

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amoxicillina e Acido Clavulanico TecniGen Italia 875 mg/125 mg compresse rivestite con film
Amoxicillina e Acido Clavulanico TecniGen Italia 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Amoxicillina e Acido Clavulanico TecniGen Italia 875 mg/125 mg compresse rivestite con film:
Ogni compressa rivestita con film contiene amoxicillina triidrato corrispondente a 875 mg di amoxicillina e potassio clavulanato corrispondente a 125 mg di acido clavulanico.

Amoxicillina e Acido Clavulanico TecniGen Italia 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine:

Ogni bustina contiene amoxicillina triidrato corrispondente a 875 mg di amoxicillina e potassio clavulanato corrispondente a 125 mg di acido clavulanico.

Eccipienti con effetti noti: aspartame (E951), maltodestrine (glucosio), alcol benzilico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Amoxicillina e Acido Clavulanico TecniGen Italia 875 mg/125 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore bianco o biancastro, oblunghe, con una linea di incisione.

Dimensioni della compressa: 22 mm x 10 mm

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

Amoxicillina e Acido Clavulanico TecniGen Italia 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine

Polvere per sospensione orale.

Polvere da biancastra o giallognola.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Amoxicillina e Acido Clavulanico TecniGen Italia è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini di peso uguale o superiore a 40 kg (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1):

- Sinusite batterica acuta (diagnosticate in modo adeguato).
- Otite media acuta.
- Esacerbazioni acute di bronchiti croniche (diagnosticate in modo adeguato).
- Polmonite acquisita in comunità.
- Cistite.
- Pielonefrite.
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli in particolare cellulite, morsi di animale, ascesso dentale grave con celluliti diffuse.

- Infezioni ossee ed articolari, in particolare osteomielite.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

La dose di Amoxicillina e Acido Clavulanico TecniGen Italia 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 (ad es. quelle con dosaggi più elevati di amoxicillina e/o un diverso rapporto tra amoxicillina ed acido clavulanico) deve essere considerato come necessario (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Per adulti e bambini di peso ≥ 40 kg queste formulazioni di Amoxicillina e Acido Clavulanico TecniGen Italia forniscono una dose totale giornaliera di 1750 mg di amoxicillina/250 mg di acido clavulanico con dosaggio di due volte al giorno e di 2625 mg di amoxicillina/375 mg di acido clavulanico per il dosaggio di tre volte al giorno, quando somministrate come raccomandato di seguito.

Se si considera necessario aumentare la dose giornaliera di amoxicillina, si raccomanda di identificare un'altra formulazione di amoxicillina/acido clavulanico per evitare la somministrazione di dosi elevate non necessarie di acido clavulanico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

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

Adulti e bambini di peso ≥ 40 kg

Dosi raccomandate:

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

Bambini di peso < 40 kg

Amoxicillina e Acido Clavulanico TecniGen Italia non è adatto ai bambini di peso < 40 kg, i quali possono essere trattati con formulazioni in compresse pediatriche, sospensione orale o bustine pediatriche.

Dosi raccomandate:

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

In considerazione del fatto che le dosi delle compresse non possono essere divise, i bambini di peso inferiore a 40 kg non devono essere trattati con le compresse di Amoxicillina e Acido Clavulanico TecniGen Italia.

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

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

Non è possibile pertanto fornire raccomandazioni posologiche in questa popolazione.

Anziani

Non si considera necessario un aggiustamento della dose.

Insufficienza renale

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

Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, non è raccomandato l'uso di amoxicillina/acido clavulanico nel rapporto 7:1, in quanto non sono disponibili raccomandazioni circa aggiustamenti della dose.

Insufficienza epatica

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 TecniGen Italia è per uso orale.

Amoxicillina e Acido Clavulanico TecniGen Italia deve essere somministrato ai pasti per minimizzare la potenziale intolleranza gastrointestinale.

La terapia può iniziare per via parenterale in accordo con il RCP delle formulazioni e.v. e continuata con un'apreparazione orale.

Amoxicillina e Acido Clavulanico TecniGen Italia 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine:

Il contenuto di una bustina a dose singola deve essere sciolto in mezzo bicchiere d'acqua e mescolato bene prima di ingerirlo.

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 agentibetalattamici (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 d'impiego

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

In pazienti in terapia con penicilline sono state segnalate reazioni di ipersensibilità grave e occasionalmente fatale (incluse reazioni anafilattoidi e reazioni avverse cutanee severe). E' più probabile che queste reazioni 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 un'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.

L'uso di queste formulazioni di amoxicillina/acido clavulanico non sono adatte nel caso vi sia un rischio elevato che i presunti patogeni abbiano una ridotta suscettibilità o resistenza agli agenti beta-lattamici, non mediata da beta-lattamasi suscettibili all'inibizione da parte dell'acido clavulanico. Queste formulazioni non devono essere usate per trattare *S. pneumoniae* penicillino-resistente.

Si possono presentare convulsioni in pazienti con danno 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.

La combinazione amoxicillina/acido clavulanico deve essere usata con cautela in pazienti con evidente compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.8).

Eventi epatici sono stati riportati soprattutto nei pazienti maschi ed anziani e possono essere associati al trattamento prolungato. Questi eventi sono stati riportati raramente nei bambini. In tutte le popolazioni, segni e sintomi si verificano generalmente durante o subito dopo il trattamento ma in alcuni casi possono essere evidenti solo dopo parecchie settimane successive all'interruzione del trattamento.

Questi eventi sono in genere reversibili. Gli eventi epatici possono essere gravi e, in circostanze estremamente rare, sono stati riportati decessi. Questi si sono verificati quasi sempre in pazienti con gravi malattie preesistenti o che stavano assumendo farmaci noti per avere potenziali effetti epatici (vedere paragrafo 4.8).

Colite associata agli antibiotici è stata segnalata con quasi tutti gli agenti antibatterici e può essere di gravità da lieve a pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è importante tenere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di qualsiasi antibiotico. Se dovesse sopravvenire colite associata ad antibiotici, l'uso di Amoxicillina e Acido Clavulanico TecniGen Italia deve essere immediatamente sospeso, deve essere consultato un medico e iniziata una appropriata terapia. In questa situazione i farmaci antiperistaltici 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 un prolungamento del tempo di protrombina in pazienti in trattamento con amoxicillina/acido clavulanico. In caso di somministrazione concomitante di anticoagulanti deve essere effettuato un appropriato monitoraggio. Per mantenere il livello desiderato di anticoagulazione possono essere necessari aggiustamenti della dose degli anticoagulanti orali (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

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

Nei pazienti con ridotta diuresi, è stata osservata molto raramente cristalluria, principalmente durante la terapia parenterale. Durante la somministrazione di dosi elevate di amoxicillina, 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 durante i 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 e Acido Clavulanico TecniGen Italia può causare un legame nonspecifico di IgG e albumina da parte delle membrane dei globuli rossi, che porta a falsi positivi nel test di Coombs.

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

Amoxicillina e Acido Clavulanico TecniGen Italia 875 mg/125 mg compresse rivestite con film contiene meno di 1 mmol di sodio (23mg) per compressa, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

Amoxicillina e Acido Clavulanico TecniGen Italia 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine contiene 20,0 mg di aspartame per bustina. L'aspartame è una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da fenilchetonuria. Non sono disponibili studi né non-clinici né clinici sull'uso di aspartame nei bambini al di sotto delle 12 settimane di età.

L'aroma fragola incluso in Amoxicillina e Acido Clavulanico TecniGen Italia 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine contiene maltodestrine (glucosio). I pazienti affetti da rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

L'aroma fragola incluso in Amoxicillina e Acido Clavulanico TecniGen Italia 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine contiene 0,024 % di alcol benzilico per ogni dose, equivalente a 0,0031 mg per ogni bustina. L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri farmaci 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 aumenti del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) 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 INR devono essere attentamente monitorati nel caso di aggiunta o sospensione di amoxicillina. Inoltre, possono essere necessari aggiustamenti della dose degli anticoagulanti orali (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Metotrexato

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

Probenecid

La somministrazione concomitante di probenecid non è raccomandata. Il probenecid riduce la secrezione tubulare renale di amoxicillina. L'uso concomitante di probenecid può causare un prolungato aumento dei livelli di amoxicillina nel sangue ma non di acido clavulanico.

Micofenolato mofetile

Nei pazienti trattati con micofenolato mofetile, a seguito dell'inizio del trattamento orale con amoxicillina ed acido clavulanico, è stata riportata una riduzione della concentrazione pre-dose del metabolita attivo acido micofenolico (MPA) di circa il 50%. La variazione del livello pre-dose può non rappresentare accuratamente l'andamento dell'esposizione complessiva al 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 effettuato 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, su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Dati limitati sull'uso di amoxicillina/acido clavulanico durante la gravidanza nell'uomo non indicano un aumento del rischio di malformazioni congenite. In un singolo studio in donne con rottura prematura 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 nel lattante). Di conseguenza, nel bambino che viene allattato sono possibili diarrea e infezioni micotiche delle mucose, che rendono necessario in alcuni casi l'interruzione dell'allattamento. Deve essere presa in considerazione la possibilità di sensibilizzazione.

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 comparire effetti indesiderati (ad es. reazioni allergiche, capogiro, convulsioni) che possono influenzare la capacità di guidare veicoli e usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

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

Le ADRs provenienti da studi clinici e da indagini post-marketing con amoxicillina/acido clavulanico sono di seguito riportate secondo la classificazione per Sistemi ed Organi MedDRA.

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

Molto comune (>1/10).

Comune (>1/100, <1/10).

Non comune (>1/1.000, <1/100).

Raro (>1/10.000, <1/1.000).

Molto raro (<1/10.000).

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

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza
Infezioni e infestazioni	
Candidosi mucocutanea	Comune
Superinfezione di organismi non sensibili	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	
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
Disturbi del sistema immunitario ¹⁰	
Edema angioneurotico	Non nota
Anafilassi	Non nota
Sindrome tipo da malattia da siero	Non nota
Vasculite da ipersensibilità	Non nota
Patologie del sistema nervoso	
Capogiro	Non comune
Cefalea	Non comune
Iperattività reversibile	Non nota
Convulsioni ²	Non nota
Meningite asettica	Non nota
Patologie gastrointestinali	
Diarrea	Molto comune
Nausea ³	Comune
Vomito	Comune
Indigestione	Non comune
Colite associata ad antibiotici ⁴	Non nota
Lingua nera villosa	Non nota
Patologie epatobiliari	
Aumenti di AST e/o ALT ⁵	Non comune
Epatite ⁶	Non nota
Ittero colestatico ⁶	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo ⁷	
Eruzione cutanea	Non comune
Prurito	Non comune
Orticaria	Non comune
Eritema multiforme	Raro
Sindrome di Stevens-Johnson	Non nota
Necrolisi epidermica tossica	Non nota
Dermatite bollosa esfoliativa	Non nota
Pustolosi esantematosa acuta generalizzata (AGEP) ⁹	Non nota
Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)	Non nota
Patologie renali ed urinarie	
Nefrite interstiziale	Non nota
Cristalluria ⁸	Non nota

¹Vedere paragrafo 4.4.

²Vedere paragrafo 4.4.

³La nausea è associata più spesso con dosi orali elevate. Se sono evidenti reazioni gastrointestinali, possono essere ridotte assumendo amoxicillina/acido clavulanico ai pasti.

⁴Incluse colite pseudomembranosa e colite emorragica (vedere paragrafo 4.4).

⁵Un aumento moderato di AST e/o ALT è stato osservato in pazienti trattati con antibiotici della classe dei beta-lattamici, ma il significato di tali osservazioni non è noto.

⁶Questi effetti sono stati osservati con altre penicilline e cefalosporine (vedere paragrafo 4.4).

⁷Se compare una reazione cutanea da ipersensibilità, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4).

⁸Vedere paragrafo 4.9.

⁹Vedere paragrafo 4.4.

¹⁰Vedere 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni di sovradosaggio

Possono essere evidenti sintomi gastrointestinali e alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico. 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 danno renale o in pazienti che ricevono dosi elevate.

E' stata segnalata precipitazione dell'amoxicillina nei cateteri vescicali, prevalentemente dopo somministrazione di ampie dosi per via endovenosa. Deve essere effettuato un controllo regolare della pervietà (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento della intossicazione

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: associazione di penicilline, inclusi gli inibitori della betalattamasi. Codice ATC: J01CR02.

Meccanismo d'azione

L'amoxicillina è una penicillina semisintetica (antibiotico beta-lattamico) che inibisce uno o più enzimi (spesso citati come proteine leganti la penicillina, PBPs) nella biosintesi del peptidoglicano batterico che è un componente strutturale integrale della parete della cellula batterica. L'inibizione del peptidoglicano porta all'indebolimento della parete cellulare, che di solito è seguito da lisi e morte cellulare.

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 questi enzimi.

L'acido clavulanico è un beta-lattamico strutturalmente correlato alle penicilline. Esso inattiva alcuni enzimi delle beta-lattamasi prevenendo pertanto l'inattivazione dell'amoxicillina. L'acido clavulanico da solo non esercita un effetto antibatterico clinicamente utile.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

Meccanismo di resistenza

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

- Inattivazione da parte delle beta-lattamasi batteriche che non sono esse stesse inibite dall'acido clavulanico, incluse quelle di classe B, C e D.
- Alterazioni dei PBPs che riducono l'affinità dell'agente batterico per il bersaglio.

L'impermeabilità del batterio o dei meccanismi della pompa di efflusso può causare o contribuire alla resistenza batterica, particolarmente nei batteri Gram-negativi.

Breakpoints

Gli attuali breakpoint delle MIC per valutare la sensibilità dei patogeni (a partire da Gennaio 2021) sono riportati nella tabella seguente.

I breakpoint delle MIC EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) v.11.0

Organismo	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacterales</i> ¹⁾	≤ 8 mg/l ²⁾	> 8 mg/l ²⁾
<i>Enterobacterales</i> (solo UTI non complicate)	≤ 32 mg/l ²⁾	> 32 mg/l ²⁾
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus lugdunensis</i> and <i>Staphylococcus saprophyticus</i> ³⁾	≤ 2 mg/l ³⁾	> 2 mg/l ³⁾
<i>staphylococci</i> Coagulasi-negative (except <i>Staphylococcus lugdunensis</i> and <i>Staphylococcus saprophyticus</i>) ³⁾	≤ 0,25 mg/l ³⁾	> 0,25 mg/l ³⁾
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l ²⁾	> 8 mg/l ²⁾
<i>Streptococcus</i> spp. (groups A, B, C, G) ⁴⁾	- ⁴⁾	- ⁴⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (i.v.) ⁵⁾	- ⁵⁾	- ⁵⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (oral)	≤ 0,5 ²⁾	> 1 ²⁾
<i>streptococci</i> ⁶⁾ gruppo Viridans	- ⁶⁾	- ⁶⁾
<i>Haemophilus influenzae</i> (i.v.)	≤ 2 mg/l ²⁾	> 2 mg/l ²⁾
<i>Haemophilus influenzae</i> (oral)	≤ 0,001 mg/l ²⁾	> 2 mg/l ²⁾
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l ²⁾	> 1 mg/l ²⁾
Anaerobi Gram-negativi	≤ 4 mg/l ²⁾	> 8 mg/l ²⁾
Anaerobes Gram-positivi (eccetto <i>Clostridioides difficile</i>)	≤ 4 mg/l ²⁾	> 8 mg/l ²⁾
breakpoints Non correlati alle specie *	≤ 2 mg/l ²⁾	> 8 mg/l ²⁾

¹⁾ I breakpoint delle aminopenicilline in *Enterobacterales* sono basati sulla somministrazione endovenosa. I breakpoint per la somministrazione orale sono rilevanti solo per le infezioni non complicate del tratto urinario. I Breakpoint per le altre infezioni sono in fase di revisione.

²⁾ Per i test di sensibilità, la concentrazione di acido Clavulanico è fissata a 2 mg/L.

³⁾ I breakpoint indicati sono concentrazioni di oxacillina.

⁴⁾ La sensibilità dei gruppi A, B, C e G degli streptococcus è dedotta dalla sensibilità alla benzilpenicillina.

⁵⁾ Per lo *Streptococcus pneumoniae*, la sensibilità è dedotta dalla ampicillina.

⁶⁾ Per gli isolati sensibili alla benzilpenicillina, la sensibilità può essere dedotta dalla benzilpenicillina o ampicillina. Per gli isolati resistenti alla benzilpenicillina, la sensibilità può essere dedotta dalla ampicillina.

* Basati principalmente sulla farmacocinetica del siero

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 è 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-sensibili) Ⓢ

Stafilococchi coagulasi-negativi (meticillino-sensibili)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes e altri streptococchi beta-emolitici

Gruppo *Streptococcus viridans*

Micro-organismi aerobici Gram-negativi

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Micro-organismi anaerobici

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum *Prevotella* spp.

Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema

Micro-organismi aerobici Gram-positivi

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

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psitaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

§Suscettibilità intermedia naturale in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza

⌘ Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti ad amoxicillina/acido clavulanico

¹*Streptococcus pneumoniae*, un microorganismo resistente alla penicillina, non deve essere trattato con queste presentazioni di amoxicillina/acido clavulanico (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'amoxicillina e l'acido clavulanico sono completamente dissociati in soluzione acquosa a pH fisiologico. Entrambi i componenti sono rapidamente ed ampiamente assorbiti dopo somministrazione orale. A seguito di somministrazione orale, amoxicillina ed acido clavulanico sono

biodisponibili per il 70% circa. Il profilo plasmatico di entrambi i componenti è simile ed il tempo per raggiungere il picco della concentrazione plasmatica (Tmax) in entrambi i casi è di circa 1 ora.

Di seguito sono presentati i risultati di farmacocinetica di studi separati nei quali amoxicillina/acido clavulanico (875 mg/125 mg compresse somministrate due volte al giorno) è stato somministrato a digiuno ad un gruppo di volontari sani:

Media (\pm DS) dei parametri farmacocinetici					
Principio attivo somministrato	Dose	C _{ma} x	T _{ma} x	AUC(0-24h)	T _{1/2}
	mg	(μ g/ml)	(ore)	(μ gh/ml)	(ore)
Amoxicillina					
AMX/CA 875 mg/125 mg	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 mg/125 mg	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 *Media (range)					

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

Distribuzione

Circa il 25% dell'acido clavulanico nel plasma e il 18% dell'amoxicillina è legato alle proteine. Il volume apparente di distribuzione è attorno a 0,3-0,4 l/kg per amoxicillina e attorno a 0,2 l/kg per l'acido clavulanico.

A seguito di somministrazione endovenosa, l'amoxicillina e l'acido clavulanico sono state ritrovate nella cistifellea, nel tessuto addominale, nella cute, 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).

Sia l'amoxicillina che l'acido clavulanico passano attraverso la barriera placentare (vedere paragrafo 4.6).

Biotrasformazione

L'amoxicillina è parzialmente escreta nelle urine come acido penicilloico inattivo in quantità equivalenti al 10-25% della dose iniziale. L'acido clavulanico è ampiamente metabolizzato 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 l'acido clavulanico viene eliminato attraverso meccanismi sia renali che non-renali.

L'amoxicillina/acido clavulanico ha un'emivita media di eliminazione di circa un'ora ed una clearance totale media di circa 25 l/ora in soggetti sani. Circa 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 dose in compresse di amoxicillina/acido clavulanico da 250 mg/125 mg o da 500 mg/125 mg. Diversi studi hanno rilevato che l'escrezione urinaria era del 50-85% per l'amoxicillina e tra 27-60% per l'acido clavulanico durante un periodo di 24 ore. Nel caso

dell'acido clavulanico, la maggiore quantità di farmaco è escreta durante le prime 2 ore successive alla somministrazione.

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

Età

L'emivita di eliminazione dell'amoxicillina è simile per bambini con età da 3 mesi a 2 anni ed in bambini più grandi e negli adulti. Per bambini molto piccoli (inclusi i neonati prematuri) nella prima settimana di vita, l'intervallo di somministrazione non deve superare le due somministrazioni al giorno a causa dell'imaturità della via di eliminazione renale. Poiché i pazienti anziani hanno maggior probabilità di avere una ridotta funzionalità renale, può essere utile monitorare la funzionalità renale.

Genere

Dopo somministrazione orale di amoxicillina/acido clavulanico a volontari sani maschi e femmine, il sesso non ha avuto un impatto significativo sulla farmacocinetica dei due componenti.

Insufficienza renale

La clearance sierica totale di amoxicillina/acido clavulanico diminuisce proporzionalmente con la riduzione della funzionalità renale. La riduzione della clearance del farmaco è più pronunciata per l'amoxicillina che per l'acido clavulanico, poiché una proporzione più elevata dell'amoxicillina viene escreta per via renale.

Pertanto in caso di danno renale, le dosi devono prevenire un accumulo eccessivo di amoxicillina e mantenere adeguati livelli di acido clavulanico (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica

Le dosi per i pazienti con insufficienza epatica devono essere scelte con cautela e la funzionalità epatica deve essere monitorata ad intervalli regolari.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano un particolare rischio per l'uomo sulla base degli studi di farmacologia di sicurezza, di genotossicità e di tossicità riproduttiva.

Gli studi di tossicità a dosi ripetute di amoxicillina/acido clavulanico condotti nei cani hanno dimostrato irritazione gastrica e vomito, e cambiamento di colorazione della lingua.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amoxicillina e Acido Clavulanico TecniGen Italia 875 mg/125 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460).

Crospovidone Tipo A (E1202).

Croscarmellosa sodica (E468).

Silice colloidale anidra (E551).

Magnesio stearato (E470b).

Rivestimento della compressa

Copolimero metacrilato butilato basico (Eudragit E 12.5).

Titanio diossido (E171).

Talco.
Macrogol 6000.

Amoxicillina e Acido Clavulanico TecniGen Italia 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine

Aspartame (E951).
Crospovidone (E1202).
Silice colloidale anidra (E551).
Magnesio stearato (E470b).
Aroma fragola (contiene maltodestrine di mais e alcol benzilico).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di Validità

Compresse rivestite con film: 2 anni.
Polvere per sospensione orale: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Amoxicillina e Acido Clavulanico TecniGen Italia 875 mg/125 mg compresse rivestite con film:
Confezioni contenenti blister in OPA/Al/PVC/Al da 12 compresse rivestite con film.

Amoxicillina e Acido Clavulanico TecniGen Italia 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine:

Confezioni da 12 bustine (polietilene tereftalato / alluminio / polietilene) in una scatola di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

Tecnigen srl
via Galileo Galilei 40
20092 Cinisello Balsamo (MI), Italia.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

046355018 – “875 Mg/125 Mg Compresse rivestite con film” 12 Compresse in blister
OPA/Al/PVC/Al.
046355020 – “875 Mg/125 Mg Polvere per sospensione orale in bustine” 12 Bustine in PET/Al/PE.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2022