



Augmentin

Riportiamo di seguito il foglietto illustrativo fornito dall'Agenzia Italiana del Farmaco.

Ultimo aggiornamento: 12/02/2020

Visita la nostra sezione dedicata ai medicinali che potrebbero essere utili in viaggio su:

FARMACIA DEL VIAGGIATORE

Per saperne di più sulle malattie a cui prestare attenzione in viaggio per il mondo:

SCHEDE MALATTIE E VACCINAZIONI

Tutti i marchi appartengono ai legittimi proprietari; marchi di terzi, loghi, nomi di prodotti, nomi commerciali, nomi corporativi e di società citati sono marchi di proprietà dei rispettivi titolari o marchi registrati d'altre società e sono stati utilizzati a puro scopo esplicativo, senza alcun fine di violazione dei diritti di Copyright vigenti. L'indicazione dei predetti marchi e loghi è funzionale ad una mera finalità descrittiva dei servizi erogati da Ambimed Group così come disciplinato dal D.Lgs n.30 del 10 Febbraio 2005. Nel caso Ambimed Group avesse inavvertitamente violato la normativa vigente vogliate contattarci all'indirizzo email info@ambimed-group.com al fine di provvedere alla pronta rimozione.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine

Augmentin bambini 400 mg/57 mg polvere per sospensione orale in bustine

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AUGMENTIN 875 mg/125 mg Polvere per sospensione orale - bustine

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

Eccipienti con effetto noto

Contiene 24,0 mg di aspartame (E951) per bustina

Contiene maltodestrine (glucosio)

AUGMENTIN 400 mg/57 mg Polvere per sospensione orale - bustine

Ogni bustina contiene: amoxicillina triidrato corrispondente a 400 mg di amoxicillina e potassio clavulanato corrispondente a 57 mg di acido clavulanico.

Eccipienti con effetto noto Contiene 11,0 mg di aspartame (E951) per bustina

Contiene maltodestrine (glucosio).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- Sinusiti batteriche acute (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

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 Augmentin 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 Augmentin (ad esempio quelle che forniscono dosi più alte di amoxicillina e/o di differenti rapporti di amoxicillina – acido clavulanico) deve essere considerato come necessario (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Augmentin 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine

Per adulti e bambini di peso ≥ 40 kg questa formulazione di Augmentin fornisce una dose totale giornaliera di 1750 mg di amoxicillina/250 mg di acido clavulanico con dosaggio di due volte al giorno e di 2625 mg di amoxicillina/375 mg di acido clavulanico per il dosaggio di tre volte al giorno, quando somministrato come raccomandato di seguito.

Augmentin bambini 400 mg/57 mg polvere per sospensione orale in bustine

Per i bambini di peso < 40 kg, questa formulazione di Augmentin fornisce un massimo di dose giornaliera di 1000-2800 mg di amoxicillina/143-400 mg di acido clavulanico, quando somministrata alla dose raccomandata.

Se si considera necessario aumentare la dose giornaliera di amoxicillina, si raccomanda di identificare un'altra formulazione di Augmentin 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

Si raccomanda che i bambini siano trattati con Augmentin compresse, sospensione 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 può essere considerato per alcune infezioni (quali otite media, sinusite e infezioni del tratto respiratorio inferiore).

Non sono disponibili dati clinici per le formulazioni 7:1 di Augmentin 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 Augmentin nei bambini di età inferiore ai 2 mesi. Non è possibile pertanto fornire raccomandazioni posologiche in questa popolazione.

Anziani

Non si considera necessario un aggiustamento del dosaggio.

Insufficienza renale

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

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

Insufficienza epatica

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

Modo di somministrazione

Augmentin è per uso orale.

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

La terapia può iniziare per via parenterale in accordo al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della formulazione IV e continuata con una preparazione orale.

Il contenuto di una bustina a dose singola deve essere sciolto in mezzo bicchiere d'acqua 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 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 Augmentin, 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 Augmentin non è adatta per l'uso nel caso vi sia un rischio elevato che i presunti patogeni abbiano una ridotta suscettibilità o resistenza agli agenti beta-lattamici, non mediata da beta-lattamasi suscettibili all'inibizione da parte dell'acido clavulanico. Questa formulazione non deve essere usata per trattare *S. pneumoniae* penicillino-resistente.

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

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

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

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

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

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

Eventi epatici sono stati riportati particolarmente nei pazienti maschi ed anziani e possono essere associati al trattamento prolungato. Questi eventi sono stati raramente riportati nei bambini. In tutte le popolazioni, segni e sintomi si verificano generalmente durante o subito dopo il trattamento ma in alcuni casi possono essere evidenti solo dopo parecchie settimane successive all'interruzione del trattamento. Questi eventi sono in genere reversibili. Gli eventi epatici possono essere gravi e, in circostanze estremamente rare, sono stati riportati decessi. Questi si sono verificati quasi sempre in pazienti con gravi malattie preesistenti o che stavano assumendo farmaci noti per avere potenziali effetti epatici (vedere paragrafo 4.8).

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

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

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

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

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

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

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

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

Augmentin 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine contiene 24,0 mg di aspartame (E951) per bustina, che è una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con fenilchetonuria.

Augmentin 400 mg/57 mg polvere per sospensione orale in bustine contiene 11,0 mg di aspartame (E951) per bustina, che è una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con fenilchetonuria.

Questo medicinale contiene maltodestrine (glucosio). I pazienti con raro malassorbimento di glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

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. 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 ADRs provenienti da studi clinici e da indagini post-marketing con Augmentin, sono di seguito riportate secondo la classificazione MedDRA per Sistemi ed Organi

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

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

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

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

Molto rara ($<1/10.000$)

Non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi

Infezioni e infestazioni

Candidosi mucocutanea

Sviluppo di organismi non-suscettibili

Frequenza

Comune

Non nota

Patologie del sistema emolinfopoietico

Leucopenia reversibile (compresa neutropenia)

Trombocitopenia

Agranulocitosi reversibile

Anemia emolitica

Prolungamento del tempo di sanguinamento e di protrombina¹

Rara

Rara

Non nota

Non nota

Non nota

Disturbi del sistema immunitario¹⁰

Edema angioneurotico

Anafilassi

Sindrome tipo da malattia da siero

Vasculite da ipersensibilità

Non nota

Non nota

Non nota

Non nota

Patologie del sistema nervoso

Vertigini	Non comune
Cefalea	Non comune
Iperattività reversibile	Non nota
Convulsioni ²	Non nota
Meningite asettica	Non nota

Patologie gastrointestinali

875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine

Diarrea	Molto comune
Nausea ³	Comune
Vomito	Comune
Cattiva digestione	Non comune
Colite associata ad antibiotici ⁴	Non nota
Lingua nera villosa	Non nota

400 mg/57 mg polvere per sospensione orale in bustine

Diarrea	Comune
Nausea ³	Comune
Vomito	Comune
Cattiva digestione	Non comune
Colite associata ad antibiotici ⁴	Non nota
Lingua nera villosa	Non nota
Variazione del colore dei denti ¹¹	Non nota

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

Rash cutaneo	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 esantematosa generalizzata acuta (AGEP) ⁹	Non nota
Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)	Non nota

Patologie renali e urinarie

Nefrite interstiziale	Non nota
Cristalluria ⁸	Non nota

¹ Vedere paragrafo 4.4

² Vedere paragrafo 4.4

³ La nausea è più spesso associata ai dosaggi orali più elevati. Se le reazioni gastrointestinali sono evidenti, queste possono essere ridotte assumendo Augmentin all'inizio di un pasto

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 effetti sono stati riportati con altre penicilline e cefalosporine (vedere paragrafo 4.4)

⁷ Se compare qualsiasi reazione cutanea di ipersensibilità, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4)

⁸ Vedere paragrafo 4.9

⁹ Vedere paragrafo 4.3

¹⁰ Vedere paragrafo 4.4

¹¹ Variazione del colore della superficie dei denti è stata segnalata molto raramente nei bambini. Una buona igiene orale può aiutare nel prevenire la variazione del colore dei denti, in quanto di solito può essere eliminata con lo spazzolamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://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. È 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.

È stata segnalata la precipitazione dell'amoxicillina nei cateteri vescicali, prevalentemente dopo somministrazione per via endovenosa di ampie dosi. Un controllo regolare della pervietà deve essere mantenuto (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento della intossicazione

I sintomi gastrointestinali possono essere trattati in modo sintomatico, con attenzione all'equilibrio idro-elettrolitico. Amoxicillina/acido clavulanico può essere rimosso dal circolo mediante emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

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

Relazione PK/PD

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

Meccanismi di resistenza

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

- Inattivazione da parte delle beta-lattamasi batteriche che non sono esse stesse inibite dall'acido clavulanico, incluse le classi B, C e D.
- Alterazione delle PBP, che riduce l'affinità dell'agente antibatterico per il bersaglio.

L'impermeabilità dei batteri o i meccanismi di pompa di efflusso possono causare o contribuire alla resistenza batterica, particolarmente nei batteri Gram-negativi.

Breakpoints

I breakpoints delle MIC per amoxicillina/acido clavulanico sono definiti da The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Organismo	Breakpoints di suscettibilità (µg/ml)		
	Suscettibile	Intermedio	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Stafilococchi 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

¹I 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

²I valori riportati sono per oxacillina

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

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

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

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate ed è desiderabile una informazione locale sulla resistenza, particolarmente in caso di trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve chiedere il consiglio di un esperto nel caso la prevalenza locale della resistenza sia tale che l'utilità dell'agente, in almeno alcuni tipi di infezione, sia discutibile.

Specie comunemente suscettibili

Micro-organismi aerobici Gram-positivi

Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (meticillino-sensibili) ‡
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae*¹
Streptococcus pyogenes e altri streptococchi beta-emolitici
Streptococcus viridans gruppo

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 a amoxicillina/acido clavulanico

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'amoxicillina e l'acido clavulanico si dissociano completamente in soluzione acquosa a pH fisiologico. Entrambi i componenti sono assorbiti rapidamente e bene con la via di somministrazione orale.

L'assorbimento di amoxicillina/acido clavulanico è ottimizzato quando assunto all'inizio di un pasto. A seguito di somministrazione orale, amoxicillina e acido clavulanico sono biodisponibili per il 70% circa. I profili plasmatici di entrambi i componenti sono simili e il tempo per raggiungere le concentrazioni plasmatiche al picco (T_{max}) in ciascun caso è di circa un'ora.

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

Media (\pm DS) dei parametri farmacocinetici					
Principio attivo somministrato	Dose	C_{max}	T_{max}	$AUC_{(0-24h)}$	T 1/2
	(mg)	(μ g/ml)	(ore)	(μ g.h/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, amoxicillina e acido clavulanico sono state ritrovate nella colecisti, nel tessuto addominale, nella pelle, nel grasso nei tessuti muscolari nel liquido sinoviale e peritoneale, bile e pus. L'amoxicillina non è adeguatamente distribuita nel fluido cerebrospinale.

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

Sia l'amoxicillina che l'acido clavulanico hanno dimostrato di attraversare la barriera placentare (vedere paragrafo 4.6).

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

L'amoxicillina/acido clavulanico ha un'emivita media di eliminazione di circa un'ora ed una clearance totale media di circa 25 l/ora in soggetti sani. Il 60-70% circa dell'amoxicillina e il 40-65% circa dell'acido clavulanico sono escreti immutati nelle urine durante le prime 6 ore successive alla somministrazione di una singola compressa di Augmentin 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 escretata durante le prime 2 ore successive alla somministrazione.

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

Età

L'emivita di eliminazione dell'amoxicillina è simile nei bambini, di età compresa tra 3 mesi circa e 2 anni, nei bambini più grandi e negli adulti. Nei bambini molto piccoli (inclusi quelli nati pretermine) nella prima settimana di vita l'intervallo di somministrazione non dovrebbe essere superiore alle due somministrazioni al giorno a causa dell'imaturità del sistema renale di eliminazione. Poiché i pazienti anziani hanno più probabilmente una riduzione della funzionalità renale, può essere utile monitorare la funzionalità renale.

Genere

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

Insufficienza renale

La clearance sierica totale di amoxicillina/acido clavulanico si riduce in modo proporzionale con la riduzione della funzionalità renale. La riduzione della clearance del farmaco è più pronunciata per l'amoxicillina che per l'acido clavulanico, in quanto una maggior quantità di amoxicillina è escretata per *via* renale. Pertanto la posologia nell'insufficienza renale deve prevenire l'eccessivo accumulo di amoxicillina, mantenendo adeguati livelli di acido clavulanico (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica

I pazienti con insufficienza epatica devono essere dosati con cautela e la funzionalità epatica monitorata a intervalli regolari.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con Augmentin o con i suoi componenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Magnesio stearato

Crospovidone

Silice colloidale

Aspartame (E951)

Aroma pesca-limone-fragola (contenenti maltodestrine)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel contenitore originale per proteggere dall'umidità

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustine da 875 mg/ 125 mg

Bustine in laminato carta/alluminio/polietilene

Confezioni da 2, 12, 20, 24, 30 o 500 bustine

Bustine da 400 mg/57 mg

Bustine in laminato carta/alluminio/polietilene

Confezioni da 2 o 12 bustine

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona

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

AUGMENTIN 875 mg/125 mg:	2 bustine	A.I.C.: 026089324
AUGMENTIN 875 mg/125 mg:	12 bustine	A.I.C.: 026089108
AUGMENTIN 875 mg/125 mg:	20 bustine	A.I.C.: 026089351
AUGMENTIN 875 mg/125 mg:	24 bustine	A.I.C.: 026089336
AUGMENTIN 875 mg/125 mg:	30 bustine	A.I.C.: 026089363
AUGMENTIN 875 mg/125 mg:	500 bustine	A.I.C.: 026089348
AUGMENTIN 400 mg/57 mg:	2 bustine - bambini	A.I.C.: 026089375
AUGMENTIN 400 mg/57 mg:	12 bustine - bambini	A.I.C.: 026089146

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

AUGMENTIN 875 mg + 125 mg - 12 bustine

Data della prima autorizzazione: 27 aprile 1991

Data del rinnovo più recente: 19 ottobre 2014

AUGMENTIN 400 mg + 57 mg - 12 bustine – bambini

Data della prima autorizzazione: 18 marzo 2002

Data del rinnovo più recente: 19 ottobre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin 875 mg/125 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresa bianca o biancastra, a forma di capsula con impresso “AC” su entrambi i lati e una linea di frattura su un lato.

La linea di frattura serve a facilitare la rottura della compressa per facilitarne la deglutizione e non per dividere la dose in parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Augmentin è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini (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 Augmentin 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 Augmentin (ad esempio quelle che forniscono dosi più alte di amoxicillina e/o di differenti rapporti di amoxicillina – acido clavulanico) deve essere considerato come necessario (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Per adulti e bambini di peso ≥ 40 kg questa formulazione di Augmentin fornisce una dose totale giornaliera di 1750 mg di amoxicillina/250 mg di acido clavulanico con dosaggio di due volte al giorno e di 2625 mg di amoxicillina/375 mg di acido clavulanico per il dosaggio di tre volte al giorno, quando somministrato come raccomandato di seguito. Per i bambini di peso < 40 kg, questa formulazione di Augmentin fornisce un massimo di dose giornaliera di 1000-2800 mg di amoxicillina/143-400 mg di acido clavulanico, quando somministrata alla dose raccomandata. Se si considera necessario aumentare la dose giornaliera di amoxicillina, si raccomanda di identificare un'altra formulazione di Augmentin 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

Si raccomanda che i bambini siano trattati con Augmentin compresse, sospensione 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 può essere considerato per alcune infezioni (quali otite media, sinusite e infezioni del tratto respiratorio inferiore).

In considerazione del fatto che le compresse non possono essere divise, i bambini di peso inferiore a 25 kg non devono essere trattati con Augmentin compresse.

La tabella riportata di seguito presenta la dose ricevuta (mg/kg/peso corporeo) nei bambini di peso compreso tra 25 kg e 40 kg a seguito di una somministrazione singola di una compressa da 875/125 mg.

Peso corporeo [kg]	40	35	30	25	Dose singola raccomandata [mg/kg/peso corporeo] (vedi sopra)
Amoxicillina [mg/kg/peso corporeo] per dose singola (1 compressa rivestita)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 - 22,5 (fino a 35)
Acido clavulanico [mg/kg/peso corporeo] per dose singola (1 compressa rivestita)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 – 3,2 (fino a 5)

I bambini di peso inferiore a 25 kg devono preferibilmente essere trattati con Augmentin sospensione o bustine pediatriche.

Non sono disponibili dati clinici per le formulazioni 7:1 di Augmentin 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 Augmentin nei bambini di età inferiore ai 2 mesi. Non è possibile pertanto fornire raccomandazioni posologiche in questa popolazione.

Anziani

Non si considera necessario un aggiustamento del dosaggio.

Insufficienza renale

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

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

Insufficienza epatica

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

Modo di somministrazione

Augmentin è per uso orale.

Augmentin deve essere somministrato ai pasti per minimizzare la potenziale intolleranza gastrointestinale.

La terapia può iniziare per via parenterale in accordo al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della formulazione IV e continuata con una preparazione orale.

4.3 Controindicazioni

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

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 Augmentin non è adatta per l'uso nel caso vi sia un rischio elevato che i presunti patogeni abbiano una ridotta suscettibilità o resistenza agli agenti beta-lattamici, non mediata da beta-lattamasi suscettibili all'inibizione da parte dell'acido clavulanico. Questa formulazione non deve essere usata per trattare *S. pneumonia* penicillino-resistente.

Si possono presentare convulsioni in pazienti con 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 Augmentin ed è controindicata qualsiasi successiva somministrazione di amoxicillina.

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

Eventi epatici sono stati riportati particolarmente nei pazienti maschi ed anziani e possono essere associati al trattamento prolungato. Questi eventi sono stati raramente riportati nei bambini. In tutte le popolazioni, segni e sintomi si verificano generalmente durante o subito dopo il trattamento ma in alcuni casi possono essere evidenti solo dopo parecchie settimane successive all'interruzione del trattamento. Questi eventi sono in genere reversibili. Gli eventi epatici possono essere gravi e, in circostanze estremamente rare, sono stati riportati decessi. Questi si sono verificati quasi sempre in pazienti con gravi malattie preesistenti o che stavano assumendo farmaci noti per avere potenziali effetti epatici (vedere paragrafo 4.8).

Colite associata agli antibiotici è stata segnalata con quasi tutti gli agenti antibatterici e può essere di gravità da lieve a pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è importante tenere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di qualsiasi antibiotico. Se dovesse sopravvenire colite associata ad antibiotici, amoxicillina/acido clavulanico deve essere immediatamente sospesa, deve essere consultato un medico e iniziata una appropriata terapia. In questa situazione i farmaci 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 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 danno renale, il dosaggio deve essere aggiustato in base al grado del danno (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 nell'Augmentin può causare un legame non specifico di IgG e albumina da parte delle membrane dei globuli rossi, che porta a un falso positivo nel test di Coombs.

Sono stati riportati risultati di test positivi utilizzando il test Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA in pazienti che ricevevano amoxicillina/acido clavulanico e che sono stati conseguentemente trovati esenti da infezioni da *Aspergillus*. Con il test bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA, sono state riportate

reazioni incrociate con polisaccaridi non-*Aspergillus* e polifuranosio. Pertanto risultati positivi nei test in pazienti che ricevono amoxicillina/acido clavulanico devono essere interpretati con cautela e confermati da altri metodi diagnostici.

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. 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 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 ADRs provenienti da studi clinici e da indagini post-marketing con Augmentin, 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 ($\geq 1/100, <1/10$)

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

Raro ($\geq 1/10.000, <1/1.000$)

Molto raro ($<1/10.000$)

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

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza
<u>Infezioni e infestazioni</u>	
Candidosi mucocutanea	Comune
Sviluppo di organismi non-suscettibili	Non nota
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	
Leucopenia reversibile (compresa neutropenia)	Raro
Trombocitopenia	Raro
Agranulocitosi reversibile	Non nota
Anemia emolitica	Non nota
Prolungamento del tempo di sanguinamento e di protrombina ¹	Non nota
<u>Disturbi del sistema immunitario¹⁰</u>	
Edema angioneurotico	Non nota
Anafilassi	Non nota
Sindrome tipo da malattia da siero	Non nota
Vasculite da ipersensibilità	Non nota
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	
Vertigini	Non comune
Cefalea	Non comune
Iperattività reversibile	Non nota
Convulsioni ²	Non nota
Meningite asettica	Non nota
<u>Patologie gastrointestinali</u>	
Diarrea	Molto comune
Nausea ³	Comune
Vomito	Comune
Cattiva digestione	Non comune
Colite associata ad antibiotici ⁴	Non nota
Lingua nera villosa	Non nota
<u>Patologie epatobiliari</u>	
Aumento delle AST e/o ALT ⁵	Non comune
Epatite ⁶	Non nota
Ittero colestatico ⁶	Non nota
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo⁷</u>	
Rash cutaneo	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 esantematosa generalizzata acuta (AGEP) ⁹	Non nota
Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)	Non nota
<u>Patologie renali e urinarie</u>	
Nefrite interstiziale	Non nota
Cristalluria ⁸	Non nota

¹ Vedere paragrafo 4.4

² Vedere paragrafo 4.4

³ La nausea è più spesso associata ai dosaggi orali più elevati. Se le reazioni gastrointestinali sono evidenti, queste possono essere ridotte assumendo amoxicillina/acido clavulanico ai pasti

⁴ Includere la colite pseudomembranosa e la colite emorragica (vedere paragrafo 4.4)

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

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

⁷ Se compare qualsiasi reazione cutanea di ipersensibilità, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4)

⁸ Vedere paragrafo 4.9

⁹ Vedere paragrafo 4.4

¹⁰ Vedere paragrafo 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni di sovradosaggio

Possono essere evidenti sintomi gastrointestinali e alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico. E' stata osservata cristalluria da amoxicillina, che in alcuni casi ha portato ad insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

Convulsioni possono verificarsi in pazienti con funzionalità renale compromessa o in pazienti che ricevono dosi elevate.

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

Trattamento della intossicazione

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

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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 oxacillina

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

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

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

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate ed è desiderabile una informazione locale sulla resistenza, particolarmente in caso di trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve chiedere il consiglio di un esperto nel caso la prevalenza locale della resistenza sia tale che l'utilità dell'agente, in almeno alcuni tipi di infezione, sia discutibile.

Specie comunemente suscettibili

Micro-organismi aerobici Gram-positivi

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (meticillino-sensibili) [£]

Stafilococco coagulasi-negativi (meticillino sensibili)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes e altri streptococchi beta-emolitici

Streptococcus viridans gruppo

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 a amoxicillina/acido clavulanico

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'amoxicillina e l'acido clavulanico si dissociano completamente in soluzione acquosa a pH fisiologico. Entrambi i componenti sono assorbiti rapidamente e bene con la via di somministrazione orale.

A seguito di somministrazione orale, amoxicillina e acido clavulanico sono biodisponibili per il 70% circa. I profili plasmatici di entrambi i componenti sono simili e il tempo per raggiungere le concentrazioni plasmatiche al picco (T_{max}) in ciascun caso è di circa un'ora.

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

Media (\pm DS) dei parametri farmacocinetici					
Principio attivo somministrato	Dose	C_{max}	T_{max}	AUC _(0-24h)	T 1/2
	(mg)	(μ g/ml)	(ore)	(μ g.h/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, amoxicillina e acido clavulanico sono state ritrovate nella colecisti, nel tessuto addominale, nella pelle, nel grasso, nei tessuti muscolari, nel liquido sinoviale e peritoneale, bile e pus. L'amoxicillina non è adeguatamente distribuita nel fluido cerebrospinale.

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

Sia l'amoxicillina che l'acido clavulanico hanno dimostrato di attraversare la barriera placentare (vedere paragrafo 4.6).

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

L'amoxicillina/acido clavulanico ha un'emivita media di eliminazione di circa un'ora ed una clearance totale media di circa 25 l/ora in soggetti sani. Il 60-70% circa dell'amoxicillina e il 40-65% circa dell'acido clavulanico sono escreti immutati nelle urine durante le prime 6 ore successive alla somministrazione di una singola compressa di Augmentin da 250 mg/125 mg o da 500 mg/125 mg. Diversi studi hanno rilevato che l'escrezione urinaria era del 50-85% per l'amoxicillina e tra 27-60% per l'acido clavulanico durante un periodo di 24 ore. Nel caso dell'acido clavulanico, la maggiore quantità di farmaco è escreta durante le prime 2 ore successive alla somministrazione.

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

Età

L'emivita di eliminazione dell'amoxicillina è simile nei bambini, di età compresa tra 3 mesi circa e 2 anni, nei bambini più grandi e negli adulti. Nei bambini molto piccoli (inclusi quelli nati pretermine) nella prima settimana di vita l'intervallo di somministrazione non dovrebbe essere superiore alle due somministrazioni al giorno a causa dell'imaturità del sistema renale di eliminazione. Poiché i pazienti anziani hanno più probabilmente una riduzione della funzionalità renale, può essere utile monitorare la funzionalità renale.

Genere

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

Insufficienza renale

La clearance sierica totale di amoxicillina/acido clavulanico si riduce in modo proporzionale con la riduzione della funzionalità renale. La riduzione della clearance del farmaco è più pronunciata per l'amoxicillina che per l'acido clavulanico, in quanto una maggior quantità di amoxicillina è escreta per *via* renale. Pertanto la posologia nell'insufficienza renale deve prevenire l'eccessivo accumulo di amoxicillina, mantenendo adeguati livelli di acido clavulanico (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica

I pazienti con insufficienza epatica devono essere dosati con cautela e la funzionalità epatica monitorata a intervalli regolari.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Nucleo della compressa

Magnesio stearato

Carbossimetilamido sodico A₁

Silice colloidale anidra

Cellulosa microcristallina

Filmatura della compressa

Titanio diossido (E171)

Ipromellosa

Macrogol (4000, 6000)

Dimeticone

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Le compresse conservate con sacchettino essiccante devono essere utilizzate entro 30 giorni dall'apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel contenitore originale per proteggere dall'umidità.

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in laminato PVC/Alluminio/Poliammide con foglio di copertura di alluminio fissato a freddo (CFB) contenente 2, 4, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 100 o 500 compresse.

Blister in Alluminio PVC/PVdC chiuso con un laminato in alluminio contenente un sacchettino di essiccante (DPP) contenente 14 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - 37135 Verona

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

875 mg/125 mg compresse rivestite con film 2 compresse in blister PVC/AL/PA-AL A.I.C.: 026089211

875 mg/125 mg compresse rivestite con film 4 compresse in blister PVC/AL/PA-AL A.I.C.: 026089223

875 mg/125 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/AL/PA-AL A.I.C.: 026089235

875 mg/125 mg compresse rivestite con film 12 compresse in blister PVC/AL/PA-AL A.I.C.: 026089019

875 mg/ 125 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/AL/PA-AL	A.I.C.: 026089247
875 mg/ 125 mg compresse rivestite con film 16 compresse in blister PVC/AL/PA-AL	A.I.C.: 026089250
875 mg/ 125 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/AL/PA-AL	A.I.C.: 026089262
875 mg/ 125 mg compresse rivestite con film 24 compresse in blister PVC/AL/PA-AL	A.I.C.: 026089274
875 mg/ 125 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/AL/PA-AL	A.I.C.: 026089312
875 mg/ 125 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/AL/PA-AL	A.I.C.: 026089286
875 mg/ 125 mg compresse rivestite con film 500 compresse in blister PVC/AL/PA-AL	A.I.C.: 026089298
875 mg/ 125 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister Al/PVC/PVdC	A.I.C.: 026089300

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

AUGMENTIN 875 mg + 125 mg - 12 compresse 30.07.87/19.10.14

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin 2000 mg/200 mg polvere per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino o flacone contiene amoxicillina sodica corrispondente ad amoxicillina 2000 mg e potassio clavulanato corrispondente ad acido clavulanico 200 mg

Eccipienti con effetto noto:

Sodio 125,9 mg (5,5 mmol) per flaconcino

Potassio 39,3 mg (1,0 mmol) per flaconcino

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Flaconcini o flaconi contenenti polvere sterile di colore da bianco a biancastro

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Augmentin 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, naso e 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 alle infezioni associate a interventi chirurgici negli adulti che riguardano:

- 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

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 Augmentin 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 Augmentin (ad esempio quelle che forniscono dosi più alte di amoxicillina e/o di differenti rapporti di amoxicillina – acido clavulanico) deve essere considerato come necessario (vedere paragrafo 5.1).

Quando viene somministrata come raccomandato di seguito, Augmentin polvere per soluzione per infusione fornisce 6000 mg di amoxicillina e 600 mg di acido clavulanico. Non è possibile aumentare la dose giornaliera di Augmentin se si considera necessario. Questo per evitare la somministrazione di alte dosi 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 sull'uso appropriato 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 ad un massimo di 2000 mg/200 mg ogni 8 ore.

<p>Profilassi chirurgica</p>	<p>Per operazioni che durano meno di 1 ora la dose raccomandata è di 1000 mg/100 mg fino a 2000 mg/200 mg somministrati all'induzione dell'anestesia.</p> <p>Nel caso l'operazione superi 1 ora, la dose raccomandata è di 1000 mg/100 mg fino a 2000 mg/200 mg somministrate all'induzione dell'anestesia, fino a 3 dosi di 1000 mg/100 mg nelle 24 ore.</p> <p>Segni evidenti di infezione richiederanno un normale corso post-operatorio con terapia endovenosa o orale</p>
------------------------------	--

Bambini < 40 kg

Dosi raccomandate:

- *Bambini di età ≥ 3 mesi: 50 mg/5 mg per kg ogni 8 ore.*
- *Bambini di età inferiore ai 3 mesi e 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 del dosaggio 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.

Augmentin 2000 mg/200 mg deve essere usato solo da pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min per profilassi chirurgica quando deve essere usato in una infusione.

Compromissione epatica

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

Modo di somministrazione

Augmentin è per uso endovenoso.

Ai bambini di età inferiore ai 3 mesi Augmentin deve essere somministrato solo per infusione.

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

Augmentin 2000 mg/200 mg deve essere somministrato con infusione endovenosa tra i 30 e 40 minuti. Augmentin non è adatto per somministrazioni intramuscolari.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione 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 Augmentin 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. 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 compromissione 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 Augmentin ed è controindicata qualsiasi successiva somministrazione di amoxicillina.

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

Eventi epatici sono stati riportati particolarmente nei pazienti maschi ed anziani e possono essere associati al trattamento prolungato. Questi eventi sono stati raramente riportati nei bambini. In tutta la popolazione, segni e sintomi si verificano generalmente durante o subito dopo il trattamento ma in alcuni casi possono essere evidenti solo dopo parecchie settimane successive all'interruzione del trattamento. Questi eventi sono in genere reversibili. Gli eventi epatici possono essere gravi e, in circostanze estremamente rare, sono stati

riportati decessi. Questi si sono verificati quasi sempre in pazienti con gravi malattie preesistenti o che stavano assumendo farmaci noti per avere potenziali effetti epatici (vedere paragrafo 4.8).

Colite associata agli antibiotici è stata segnalata con quasi tutti gli agenti antibatterici e può essere di gravità da lieve a pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è importante tenere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di qualsiasi antibiotico. Se dovesse sopravvenire colite associata ad antibiotici, amoxicillina/acido clavulanico deve essere immediatamente sospesa, deve essere consultato un medico e iniziata un'appropriate 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 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 danno renale, il dosaggio deve essere aggiustato in base al grado di danno (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 nell'Augmentin può causare un legame non specifico di IgG e albumina da parte delle membrane dei globuli rossi, che porta a un falso positivo nel test di Coombs.

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

Questo medicinale contiene 125,9 mg (5,5 mmol) di sodio per flaconcino o flacone. 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

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. 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 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 ADRs provenienti da studi clinici e da indagini post-marketing con Augmentin, 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 ($\geq 1/100$, $<1/10$)

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

Rara ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)

Molto rara (<1/10.000)

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

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza
<u>Infezioni e infestazioni</u>	
Candidosi mucocutanea	Comune
Sviluppo di organismi non-suscettibili	Non nota
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	
Leucopenia reversibile (compresa neutropenia)	Raro
Trombocitopenia	Raro
Agranulocitosi reversibile	Non nota
Anemia emolitica	Non nota
Prolungamento del tempo di sanguinamento e di protrombina ¹	Non nota
<u>Disturbi del sistema immunitario¹⁰</u>	
Edema angioneurotico	Non nota
Anafilassi	Non nota
Sindrome tipo da malattia da siero	Non nota
Vasculite da ipersensibilità	Non nota
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	
Vertigini	Non comune
Cefalea	Non comune
Convulsioni ²	Non nota
Meningite asettica	Non nota
<u>Patologie vascolari</u>	
Tromboflebiti ³	Raro
<u>Patologie gastrointestinali</u>	
Diarrea	Comune
Nausea	Non comune
Vomito	Non comune
Cattiva digestione	Non comune
Colite associata ad antibiotici ⁴	Non nota
<u>Patologie epatobiliari</u>	
Aumento delle AST e/o ALT ⁵	Non comune
Epatite ⁶	Non nota
Ittero colestatico ⁶	Non nota
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo⁷</u>	
Rash cutaneo	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 esantematosa generalizzata acuta (AGEP) ⁹	Non nota
Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)	Non nota
<u>Patologie renali e urinarie</u>	
Nefrite interstiziale	Non nota
Cristalluria ⁸	Non nota

¹ Vedere paragrafo 4.4

² Vedere paragrafo 4.4

³ Nel punto di iniezione

⁴ Includere la colite pseudomembranosa e la colite emorragica (vedere paragrafo 4.4)

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

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

⁷ Se compare qualsiasi reazione cutanea di ipersensibilità, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4)

⁸ Vedere paragrafo 4.9

⁹ Vedere paragrafo 4.4

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 <http://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. È stata osservata cristalluria da amoxicillina, che in alcuni casi ha portato danno renale (vedere paragrafo 4.4).

Convulsioni possono verificarsi in pazienti con funzionalità renale compromessa o in pazienti che ricevono dosi elevate.

È stata segnalata la precipitazione dell'amoxicillina nei cateteri vescicali, prevalentemente dopo somministrazione per via endovenosa di ampie dosi. Un controllo regolare della pervietà deve essere mantenuto (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento della intossicazione

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

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

5. PROPRIETÀ 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 struttura, a cui fa seguito in genere la lisi cellulare e la morte batterica.

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

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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 PBPs, 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 ($\mu\text{g/ml}$)		
	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	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	$\leq 0,5$	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

¹I 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

²I valori riportati sono per oxacillina

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

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

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

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate ed è desiderabile una informazione locale sulla resistenza, particolarmente in caso di trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve chiedere il consiglio di un esperto nel caso la prevalenza locale della resistenza sia tale che l'utilità dell'agente, in almeno alcuni tipi di infezione, sia discutibile.

Specie comunemente suscettibili

Micro-organismi aerobici Gram-positivi

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (meticillino sensibili)£

Stafilococco coagulasi-negativi (meticillino sensibili)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes e altri streptococchi beta-emolitici
Streptococcus viridans gruppo

Micro-organismi aerobici Gram-negativi

Actinobacillus actinomycetemcomitans
Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae*²
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoea§
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

Chlamydia trachomatis
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 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 Augmentin 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 (\pm DS) dei parametri farmacocinetici					
<i>Intravenous infusion over 30 min</i>					
Dose somministrata	Amoxicillina				
	Dose	Picco medio conc. sierica (μ g/ml)	T 1/2 (ore)	AUC (h.mg/l)	Eliminaz. urinaria (% da 0 a 6 h)
	Amoxicillina				
AMX/CA 2000 mg/200 mg	2000 mg	108 \pm 21	-	119 \pm 10,6	74,7
	Acido clavulanico				
AMX/CA 2000 mg/200 mg	200 mg	13,9 \pm 2,8	-	18,2 \pm 3,0	51,4
AMX – amoxicillina, CA – acido clavulanico					

Distribuzione

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

A seguito di somministrazione endovenosa, amoxicillina e acido clavulanico sono state ritrovate nella colecisti, nel tessuto addominale, nella pelle, nel grasso nei tessuti muscolari, nel liquido sinoviale e peritoneale, bile e pus. L'amoxicillina non è adeguatamente distribuita nel fluido cerebrospinale.

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

Amoxicillina ed acido clavulanico hanno dimostrato entrambi di attraversare la barriera placentare (vedere paragrafo 4.6.)

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

periodo di 24 ore. Nel caso dell'acido clavulanico, la maggiore quantità di farmaco è escreta durante le prime 2 ore successive alla somministrazione.

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

Età

L'emivita di eliminazione dell'amoxicillina è simile nei bambini, di età compresa tra 3 mesi circa e 2 anni, nei bambini più grandi e negli adulti. Nei bambini molto piccoli (inclusi quelli nati pretermine) nella prima settimana di vita l'intervallo di somministrazione non dovrebbe essere superiore alle due somministrazioni al giorno a causa dell'imaturità del sistema renale di eliminazione. Poiché i pazienti anziani hanno più probabilmente una riduzione della funzionalità renale, può essere utile monitorare la funzionalità renale.

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 farmaco è più pronunciata per l'amoxicillina che per l'acido clavulanico, in quanto una maggior quantità di amoxicillina è escreta per via renale. Pertanto la posologia nel danno renale deve prevenire l'eccessivo accumulo di amoxicillina, mantenendo adeguati livelli di acido clavulanico (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

I pazienti con insufficienza epatica devono essere dosati con cautela e la funzionalità epatica monitorata a intervalli regolari.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Non presenti.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli riportati al paragrafo 6.6. Augmentin non deve essere miscelato con emoderivati, liquidi proteici, quali idrolisati proteici, o con emulsioni lipidiche per uso endovenoso. Se prescritto unitamente ad un aminoglicoside, gli antibiotici non devono essere mescolati nella siringa né nel contenitore per liquido infusionale o nel set di somministrazione, poiché in tali condizioni l'aminoglicoside perde la sua attività.

Le soluzioni di Augmentin non devono essere mescolate con liquidi infusionali contenenti glucosio, destrano o bicarbonato.

6.3 Periodo di validità

Polvere in flaconcini

2 anni

Flaconcini ricostituiti (per iniezioni endovenose o prima della diluizione per infusione)

La soluzione ricostituita (1 flaconcino da 20 ml di Acqua per preparazioni iniettabili) deve essere usato o diluito immediatamente, entro 20 minuti.

Diluizione per infusione endovenosa

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 1-2 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita e diluita (1 flaconcino ricostituito in un volume minimo di 100 ml di fluido infusionale) deve essere usata immediatamente.

L'infusione endovenosa di amoxicillina/ac. clavulanico può avvenire con differenti fluidi per infusione. Concentrazioni soddisfacenti di antibiotico sono mantenute a temperatura ambiente (25°C) nei volumi raccomandati dei seguenti fluidi infusionali. Se ricostituito e mantenuto a temperatura ambiente (25°C), l'infusione deve essere portata a termine entro i tempi stabiliti nella tabella seguente.

Infusione endovenosa	Stabilità a 25°C
Acqua per preparazioni iniettabili Ph.Eur.	2 ore
Infusione endovenosa di Sodio Cloruro allo 0,9% (9 mg/ml)	2 ore
Composto Sodio Cloruro iniettabile 1959 (Ringer's)	1 ora
Composto Sodio Lattato infusione endovenosa (Ringer-Lattato: Hartmann's)	2 ore

La stabilità delle soluzioni di Augmentin e.v. sono dipendenti dalla concentrazione. Nel caso in cui è richiesto l'uso di più soluzioni concentrate, il periodo di stabilità deve essere aggiustato opportunamente.

L'Augmentin e.v. è meno stabile in infusioni contenenti glucosio, destrano o bicarbonato. Soluzioni ricostituite di amoxicillina/ac. clavulanico possono essere iniettate in una cannula per un tempo da 3 a 4 minuti.

Soluzioni antibiotiche residue vanno scartate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25° C.

Conservare nel confezionamento originale per proteggere dall'umidità.

Per le condizioni di conservazione del prodotto dopo ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini o flaconi di vetro da 25 ml o 100 ml (vetro di Tipo I o di Tipo III) con tappo di gomma clorobutilica e anello di sigillatura

Confezione da 10 flaconcini

Confezioni da 1, 5 o 50 flaconi

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per uso singolo. Eliminare la soluzione non utilizzata.

La procedura di ricostituzione/diluizione deve avvenire in condizioni asettiche. Prima della somministrazione la soluzione deve essere ispezionata visivamente per presenza di particelle e modifiche del colore. Le soluzioni devono essere usate solo se limpide ed esenti da particelle.

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

Preparazione di soluzioni per iniezioni endovenose

Augmentin 2000 mg/200 mg non è adatto per iniezione diretta. La somministrazione deve avvenire con infusione endovenosa.

Preparazione di soluzioni per infusione endovenosa

Augmentin 2000 mg/200 mg deve essere ricostituito in 20 ml di Acqua per Preparazione Iniettabile Ph.Eur. (volume minimo). Durante la ricostituzione può svilupparsi una colorazione rosata transitoria. Le soluzioni ricostituite sono normalmente incolori o di un colore paglierino.

Alla soluzione ricostituita deve essere aggiunto senza ritardare 100 ml di fluido per infusione utilizzando una minisacca o una buretta.

Augmentin flaconcini non è indicato per uso multi-dose.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - Verona

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

2000 mg/200mg – Polv. per soluzione per infusione - 1 flacone da 100 ml	AIC 026089084
2000 mg/200 mg - Polv. per soluzione per infusione - 5 flaconi da 100 ml	AIC 026089437
2000 mg/200 mg - Polv. per soluzione per infusione - 50 flaconi da 100 ml	AIC 026089449
2000 mg/200 mg - Polv. per soluzione per infusione - 10 flaconcini da 25 ml	AIC 026089452

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 01 febbraio 1990

Data dell'ultimo rinnovo: 19 ottobre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

000200_026089_RCP.doc

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin 1000 mg/200 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino o flacone contiene amoxicillina sodica corrispondente ad amoxicillina 1000 mg e potassio clavulanato corrispondente ad acido clavulanico 200 mg.

Eccipienti con effetto noto:

Sodio 62,9 mg (2,7 mmol) per flaconcino

Potassio 39,3 mg (1,0 mmol) per flaconcino

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per iniezione o per infusione.

Flaconi o flaconcini contenenti polvere sterile di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Augmentin 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, naso e 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 alle 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

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 Augmentin 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 Augmentin (ad esempio quelle che forniscono dosi più alte di amoxicillina e/o di differenti rapporti di amoxicillina – acido clavulanico) deve essere considerato come necessario (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Quando viene somministrata come raccomandato di seguito, Augmentin polvere per soluzione per iniezione o per infusione fornisce 3000 mg di amoxicillina e 600 mg di acido clavulanico. Se si considera necessario aumentare la dose giornaliera di amoxicillina, si raccomanda di identificare un'altra formulazione di Augmentin per evitare la somministrazione di dosi 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 profilassi chirurgica	<p>Per operazioni inferiori ad 1 ora, la dose di Augmentin raccomandata è da 1000 mg/200 mg a 2000 mg/200 mg indotta con anestesia. (La dose di 2000 mg/200 mg può essere raggiunta usando una formulazione endovenosa alternativa di Augmentin).</p> <p>Per operazioni superiori ad 1 ora, la dose di Augmentin raccomandata è da 1000 mg/200 mg a 2000 mg/200 mg indotta con anestesia, fino a 3 dosi di 1000 mg/200 mg in 24 ore.</p> <p>Chiari segnali clinici di infezione durante l'operazione richiederanno normale corso di terapia endovena o orale post-operatoria.</p>
---------------------------	---

Bambini di peso < 40 kg

Dosi raccomandate:

- *Bambini di età \geq 3 mesi: 25 mg/5 mg per kg ogni 8 ore.*
- *Bambini di età inferiore ai 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 del dosaggio 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 \geq 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 ulteriori dosi 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).
------------	--

Compromissione epatica

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

Modo di somministrazione

Augmentin è per uso endovenoso.

Augmentin 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. Augmentin non è adatto per somministrazioni intramuscolari.

Ai bambini di età inferiore ai 3 mesi Augmentin deve essere somministrato solo per infusione.

Il trattamento con Augmentin 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 istruzioni sulla ricostituzione e diluizione 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 Augmentin non è 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. Questa formulazione non deve essere usata per il trattamento delle *S. pneumoniae* penicillino-resistenti.

Si possono presentare convulsioni in pazienti con compromissione 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 esantema 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 Augmentin ed è controindicata qualsiasi successiva somministrazione di amoxicillina.

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

Eventi epatici sono stati riportati particolarmente nei pazienti maschi ed anziani e possono essere associati al trattamento prolungato. Questi eventi sono stati raramente riportati nei bambini. In tutte le popolazioni, segni e sintomi si verificano generalmente durante o subito dopo il trattamento ma in alcuni casi possono essere evidenti solo dopo parecchie settimane successive all'interruzione del trattamento. Questi eventi sono in genere reversibili. Gli eventi epatici possono essere gravi e, in circostanze estremamente rare, sono stati riportati decessi. Questi si sono verificati quasi sempre in pazienti con gravi malattie preesistenti o che stavano assumendo farmaci noti per avere potenziali effetti epatici (vedere paragrafo 4.8).

Colite associata agli antibiotici è stata segnalata con quasi tutti gli agenti antibatterici e può essere di gravità da lieve a pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è importante tenere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di qualsiasi antibiotico. Se dovesse sopravvenire colite associata ad antibiotici, amoxicillina/acido clavulanico deve essere immediatamente sospeso, deve essere consultato un medico e iniziata una appropriata terapia. In questa situazione i medicinali 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 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 danno renale, il dosaggio deve essere aggiustato in base al grado del danno (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 nell'Augmentin può causare un legame non specifico di IgG e albumina da parte delle membrane dei globuli rossi, che porta a un falso positivo nel test di Coombs.

Sono stati riportati risultati 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.

Questo medicinale contiene 62,9 mg (2,7 mmol) di sodio per flaconcino. Da prendere in considerazione per pazienti con una dieta iposodica.

Questo medicinale contiene 39,3 mg (1,0 mmol) di potassio per flaconcino. 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

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. 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 curante.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, possono 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 Augmentin, 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 ($\geq 1/100$, $<1/10$)

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

Raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)

Molto raro ($<1/10.000$)

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

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza
<u>Infezioni e infestazioni</u>	
Candidosi mucocutanea	Comune
Sviluppo di organismi non-suscettibili	Non nota
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	
Leucopenia reversibile (compresa neutropenia)	Raro
Trombocitopenia	Raro
Agranulocitosi reversibile	Non nota
Anemia emolitica	Non nota
Prolungamento del tempo di sanguinamento e di protrombina ¹	Non nota
<u>Disturbi del sistema immunitario¹⁰</u>	
Edema angioneurotico	Non nota
Anafilassi	Non nota
Sindrome tipo da malattia da siero	Non nota
Vasculite da ipersensibilità	Non nota
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	
Vertigini	Non comune
Cefalea	Non comune
Convulsioni ²	Non nota
Meningite asettica	Non nota
<u>Patologie vascolari</u>	
Tromboflebiti ³	Raro
<u>Patologie gastrointestinali</u>	
Diarrea	Comune
Nausea	Non comune
Vomito	Non comune

Cattiva digestione	Non comune
Colite associata ad antibiotici ⁴	Non nota
<u>Patologie epatobiliari</u>	
Aumento delle AST e/o ALT ⁵	Non comune
Epatite ⁶	Non nota
Ittero colestatico ⁶	Non nota
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u> ⁷	
Rash cutaneo	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 esantematosa generalizzata acuta (AGEP) ⁹	Non nota
Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)	Non nota
<u>Patologie renali e urinarie</u>	
Nefrite interstiziale	Non nota
Cristalluria ⁸	Non nota

¹ Vedere paragrafo 4.4

² Vedere paragrafo 4.4

³ Nel punto di iniezione

⁴ Includere la colite pseudomembranosa e la colite emorragica (vedere paragrafo 4.4)

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

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

⁷ Se 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 <http://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. È stata osservata cristalluria da amoxicillina, che in alcuni casi ha portato a danno renale (vedere paragrafo 4.4).

Convulsioni possono verificarsi in pazienti con funzionalità renale compromessa o in pazienti che ricevono dosi elevate.

È stata segnalata la precipitazione dell'amoxicillina nei cateteri vescicali, prevalentemente dopo somministrazione per via endovenosa di ampie dosi. Un controllo regolare della pervietà deve essere mantenuto (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento della intossicazione

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

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

L'amoxicillina, una penicillina semisintetica (antibiotico beta-lattamico), inibisce uno o più enzimi (spesso riferiti come proteine leganti la penicillina, 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 struttura, a cui fa seguito in genere la lisi cellulare e la morte batterica.

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

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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 PBPs, 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

¹I 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

²I valori riportati sono per oxacillina

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

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

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

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate ed è desiderabile una informazione locale sulla resistenza, particolarmente in caso di trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve chiedere il consiglio di un esperto nel caso la prevalenza locale della resistenza sia tale che l'utilità dell'agente, in almeno alcuni tipi di infezione, sia discutibile.

Specie comunemente suscettibili

Micro-organismi aerobici Gram-positivi

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (meticillino sensibili)£

Stafilococco coagulasi-negativi (meticillino sensibili)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes e altri streptococchi beta-emolitici

Streptococcus viridans gruppo

Micro-organismi aerobici Gram-negativi

Actinobacillus actinomycetemcomitans

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoea[§]

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

Chlamydia trachomatis

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 all'amoxicillina/acido clavulanico

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

¹ *Streptococcus pneumoniae* resistenti alla penicillina non devono essere trattati con questa formulazione di amoxicillina/acido clavulanico (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Media (\pm DS) dei parametri farmacocinetici					
<i>Bolus intravenous injection</i>					
Dose somministrata	Amoxicillina				
	Dose	Picco medio conc. sierica (μ g/ml)	T 1/2 (ore)	AUC (h.mg/l)	Eliminaz. 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 nel plasma e il 18% dell'amoxicillina è legato alle proteine. Il volume apparente di distribuzione è attorno a 0,3-0,4 l/kg per amoxicillina e attorno a 0,2 l/kg per l'acido clavulanico.

A seguito di somministrazione endovenosa, amoxicillina e acido clavulanico sono state ritrovate nella colecisti, nel tessuto addominale, nella pelle, nel grasso nei tessuti muscolari nel liquido sinoviale e peritoneale, bile e pus. L'amoxicillina non è adeguatamente distribuita nel fluido cerebrospinale.

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

Amoxicillina ed acido clavulanico hanno dimostrato entrambi di attraversare la barriera placentare (vedere paragrafo 4.6.).

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

L'amoxicillina/acido clavulanico ha un'emivita media di eliminazione di circa un'ora ed una clearance totale media di circa 25 l/ora in soggetti sani. Il 60-70% circa dell'amoxicillina e il 40-65% circa dell'acido clavulanico sono escreti immutati nelle urine durante le prime 6 ore successive alla somministrazione di una singola dose endovenosa da 500/100 mg o da una dose singola 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 farmaco è escreta durante le prime 2 ore successive alla somministrazione.

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

Età

L'emivita di eliminazione dell'amoxicillina è simile nei bambini, di età compresa tra 3 mesi circa e 2 anni, nei bambini più grandi e negli adulti. Nei bambini molto piccoli (inclusi quelli nati pretermine) nella prima settimana di vita l'intervallo di somministrazione non dovrebbe essere superiore alle due somministrazioni al giorno a causa dell'imaturità del sistema renale di eliminazione. Poiché i pazienti anziani hanno più probabilmente una riduzione della funzionalità renale, può essere utile monitorare la funzionalità renale.

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 farmaco è più pronunciata per l'amoxicillina che per l'acido clavulanico, in quanto una maggior quantità di amoxicillina è escreta per via renale. Pertanto la posologia nel danno renale deve prevenire l'eccessivo accumulo di amoxicillina, mantenendo adeguati livelli di acido clavulanico (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

I pazienti con insufficienza epatica devono essere dosati con cautela e la funzionalità epatica monitorata a intervalli regolari.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Non presenti.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli riportati al paragrafo 6.6. Augmentin non deve essere miscelato con emoderivati, liquidi proteici, quali idrolisati proteici, o con emulsioni lipidiche per uso endovenoso. Se prescritto unitamente ad un aminoglicoside, gli antibiotici non devono essere mescolati nella siringa né nel contenitore per liquido infusionale o nel set di somministrazione, poiché in tali condizioni l'aminoglicoside perde la sua attività.

Le soluzioni di Augmentin non devono essere mescolate con liquidi infusionali contenenti glucosio, destrano o bicarbonato.

6.3 Periodo di validità

Polvere in flaconcini

2 anni

Flaconcino ricostituito (per iniezioni endovenose o prima della diluizione per infusione)

La soluzione ricostituita (1 flaconcino con 20 ml di Acqua per preparazione iniettabile Ph. Eur.) deve essere usata o diluita immediatamente, entro 20 minuti.

Diluizione per infusione endovenosa

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 2-3 ore a 25°C, o per 8 ore a 5°C. Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita e diluita (1 flaconcino ricostituito in un volume minimo di 100 ml di fluido infusionale) deve essere usato immediatamente.

L'infusione endovenosa di amoxicillina/acido clavulanico può avvenire con differenti fluidi per infusione. Concentrazioni soddisfacenti di antibiotico sono mantenute a 5°C e a temperatura ambiente (25°C) nei volumi raccomandati dei seguenti fluidi infusionali. Se ricostituito e mantenuto a temperatura ambiente (25°C), l'infusione deve essere portata a termine entro i tempi stabiliti nella tabella seguente.

Infusione endovenosa	Stabilità a 25°C
Acqua per preparazioni iniettabili Ph.Eur.	3 ore
Infusione endovenosa di Sodio Cloruro allo 0,9% p/v (9 mg/ml)	3 ore
Composto Sodio Cloruro iniettabile 1959 (Ringer's)	2 ore
Composto Sodio Lattato infusione endovenosa (Ringer-Lattato: Hartmann's)	2 ore
Infusione Endovenosa di Potassio Cloruro allo 0,3% p/v e Sodio Cloruro allo 0,9% p/v (3mg/ml e 9 mg/ml)	2 ore

Per la conservazione a 5°C, le soluzioni ricostituite di Augmentin e.v. possono essere aggiunte a delle sacche infusionali contenenti Acqua per preparazioni iniettabili Ph. Eur. o sodio cloruro BP (0,9% p/v), che può

essere conservata fino a 8 ore. A seguito del periodo di conservazione le infusioni devono essere usate immediatamente dopo il raggiungimento della temperatura ambiente.

La stabilità delle soluzioni di Augmentin e.v. sono dipendenti dalla concentrazione. Nel caso in cui è richiesto l'uso di più soluzioni concentrate, il periodo di stabilità deve essere aggiustato opportunamente.

L'Augmentin e.v. è meno stabile in infusioni contenenti glucosio, destrano o bicarbonato. Soluzioni ricostituite di amoxicillina/acido clavulanico possono essere iniettate in una cannula per un tempo da 3 a 4 minuti.

Soluzioni antibiotiche residue vanno scartate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25° C.

Conservare nel contenitore originale per proteggere dall'umidità.

Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro da 25 ml o flacone da 50 ml (vetro di Tipo I o di Tipo III) con tappo di gomma clorobutilica e anello di sigillatura

Confezione da 1, 5, 10, 25 o 100 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per uso singolo. Eliminare la soluzione non utilizzata.

La procedura di ricostituzione/diluizione deve avvenire in condizioni asettiche. Prima della somministrazione la soluzione deve essere ispezionata visivamente per presenza di particelle e modifiche del colore. La soluzione deve essere usata solo se limpida ed esente da particelle.

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

Preparazione di soluzioni per iniezioni endovenose

Il normale solvente è Acqua per Preparazione Iniettabile Ph.Eur.. Augmentin 1000 mg/200 mg deve essere sciolto in 20 ml di solvente. Questo produce approssimativamente 20,9 ml di soluzione per singola dose. Durante la ricostituzione può svilupparsi una colorazione rosata transitoria. Il colore delle soluzioni ricostituite varia normalmente da incolore a giallo.

Augmentin deve essere somministrato entro 20 minuti dalla ricostituzione.

Preparazione di soluzioni per infusione endovenosa

Augmentin flaconcini non è indicato per uso multi-dose.

Augmentin deve essere ricostituito come precedentemente descritto per l'iniezione. La soluzione ricostituita deve essere immediatamente aggiunta a 100 ml di liquido di infusione usando una minisacca o una buretta.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – Verona

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

AIC 026089072 1000 mg/200 mg/20 ml - polvere per soluzione iniettabile/per infusione - 1 flacone + 1 fiala solvente 20 ml

AIC 026089387

1000 mg/200 mg Polvere per soluzione

iniettabile/per infusione - 5 flaconcini da 25 ml

AIC 026089399 1000 mg/200 mg Polvere per soluzione iniettabile/per infusione - 10 flaconcini da 25 ml
AIC 026089401 1000 mg/200 mg Polvere per soluzione iniettabile/per infusione - 25 flaconcini da 25 ml
AIC 026089413 1000 mg/200 mg Polvere per soluzione iniettabile/per infusione - 100 flaconcini da 25 ml
AIC 026089425 1000 mg/200 mg Polvere per soluzione iniettabile/per infusione - 5 flaconi da 50 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione 01 febbraio 1990

Data dell'ultimo rinnovo 19 ottobre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

000200_026089_RCP.doc

000200_026089_RCP.doc

000200_026089_RCP.doc

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin bambini 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale (gusto fragola)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti:

Contiene 3,32 mg di aspartame (E951) per ml.

Contiene maltodestrina (glucosio).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- Sinusiti batteriche acute (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

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 Augmentin 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 Augmentin (ad esempio quelle che forniscono dosi più alte di amoxicillina e/o di differenti rapporti di amoxicillina – acido clavulanico) deve essere considerato come necessario (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

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

Bambini di peso \geq 40 kg devono essere trattati con le formulazioni adulti di Augmentin

Bambini di peso < 40 kg

Si raccomanda che i bambini siano trattati con Augmentin compresse, sospensione 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 può essere considerato per alcune infezioni (quali otite media, sinusite e infezioni del tratto respiratorio inferiore).

Non sono disponibili dati clinici per le formulazioni 7:1 di Augmentin 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 Augmentin nei bambini di età inferiore ai 2 mesi. Non è possibile pertanto fornire raccomandazioni posologiche in questa popolazione.

Anziani

Non si considera necessario un aggiustamento del dosaggio.

Insufficienza renale

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

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

Insufficienza epatica

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

Modo di somministrazione

Augmentin è per uso orale.

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

La terapia può iniziare per via parenterale in accordo al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della formulazione IV e continuata con una preparazione orale.

Agitare la polvere, aggiungere acqua come indicato, capovolgere e agitare.
Agitare il flacone prima di assumere ciascuna dose (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

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

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di iniziare la terapia con 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 Augmentin non è adatta per l'uso nel caso vi sia un rischio elevato che i presunti patogeni abbiano una ridotta suscettibilità o resistenza agli agenti beta-lattamici, non mediata da beta-lattamasi suscettibili all'inibizione da parte dell'acido clavulanico. Questa formulazione non deve essere usata per trattare *S. pneumoniae* penicillino-resistente.

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

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

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

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

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

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

Eventi epatici sono stati riportati particolarmente nei pazienti maschi ed anziani e possono essere associati al trattamento prolungato. Questi eventi sono stati raramente riportati nei bambini. In tutte le popolazioni, segni e sintomi si verificano generalmente durante o subito dopo il trattamento ma in alcuni casi possono essere evidenti solo dopo parecchie settimane successive all'interruzione del trattamento. Questi eventi sono in genere reversibili. Gli eventi epatici possono essere gravi e, in circostanze estremamente rare, sono stati riportati decessi. Questi si sono verificati quasi sempre in pazienti con gravi malattie preesistenti o che stavano assumendo farmaci noti per avere potenziali effetti epatici (vedere paragrafo 4.8).

Colite associata agli antibiotici è stata segnalata con quasi tutti gli agenti antibatterici e può essere di gravità da lieve a pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è importante tenere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di qualsiasi antibiotico. Se dovesse sopravvenire colite associata ad antibiotici, Augmentin deve essere immediatamente sospesa, deve

essere consultato un medico e iniziata una appropriata terapia. In questa situazione i farmaci peristaltici sono controindicati.

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

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

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

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

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

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

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

Augmentin 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale contiene 3,32 mg di aspartame (E951) per ml, che è una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con fenilchetonuria.

Il medicinale contiene maltodestrine (glucosio). I pazienti con raro malassorbimento glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

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. 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).

4.9 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 Augmentin, sono di seguito riportate secondo la classificazione MedDRA per Sistemi ed Organi

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

Molto comune ($\geq 1/10$)
 Comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$)
 Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $<1/100$)
 Rara (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)
 Molto rara ($<1/10.000$)
 Non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza
<u>Infezioni e infestazioni</u>	
Candidosi mucocutanea	Comune
Sviluppo di organismi non-suscettibili	Non nota
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	
Leucopenia reversibile (compresa neutropenia)	Rara
Trombocitopenia	Rara
Agranulocitosi reversibile	Non nota
Anemia emolitica	Non nota
Prolungamento del tempo di sanguinamento e di protrombina ¹	Non nota
<u>Disturbi del sistema immunitario¹⁰</u>	
Edema angioneurotico	Non nota
Anafilassi	Non nota
Sindrome tipo da malattia da siero	Non nota
Vasculite da ipersensibilità	Non nota
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	
Vertigini	Non comune
Cefalea	Non comune
Iperattività reversibile	Non nota
Convulsioni ²	Non nota
Meningite asettica	Non nota
<u>Patologie gastrointestinali</u>	
Diarrea	Comune
Nausea ³	Comune
Vomito	Comune
Cattiva digestione	Non comune
Colite associata ad antibiotici ⁴	Non nota
Lingua nera villosa	Non nota
Variazione del colore dei denti ¹¹	Non nota
<u>Patologie epatobiliari</u>	
Aumento delle AST e/o ALT ⁵	Non comune
Epatite ⁶	Non nota
Ittero colestatico ⁶	Non nota
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo⁷</u>	

Rash cutaneo	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 esantematosa generalizzata acuta (AGEP) ⁹	Non nota
Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)	Non nota
Patologie renali e urinarie	
Nefrite interstiziale	Non nota
Cristalluria ⁸	Non nota
<p>¹ Vedere paragrafo 4.4</p> <p>² Vedere paragrafo 4.4</p> <p>³ La nausea è più spesso associata ai dosaggi orali più elevati. Se le reazioni gastrointestinali sono evidenti, queste possono essere ridotte assumendo Augmentin all'inizio di un pasto</p> <p>⁴ Includere la colite pseudomembranosa e la colite emorragica (vedere paragrafo 4.4)</p> <p>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</p> <p>⁶ Questi effetti sono stati riportati con altre penicilline e cefalosporine (vedere paragrafo 4.4)</p> <p>⁷ Se compare qualsiasi reazione cutanea di ipersensibilità, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4)</p> <p>⁸ Vedere paragrafo 4.9</p> <p>⁹ Vedere paragrafo 4.3</p> <p>¹⁰ Vedere paragrafo 4.4</p> <p>¹¹ Variazione del colore della superficie dei denti è stata segnalata molto raramente nei bambini. Una buona igiene orale può aiutare nel prevenire la variazione del colore dei denti, in quanto di solito può essere eliminata con lo spazzolamento.</p>	

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 <http://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. È 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.

È stata segnalata la precipitazione dell'amoxicillina nei cateteri vescicali, prevalentemente dopo somministrazione per via endovenosa di ampie dosi. Un controllo regolare della pervietà deve essere mantenuto (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento della intossicazione

I sintomi gastrointestinali possono essere trattati in modo sintomatico, con attenzione all'equilibrio idro-elettrolitico. Amoxicillina/acido clavulanico può essere rimosso dal circolo mediante emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

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

Relazione PK/PD

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

Meccanismi di resistenza

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

- Inattivazione da parte delle beta-lattamasi batteriche che non sono esse stesse inibite dall'acido clavulanico, incluse le classi B, C e D.
- Alterazione delle PBP, che riduce l'affinità dell'agente antibatterico per il bersaglio.

L'impermeabilità dei batteri o i meccanismi di pompa di efflusso possono causare o contribuire alla resistenza batterica, particolarmente nei batteri Gram-negativi.

Breakpoints

I breakpoints delle MIC per amoxicillina/acido clavulanico sono definiti da The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Organismo	Breakpoints di suscettibilità (µg/ml)		
	Suscettibile	Intermedio	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Stafilococchi 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

¹I 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

²I valori riportati sono per oxacillina

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

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

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

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate ed è desiderabile una informazione locale sulla resistenza, particolarmente in caso di trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve chiedere il consiglio di un esperto nel caso la prevalenza locale della resistenza sia tale che l'utilità dell'agente, in almeno alcuni tipi di infezione, sia discutibile.

Specie comunemente suscettibili

Micro-organismi aerobici Gram-positivi

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (meticillino-sensibili) ‡

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes e altri streptococchi beta-emolitici

Streptococcus viridans gruppo

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

Chlamydomphila pneumoniae

Chlamydomphila psitaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

§ Suscettibilità intermedia naturale in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza

‡ Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti a amoxicillina/acido clavulanico

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'amoxicillina e l'acido clavulanico si dissociano completamente in soluzione acquosa a pH fisiologico. Entrambi i componenti sono assorbiti rapidamente e bene con la via di somministrazione orale.

L'assorbimento di amoxicillina/acido clavulanico è ottimizzato quando assunto all'inizio di un pasto. A seguito di somministrazione orale, amoxicillina e acido clavulanico sono biodisponibili per il 70% circa. I profili plasmatici di entrambi i componenti sono simili e il tempo per raggiungere le concentrazioni plasmatiche al picco (T_{max}) in ciascun caso è di circa un'ora.

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

Media (\pm DS) dei parametri farmacocinetici					
Principio attivo somministrato	Dose	C _{max}	T _{max}	AUC _(0-24h)	T 1/2
	(mg)	(μ g/ml)	(ore)	(μ g.h/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, amoxicillina e acido clavulanico sono state ritrovate nella colecisti, nel tessuto addominale, nella pelle, nel grasso nei tessuti muscolari nel liquido sinoviale e peritoneale, bile e pus. L'amoxicillina non è adeguatamente distribuita nel fluido cerebrospinale.

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

Sia l'amoxicillina che l'acido clavulanico hanno dimostrato di attraversare la barriera placentare (vedere paragrafo 4.6).

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

L'amoxicillina/acido clavulanico ha un'emivita media di eliminazione di circa un'ora ed una clearance totale media di circa 25 l/ora in soggetti sani. Il 60-70% circa dell'amoxicillina e il 40-65% circa dell'acido clavulanico sono escreti immodificati nelle urine durante le prime 6 ore successive alla somministrazione di una singola compressa di Augmentin da 250 mg/125 mg o da 500 mg/125 mg. Diversi studi hanno rilevato che l'escrezione urinaria era del 50-85% per l'amoxicillina e tra 27-60% per l'acido clavulanico durante un periodo di 24 ore. Nel caso dell'acido clavulanico, la maggiore quantità di farmaco è escreta durante le prime 2 ore successive alla somministrazione.

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

Età

L'emivita di eliminazione dell'amoxicillina è simile nei bambini, di età compresa tra 3 mesi circa e 2 anni, nei bambini più grandi e negli adulti. Nei bambini molto piccoli (inclusi quelli nati pretermine) nella prima settimana di vita l'intervallo di somministrazione non dovrebbe essere superiore alle due somministrazioni al giorno a causa dell'immaturità del sistema renale di eliminazione. Poiché i pazienti anziani hanno più probabilmente una riduzione della funzionalità renale, può essere utile monitorare la funzionalità renale.

Genere

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

Insufficienza renale

La clearance sierica totale di amoxicillina/acido clavulanico si riduce in modo proporzionale con la riduzione della funzionalità renale. La riduzione della clearance del farmaco è più pronunciata per l'amoxicillina che per l'acido clavulanico, in quanto una maggior quantità di amoxicillina è escreta per *via* renale. Pertanto la posologia nell'insufficienza renale deve prevenire l'eccessivo accumulo di amoxicillina, mantenendo adeguati livelli di acido clavulanico (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica

I pazienti con insufficienza epatica devono essere dosati con cautela e la funzionalità epatica monitorata a intervalli regolari.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con Augmentin o con i suoi componenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Magnesio stearato
Aspartame (E951)
Sodio benzoato
Crospovidone
Gomma xantano
Silice colloidale idrata
Silice colloidale anidra
Carbossimetilcellulosa sodica
Aroma fragola (contenente maltodestrina).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Polvere secca: 2 anni.

Sospensione ricostituita: 7 giorni

Dopo ricostituzione la sospensione orale va mantenuta tra 2 e 8° C (ma non congelare) fino a 7 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare la polvere nel contenitore originale per proteggere dall'umidità.

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro trasparente da 107, 147, 190 o 200 ml contenente polvere da ricostituire a 35, 70 o 140 ml con un tappo in alluminio roll-on pilfer proof (ROPP) con una lacca interna e uno strato di Polivinil cloruro (PVC) o Poliolefina. Il flacone è fornito con cucchiaino dosatore o misurino dosatore o siringa dosatrice. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Prima dell'uso, verificare che il sigillo sul tappo sia integro. Agitare il flacone per sciogliere la polvere.

Aggiungere il volume di acqua (come indicato sotto) capovolgere e agitare bene.

In alternativa, riempire il flacone con acqua appena al di sotto del livello riportato sull'etichetta del flacone, capovolgere e agitare bene. Poi riempire con acqua esattamente al livello, capovolgere e di nuovo agitare bene.

<u>Dosaggio</u>	<u>Volume di acqua da aggiungere per la ricostituzione (ml)</u>	<u>Volume finale di sospensione orale ricostituita (ml)</u>
400 mg/57 mg/5 ml	32	35
	64	70
	127	140

Agitare bene il flacone prima di assumere ciascuna dose.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona

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

AUGMENTIN 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml (gusto fragola) – bambini:	1	flacone	da	35	ml
A.I.C.: 026089110					
AUGMENTIN 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml (gusto fragola)– bambini:	1	flacone	da	70	ml
A.I.C.: 026089122					
AUGMENTIN 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml (gusto fragola)– bambini:	1	flacone	da	140	ml
A.I.C.: 026089134					

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

AUGMENTIN 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml - 1 flacone da 35 ml - bambini 18.03.02/19.10.14

AUGMENTIN 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml - 1 flacone da 70 ml - bambini	18.03.02/19.10.14
AUGMENTIN 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml - 1 flacone da 140 ml - bambini	18.03.02/19.10.14

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco