe contenere lo stesso fluido compatibile usato per la ricostituzione, con un volume di 50 ml o fino a 100ml.

Le condizioni asettiche, controllate e convalidate, devono essere rispettate.

Se il prodotto è disciolto in acqua per preparazioni iniettabili, come specificato, questa soluzione può essere miscelata con i seguenti solventi: Acqua per preparazioni iniettabili, soluzione salina fisiologica, sodio lattato 167 mmol / l, soluzione Ringer's, soluzione Hartmann's.

Le soluzioni per infusione endovenosa devono essere somministrate per intero entro 60 minuti dalla preparazione.

Dopo dissoluzione in acqua per preparazioni iniettabili, si potrebbe verificare un colore rosa transitorio; la soluzione sarà rapidamente di nuovo chiara in seguito.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Copenhagen S, Danimarca

Rappresentante per l'Italia:
Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni 1
21040 Origgio (Varese)
Italia

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

043978016 - "1000 mg/200 mg polvere per soluzione iniettabile/infusione" 1 flaconcino in vetro
043978028 - "1000 mg/200 mg polvere per soluzione iniettabile/infusione" 5 flaconcini in vetro
043978030 - "1000 mg/200 mg polvere per soluzione iniettabile/infusione" 10 flaconcini in vetro
043978042 - "1000 mg/200 mg polvere per soluzione iniettabile/infusione" 20 flaconcini in vetro
043978055 - "1000 mg/200 mg polvere per soluzione iniettabile/infusione" 30 flaconcini in vetro
043978067 - "1000 mg/200 mg polvere per soluzione iniettabile/infusione" 50 flaconcini in vetro
043978079 - "1000 mg/200 mg polvere per soluzione iniettabile/infusione" 100 flaconcini in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

06/08/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz A/S 2000 mg/200 mg polvere per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 2000 mg di amoxicillina (come sale di sodio) e 200 mg di acido clavulanico (come sale di potassio).

Eccipienti con effetti noti:

Il contenuto di sodio di ogni flaconcino è di 5,5 mmol. Il contenuto di potassio di ogni flaconcino è di 1,0 mmol.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere cristallina di colore bianco o quasi bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz A/S è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1):

- Infezioni gravi dell'orecchio, del naso e della gola (come mastoiditi, ascessi peritonsillari, epiglottiti e sinusiti quando accompagnate da gravi segnali e sintomi sistemici)
- Esacerbazioni acute di bronchiti croniche (diagnosticate in modo adeguato)
- Polmonite acquisita in comunità
- Cistite
- Pielonefrite
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli in particolare cellulite, morsi di animale, ascessi dentali gravi con celluliti diffuse
- Infezioni ossee ed articolari, in particolare osteomielite
- Infezioni intra-addominali
- Infezioni dei genitali femminili

Profilassi delle infezioni associate a interventi chirurgici negli adulti che interessano:

- Il tratto gastrointestinale
- La cavità pelvica
- Testa e collo
- Il tratto biliare

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

La dose di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz A/S 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 Sandoz A/S (ad esempio quelle che forniscono dosi più alte di amoxicillina e/o di differenti rapporti di amoxicillina – acido clavulanico) devono essere considerate se necessario (vedere paragrafo 5.1).

Questa polvere per soluzione per infusione di amoxicillina/acido clavulanico fornisce una dose totale giornaliera di 6000 mg di amoxicillina e 600 mg di acido clavulanico, quando somministrata come raccomandato di seguito. Se si considera necessario aumentare la dose giornaliera di amoxicillina, questo non deve essere ottenuto aumentando la dose di amoxicillina/ acido clavulanico. Questo per evitare la somministrazione di dosi giornaliere elevate non necessarie di acido clavulanico.

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

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

Adulti e bambini di peso \geq 40 kg

Dosi raccomandate per il trattamento delle infezioni come indicato nel paragrafo 4.1:

- 1000 mg/100 mg ogni 8-12 ore o
- 2000 mg/200 mg ogni 12 ore

Per le infezioni molto gravi, la dose può essere aumentata fino a un massimo di 2000 mg / 200 mg ogni 8 ore.

Per la profilassi chirurgica	<p>Per operazioni che durano meno di 1 ora, la dose raccomandata è da 1000 mg/100 mg a 2000 mg/200 mg somministrata all'induzione dell'anestesia.</p> <p>Nel caso l'operazione superi la durata di 1 ora, la dose raccomandata è da 1000 mg/100 mg a 2000 mg/200 mg somministrata all'induzione dell'anestesia, fino a 3 dosi di 1000 mg/100 mg nelle 24 ore.</p> <p>Segnali clinici evidenti di infezione durante l'operazione richiederanno un normale corso di terapia endovena o orale post-operatoria.</p>
------------------------------	---

Popolazione pediatrica

Bambini di peso < 40 kg

Dosi raccomandate:

- *Bambini di età pari o superiore a 3 mesi: 50 mg/5 mg per kg ogni 8 ore*
- *Bambini di età inferiore a 3 mesi o di peso inferiore a 4 kg: 50 mg/5 mg per kg ogni 12 ore.*

Anziani

Non si considera necessario un aggiustamento del dosaggio.

Danno renale

Gli aggiustamenti della dose si basano sul livello massimo raccomandato di amoxicillina.

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

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz A/S 2000mg/200mg quando somministrato in una infusione, deve essere utilizzato per la profilassi chirurgica solo in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min.

Danno epatico

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

Modo di somministrazione

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz A/S è per uso endovenoso.

Ai bambini di età inferiore ai 3 mesi amoxicillina/acido clavulanico deve essere somministrato solo tramite infusione.

Il trattamento con amoxicillina/acido clavulanico può essere iniziato mediante l'uso di una preparazione endovenosa e completato con una formulazione orale appropriata come ritenuto appropriato per il singolo paziente.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz A/S 2000 mg/200 mg deve essere somministrato con infusione endovenosa dai 30 ai 40 minuti. Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz A/S non è adatto per somministrazioni intramuscolari.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, 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 amoxicillina/acido clavulanico, deve essere condotta un'indagine accurata riguardante precedenti reazioni di ipersensibilità alle penicilline, alle cefalosporine o altri agenti beta-lattamici (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

In pazienti in terapia con penicillina sono state segnalate reazioni di ipersensibilità 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 amoxicillina/acido clavulanico può non essere adatta per l'uso nel caso vi sia un rischio elevato che i presunti patogeni abbiano una resistenza agli agenti betalattamici, non mediata da beta-lattamasi suscettibili all'inibizione da parte dell'acido clavulanico. Alla dose raccomandata fino a 1000 mg/100 mg ogni 8 ore, questa presentazione può non essere adatta per il trattamento delle *S. pneumoniae* penicillino-resistenti. Per la copertura di questi patogeni è richiesta una dose di almeno 2000 mg/200 mg ogni 12 ore.

Si possono presentare convulsioni in pazienti con insufficienza della funzionalità renale o in quelli che ricevono alte dosi (vedere paragrafo 4.8).

Si deve evitare la somministrazione di amoxicillina/acido clavulanico qualora si sospetti la mononucleosi infettiva, in quanto in questa condizione l'utilizzo di amoxicillina è stato associato alla comparsa di rash morbilliforme.

L'uso concomitante di allopurinolo durante il trattamento con amoxicillina può aumentare la probabilità di reazioni allergiche cutanee.

L'uso prolungato può causare occasionalmente lo sviluppo di organismi resistenti.

La comparsa di un eritema generalizzato con pustole causato da febbre durante la fase iniziale del trattamento, può essere un sintomo di pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) (vedere paragrafo 4.8). Questa reazione richiede una sospensione di amoxicillina/acido clavulanico ed è controindicata qualsiasi successiva somministrazione di amoxicillina.

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

Eventi epatici sono stati segnalati prevalentemente nei pazienti maschi ed anziani e possono essere associati al trattamento prolungato. Questi eventi sono stati raramente segnalati 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 medicinali noti per avere potenziali effetti epatici (vedere paragrafo 4.8).

Colite associata agli antibiotici è stata segnalata con quasi tutti gli agenti antibatterici, inclusa amoxicillina, e può essere di gravità da lieve a pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è importante tenere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di qualsiasi antibiotico. Se dovesse sopravvenire colite associata ad antibiotici, amoxicillina/acido clavulanico deve essere immediatamente sospeso, deve essere consultato un medico e iniziata una appropriata terapia. In questa situazione i medicinali anti-peristaltici sono controindicati.

Durante una terapia prolungata si consiglia di verificare periodicamente la funzionalità sistemico-organica, compresa la funzionalità renale, epatica ed ematopoietica.

Raramente è stato segnalato allungamento del tempo di protrombina in pazienti in trattamento con amoxicillina/acido clavulanico. Un appropriato monitoraggio deve essere effettuato nel caso di somministrazione concomitante di anticoagulanti. Per mantenere il livello desiderato di anticoagulazione possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio degli anticoagulanti orali (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Nei pazienti con insufficienza renale, il dosaggio deve essere aggiustato in base al grado di insufficienza (vedere paragrafo 4.2).

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

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

La presenza di acido clavulanico in amoxicillina/acido clavulanico può causare un legame non specifico di IgG e albumina da parte delle membrane dei globuli rossi, che porta a un falso positivo nel test di Coombs.

Sono stati segnalati risultati positivi del test Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA in pazienti che hanno ricevuto amoxicillina/acido clavulanico e che sono stati conseguentemente trovati non infetti da *Aspergillus*. Con il test Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA, sono state riportate reazioni incrociate con polisaccaridi non-*Aspergillus* e polifuranosio. Pertanto risultati positivi nei test in pazienti che ricevono amoxicillina/acido clavulanico devono essere interpretati con cautela e confermati da altri metodi diagnostici.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz A/S, 2000 mg/200 mg

Questo medicinale contiene 125,9 mg (5,5 mmol) di sodio per flaconcino o flacone, equivalente a 6.295% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2g di sodio per un adulto.. Da prendere in considerazione per pazienti con una dieta iposodica.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Anticoagulanti orali

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

Metotrexato

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

Probenecid

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

Micofenolato mofetile

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Documento reso disponibile da AIFA il 15/12/2018

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).

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. La possibilità di sensibilizzazione deve essere presa in considerazione. 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 $<1/100$)

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).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza
Infezioni e infestazioni	
Candidiasi mucocutanea	Comune
Sviluppo di organismi non-suscettibili	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Leucopenia reversibile (compresa neutropenia)	Raro
Trombocitopenia	Raro
Agranulocitosi reversibile	Non nota
Anemia emolitica	Non nota
Prolungamento del tempo di sanguinamento e di protrombina ¹	Non nota
Disturbi del sistema immunitario¹⁰	
Edema angioneurotico	Non nota
Anafilassi	Non nota
Sindrome simil-malattia da siero	Non nota
Vasculite da ipersensibilità	Non nota
Patologie del sistema nervoso	
Capogiro	Non comune

Cefalea	Non comune
Convulsioni ²	Non nota
Meningite asettica	Non nota
Patologie vascolari	
Tromboflebiti ³	Raro
Patologie gastrointestinali	
Diarrea	Comune
Nausea	Non comune
Vomito	Non comune
Indigestione	Non comune
Colite associata ad antibiotici ⁴	Non nota
Patologie epatobiliari	
Aumento delle AST e/o ALT ⁵	Non comune
Epatite ⁶	Non nota
Ittero colestatico ⁶	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo⁷	
Esantema della cute	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
Patologie renali e urinarie	
Nefrite interstiziale	Non nota
Cristalluria ⁸	Non nota
¹ Vedere paragrafo 4.4 ² Vedere paragrafo 4.4 ³ Nel punto di iniezione ⁴ Incluse la colite pseudomembranosa e la colite emorragica (vedere paragrafo 4.4) ⁵ Un aumento moderato della AST e/o della ALT è stato osservato nei pazienti trattati con antibiotici della classe dei beta-lattamici, ma il significato di queste osservazioni non è noto ⁶ Questi eventi sono stati osservati con altre penicilline e cefalosporine (vedere paragrafo 4.4) ⁷ Se si manifesta una qualsiasi reazione cutanea di ipersensibilità il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4) ⁸ Vedere paragrafo 4.9 ⁹ Vedere paragrafo 4.4 ¹⁰ Vedere paragrafi 4.3 e 4.4	

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 dell'intossicazione

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

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

L'amoxicillina, una penicillina semisintetica (antibiotico beta-lattamico), inibisce uno o più enzimi (spesso riferiti come proteine leganti la penicillina, PBPs) della via biosintetica del peptidoglicano batterico. Questo biopolimero è un componente strutturale integrale della parete cellulare batterica. L'inibizione della sintesi del peptidoglicano porta all'indebolimento della parete cellulare, a cui fa seguito in genere la lisi cellulare e la morte batterica.

L'amoxicillina è suscettibile alla degradazione da parte delle beta-lattamasi prodotte da batteri resistenti e pertanto lo spettro di attività dell'amoxicillina da sola non include organismi che producono tali enzimi.

L'acido clavulanico è un beta-lattamico strutturalmente correlato alle penicilline. Inattiva alcuni enzimi beta-lattamici, prevenendo di conseguenza l'inattivazione dell'amoxicillina. L'acido clavulanico da solo non esercita un effetto antibatterico clinicamente utile.

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 coagulasi-negativi ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	>8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	>2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	>8
Anaerobi Gram-negativi ¹	≤ 4	8	> 8
Anaerobi Gram-positivi ¹	≤ 4	8	> 8
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 le concentrazioni di oxacillina

³ I valori di breakpoint nella tabella sono basati sui breakpoint per l'ampicillina

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

⁵ I valori di breakpoint nella tabella sono basati sui breakpoint della benzilpenicillina

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate ed è desiderabile un'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.

Specie comunemente suscettibili
<u>Micro-organismi aerobici Gram-positivi</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino sensibile) ^f
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> e altri streptococchi beta-emolitici
<i>Streptococcus viridans</i> gruppo
<u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u>
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>
<i>Capnocytophaga</i> spp.
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoea</i> ⁸
<i>Pasteurella multocida</i>
<u>Micro-organismi anaerobici</u>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema
<u>Micro-organismi aerobici Gram-positivi</u>

Enterococcus faecium §

Micro-organismi aerobici Gram-negativi

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Organismi intrinsecamente resistenti

Micro-organismi aerobici Gram-negativi

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

Altri micro-organismi

Chlamydia trachomatis
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

§ Suscettibilità intermedia naturale in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza

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

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

1 Questa presentazione di amoxicillina/acido clavulanico può non essere adatta al trattamento dello *Streptococcus pneumoniae* che è resistente alla penicillina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)

2 Ceppi con suscettibilità ridotta sono stati ritrovati in molti paesi dell'EU con una frequenza più alta del 10%

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Di seguito sono presentati i risultati di farmacocinetica di studi nei quali amoxicillina/acido clavulanico è stato somministrato a gruppi di volontari sani con un'infusione endovenosa da 2000 mg/200 mg di oltre 30 minuti.

Media (±DS) dei parametri farmacocinetici					
<i>Infusione endovenosa di oltre 30 minuti</i>					
Dose somministrata	Amoxicillina				
	Dose	Picco medio di concentrazione sierica (µg/ml)	T 1/2 (ore)	AUC (h.mg/l)	Eliminazione urinaria (% da 0 a 6 h)
AMX/CA 2000 mg/200 mg	2000 mg	108 ± 21	-	119 ± 10.6	74.7
Acido Clavulanico					
AMX/CA 2000 mg/200 mg	200 mg	13,9 ± 2,8	-	18.2 ± 3.0	51.4
AMX – amoxicillina, CA – acido clavulanico					

Distribuzione

Documento reso disponibile da AIFA il 15/12/2018

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).

Circa il 25% dell'acido clavulanico totale nel plasma e il 18% dell'amoxicillina totale 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, nella bile e nel pus. L'amoxicillina non è adeguatamente distribuita nel fluido cerebrospinale.

Dagli studi nell'animale non si evidenzia una significativa ritenzione tissutale di materiale farmaco-derivato di entrambi i componenti. L'amoxicillina, come la maggior parte delle penicilline, può essere rilevata nel latte materno. Tracce di acido clavulanico possono essere rilevate nel latte materno (vedere paragrafo 4.6).

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

L'amoxicillina/acido clavulanico ha un'emivita media di eliminazione di circa un'ora ed una clearance totale media di circa 25 l/ora in soggetti sani. Approssimativamente il 60-70% dell'amoxicillina e il 40-65% dell'acido clavulanico sono escreti immodificati nelle urine durante le prime 6 ore successive alla somministrazione di una singola iniezione endovenosa in bolo da 500/100 mg o di una singola iniezione endovenosa in bolo da 1000/200 mg. Diversi studi hanno rilevato che l'escrezione urinaria era del 50-85% per l'amoxicillina e tra 27-60% per l'acido clavulanico durante un periodo di 24 ore. Nel caso dell'acido clavulanico, la maggiore quantità di medicinale 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).

Popolazione pediatrica

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'immaturità del sistema renale di eliminazione.

Anziani

Poiché i pazienti anziani hanno più probabilmente una riduzione della funzionalità renale, può essere utile monitorare la funzionalità renale.

Danno 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 medicinale 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).

Danno epatico

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 sicurezza farmacologica, 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 cambiamento di colorazione della lingua.

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con amoxicillina e acido clavulanico o con i suoi componenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti.

6.2 Incompatibilità

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz A/S non deve essere miscelato con soluzioni di aminoacidi, emulsioni lipidiche, sangue e soluzioni contenenti glucosio.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz A/S è meno stabile con infusioni contenenti destrano o bicarbonato. La soluzione ricostituita deve, quindi, non essere aggiunta a tali infusioni ma può essere iniettata nel tubo a goccia per un periodo di tre-quattro minuti.

A causa della inattivazione degli aminoglicosidi da parte dell'amoxicillina, *in-vitro* deve essere evitata la miscelazione *in-vitro*.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Soluzione ricostituita:

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per la soluzione iniettabile ricostituita per infusione per 60 minuti se conservata a 25 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione escluda il rischio di contaminazione microbica, le soluzioni per infusione deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno.

Condizioni di conservazione dopo ricostituzione:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini da 20 ml, di vetro incolore di tipo II con tappo alogenato di gomma butilica e ghiera flip-off in alluminio.

Confezioni da 1, 5, 10, 20, 30, 50 e 100 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La procedura di ricostituzione deve avvenire in condizioni asettiche. Prima della somministrazione la soluzione deve essere ispezionata visivamente per presenza di particelle. La soluzione deve essere usata solo se limpida e priva di particelle. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Solo per uso singolo.

Preparazione di infusioni endovenose:

Flaconcini da 2000/200 mg sono diluiti con 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili o con i seguenti fluidi: soluzione salina fisiologica, sodio lattato 167 mmol / l, soluzione di Ringer, soluzione di Hartmann.

La ricostituzione della soluzione pronta all'uso per infusione deve avvenire in due fasi al fine di permettere la ricostituzione del volume necessario per la soluzione per infusione

Il flaconcino contenente 2000/200 mg viene ricostituito con uno dei fluidi endovenosi compatibili nel suo flacone. Questa soluzione deve quindi essere trasferita in una sacca per infusione idonea che dovrebbe contenere lo stesso fluido compatibile usato per la ricostituzione, con un volume di 100ml.

Devono essere rispettate condizioni asettiche controllate e convalidate

Se il prodotto è disciolto in acqua per preparazioni iniettabili, come specificato, questa soluzione può essere miscelata con i seguenti solventi: Acqua per preparazioni iniettabili, soluzione salina fisiologica, sodio lattato 167 mol / l, soluzione Ringer's, soluzione Hartmann's.

Flaconcino da	Acqua per preparazioni iniettabili	Volume dopo ricostituzione*	Concentrazione dopo ricostituzione*
2000 /200 mg	20 ml	21,6 ml	92,6 /9,3 mg/ml

* Dati basati su studi di laboratorio

Le soluzioni per infusione endovenosa devono essere somministrate per intero entro 60 minuti dalla preparazione.

Dopo dissoluzione in acqua per preparazioni iniettabili, si potrebbe verificare un colore rosa transitorio; la soluzione ritornerà rapidamente chiara in seguito.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Copenhagen S, Danimarca

Rappresentante per l'Italia:

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni 1
21040 Origgio (Varese)
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043978081 - "2000 mg/200 mg polvere per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro

043978093 - "2000 mg/200 mg polvere per soluzione per infusione" 5 flaconcini in vetro

043978105 - "2000 mg/200 mg polvere per soluzione per infusione" 10 flaconcini in vetro

043978117 - "2000 mg/200 mg polvere per soluzione per infusione" 20 flaconcini in vetro
043978129 - "2000 mg/200 mg polvere per soluzione per infusione" 30 flaconcini in vetro
043978131 - "2000 mg/200 mg polvere per soluzione per infusione" 50 flaconcini in vetro
043978143 - "2000 mg/200 mg polvere per soluzione per infusione" 100 flaconcini in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

06/08/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco