

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLE FORME FARMACEUTICHE,
DEI DOSAGGI, DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI DELL'
AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

| <u>Stato Membro</u> <u>EU/EEA</u> | <u>Titolare</u> <u>dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u> | <u>Nome di fantasia</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma</u> <u>farmaceutica</u> | <u>Via di</u> <u>somministrazione</u> | <u>Contenuto</u> <u>(concentrazione)</u> |
|--------------------------------------|---|---|-----------------|--|--|---|
| Austria | GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Vienna | Augmentin intravenös 550 mg – Trockenstechampullen | 500/50 mg | Polvere per soluzione per iniezione o infusione | Uso endovenoso | 500mg : 50mg/ fiala |
| | | Augmentin intravenös 1,1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung | 1000/100 mg | Polvere per soluzione per infusione | Uso endovenoso | 1000mg : 100mg/ fiala |
| | | Augmentin intravenös 2,2 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung | 2000/200 mg | Polvere per soluzione per infusione | Uso endovenoso | 2000mg : 200mg/ fiala |
| | | Augmentin 625 mg - lösliche Tabletten | 500/125 mg | Compresse dispersibili | Uso orale | |
| | | Augmentin 625 mg – Filmtabletten | 500/125 mg | Compresse rivestite con film | Uso orale | |
| | | Augmentin 1 g – Filmtabletten | 875/125 mg | Compresse rivestite con film | Uso orale | |
| | | Augmentin 457 mg/5 ml – Trockensaft | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57mg/ 5ml |
| | Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A - 6250 Kundl | Clavamox intravenös 550 mg – Trockenstechampullen | 500/50 mg | Polvere per soluzione per iniezione o infusione | Uso endovenoso | 500mg : 50mg/ 10,5ml |
| | | Clavamox intravenös 1,1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung | 1000/100 mg | Polvere per soluzione per infusione | Uso endovenoso | 1000mg : 100mg/ 100ml |

| <u>Stato Membro</u> <u>EU/EEA</u> | <u>Titolare</u> <u>dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u> | <u>Nome di fantasia</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma</u> <u>farmaceutica</u> | <u>Via di</u> <u>somministrazione</u> | <u>Contenuto</u> <u>(concentrazione)</u> |
|--------------------------------------|---|--|---------------------|---|--|---|
| | | Clavamox intravenös 2,2 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung | 2000/200 mg | Polvere per soluzione per infusione | Uso endovenoso | 2000mg : 200mg/ 100ml |
| | | Clavamox 625 mg - lösliche Tabletten | 500/125mg | Compresse dispersibili | Uso orale | |
| | | Clavamox 625 mg – Filmtabletten | 500/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Clavamox 1 g – Filmtabletten | 875/125 mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Clavamox 156,25 mg/5 ml – Trockensaft | 125/31,25mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 125/31,25mg/ 5ml |
| | | Clavamox 312,5 mg/5 ml – Trockensaft | 250/62,5mg/ 5 ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 250/62,5mg/ 5 ml |
| | | Clavamox Duo – Trockensaft | 400/57mg/ 5 ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400/57mg/ 5 ml |
| Belgio | GlaxoSmithKline s.a. / n.v. Rue du Tilleul 13 1332 Genval | Augmentin P | 500/50 mg | Polvere per iniezione o infusione | Uso endovenoso | 500mg : 50mg/ 10,5ml o 25ml |
| | | Augmentin P | 1000/100 mg | Polvere per infusione | Uso endovenoso | 1000mg :100mg/ 50ml |
| | | Augmentin | 1000/200 mg | Polvere per iniezione | Uso endovenoso | 1000mg : 200mg/ 20ml |
| | | Augmentin | 2000/200 mg | Polvere per infusione | Uso endovenoso | 2000mg : 200mg/ 100ml |
| | | Augmentin | 500/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 875/125 mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 125/31,25mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 125mg : 31,25mg/ 5ml |

| <u>Stato Membro EU/EEA</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u> | <u>Nome di fantasia</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> | <u>Contenuto (concentrazione)</u> |
|----------------------------|---|-------------------------|--------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| | | Augmentin | 250/62,5mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 250mg : 62,5mg/ 5ml |
| | | Augmentin | 500/125mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |
| | | Augmentin Retard | 1000/62,5 mg | Compresse a rilascio modificato | Uso orale | |
| Bulgaria | GlaxoSmithKline EOOD Ivan Vasov Complex Dimitar Manov street, bl.10, 1408 Sofia, Bulgaria | Augmentin | 250/125mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 500/125mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 875/125 mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 125/31,25mg / 5 ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 125mg : 31,25mg/ 5ml |
| | | Augmentin | 250/62,5mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 250mg : 62,5mg/ 5ml |
| | | Augmentin | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57mg/ 5ml |
| | | Augmentin ES | 600/42,9mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 600mg : 42,9mg/ 5ml |
| | | Augmentin SR | 1000/62,5mg | Compresse a rilascio prolungato | Uso orale | |
| Cipro | SmithKline Beecham plc 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS UK | Augmentin | 500/100 mg | Polvere per iniezione o infusione | Uso endovenoso | 500mg : 100mg/ 10,5ml o 60ml |
| | | Augmentin | 1000/200 mg | Polvere per iniezione o infusione | Uso endovenoso | 1000mg : 200mg/ 20,9ml o 120ml |
| | | Augmentin | 500/125mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 875/125 mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | |

| <u>Stato Membro EU/EEA</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u> | <u>Nome di fantasia</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> | <u>Contenuto (concentrazione)</u> |
|---|--|--|----------------------|---|---|---------------------------------------|
| | | Augmentin | 250/62,5mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 250mg : 62,5mg/ 5ml |
| | | Augmentin | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57 mg/ 5ml |
| | | Augmentin ES | 600/42,9mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 600mg : 42,9mg/ 5ml |
| | | Augmentin SR | 1000/62,5mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | Laboratórios BIAL À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal | Noprilam | 500/125 mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Noprilam DT | 875/125 mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Noprilam | 156,23 mg/ 5 ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 125 mg : 31,23 mg/ 5 ml |
| | | Noprilam | 250/62,5 mg/ 5 ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 250 mg : 62,5 mg/ 5 ml |
| | | Noprilam DT | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57mg/ 5ml |
| | Repubblica Ceca | SmithKline Beecham plc trading as SmithKline Beecham Pharmaceuticals 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS United Kingdom | Augmentin 600 mg | 500/100 mg | Polvere per iniezione o infusione | Uso endovenoso |
| Augmentin 1,2 g | | | 1000/200 mg | Polvere per iniezione o infusione | Uso endovenoso | 1000mg : 200mg/ 20,9ml o 120ml |
| SmithKline Beecham plc trading as SmithKline Beecham Pharmaceuticals 980 Great West Road, Brentford, Middlesex | | Augmentin 375 mg | 250/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin 625 mg | 500/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin 1 g | 875/125 mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |

| <u>Stato Membro</u> <u>EU/EEA</u> | <u>Titolare</u> <u>dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u> | <u>Nome di fantasia</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma</u> <u>farmaceutica</u> | <u>Via di</u> <u>somministrazione</u> | <u>Contenuto</u> <u>(concentrazione)</u> |
|--------------------------------------|--|-------------------------|--------------------|-------------------------------------|--|---|
| | TW8 9GS United Kingdom | Augmentin 156 mg/5 ml | 125/31,25mg / 5 ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 125mg : 31,25mg/ 5ml |
| | | Augmentin 312 mg/5ml | 250/62,5mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 250mg : 62,5mg/ 5ml |
| | | Augmentin Duo | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57mg/ 5ml |
| | | Augmentin SR | 1000/62,5mg | Compresse a rilascio modificato | Uso orale | |
| Danimarca | Meda AS Solvang 8 DK-3450 Allerød Denmark | Spektramox | 500/125 mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | |
| | | Spektramox | 125/31,25mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 125mg : 31,25mg/ 5ml |
| | | Spektramox | 250/62,5mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 250mg : 62,5mg/ 5ml |
| | | Spektramox 2 :1 | 250/125 mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | |
| | | Spektraforte | 875/125 mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | |
| Estonia | SmithKline Beecham plc. 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS United Kingdom | Augmentin | 1000/200 mg | Polvere per iniezione o infusione | Uso endovenoso | 1000mg : 200mg/ 20,9ml o 120ml |
| | | Augmentin | 500/125mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 875/125 mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57 mg/ 5ml |
| Finlandia | SmithKline Beecham plc | Augmentin | 875/125 mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | |

| <u>Stato Membro</u> <u>EU/EEA</u> | <u>Titolare</u> <u>dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u> | <u>Nome di fantasia</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma</u> <u>farmaceutica</u> | <u>Via di</u> <u>somministrazione</u> | <u>Contenuto</u> <u>(concentrazione)</u> |
|--------------------------------------|---|--|-----------------|---|--|---|
| | 980 Great West Road Brentford, Middlesex TW8 9GS UK | Augmentin (80 /11,97 mg/ml) | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57mg/ 5ml |
| | Orion-yhtymä Oyj, Orionintie 1, 02200 Espoo | Clavurion | 875/125 mg | Comprese film- rivestite | Uso orale | |
| | | Clavurion | 200/28,5mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 200mg:28,5mg/ 5ml |
| | | Clavurion | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57mg/ 5ml |
| Francia | Laboratoire GlaxoSmithKline 100, route de Versailles – 78163 Marly-le-Roi Cedex | Augmentin IV ENFANTS NOURRISSONS | 500/50 mg | Polvere per soluzione per iniezione E Polvere e solvente per soluzione per iniezione | Uso endovenoso | 500mg : 50mg |
| | | Augmentin IV ADULTES | 500/100 mg | Polvere per soluzione per iniezione | Uso endovenoso | 500mg :100mg |
| | | Augmentin IV ENFANTS | 1000/100 mg | Polvere per soluzione per iniezione | Uso endovenoso | 1000mg : 100mg |
| | | Augmentin IV ADULTES | 1000/200 mg | Polvere per soluzione per iniezione E Polvere e solvente per soluzione per iniezione | Uso endovenoso | 1000mg : 200mg |
| | | Augmentin IV ADULTES | 2000/200 mg | Polvere per soluzione per iniezione | Uso endovenoso | 2000mg : 200mg |

| <u>Stato Membro</u> <u>EU/EEA</u> | <u>Titolare</u> <u>dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u> | <u>Nome di fantasia</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma</u> <u>farmaceutica</u> | <u>Via di</u> <u>somministrazione</u> | <u>Contenuto</u> <u>(concentrazione)</u> |
|--------------------------------------|---|--|-----------------|--|--|---|
| | | Augmentin ADULTES | 500/62,5mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin ENFANTS | 100/12,5mg/ ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 100mg : 12,5mg/ ml |
| | | Augmentin NOURRISSONS | 100/12,5mg/ ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 100mg / 12,5mg/ ml |
| | | Augmentin NOURRISSONS | 250/31,25mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |
| | | Augmentin ENFANTS | 500/62,5mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |
| | | Augmentin ADULTES | 1000/125 mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |
| | | Duamentin ADULTES | 1000/62,5mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| Germania | GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Theresienhöhe 11 80339 München | Augmentan i.v. pro infantibus 275mg | 250/25mg | Polvere per soluzione per infusione | Uso endovenoso | 250mg : 25mg |
| | | Augmentan i.v. 600mg | 500/100 mg | Polvere per soluzione per iniezione o infusione | Uso endovenoso | 500mg : 100mg |
| | | Augmentan i.v. 1,2g | 1000/200 mg | Polvere per soluzione per iniezione o infusione | Uso endovenoso | 1000mg : 200mg |
| | | Augmentan i.v. 2,2g | 2000/200 mg | Polvere per soluzione per infusione | Uso endovenoso | 2000mg : 200mg |
| | | Augmentan Tabs Tabletten | 500/125mg | Compresse dispersibili | Uso orale | |

| <u>Stato Membro EU/EEA</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u> | <u>Nome di fantasia</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> | <u>Contenuto (concentrazione)</u> |
|--------------------------------|---|--|-----------------------|----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| | | Augmentan Filmtabletten 875/125mg | 875/125 mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentan Tropfen 50 mg/ 12,5 mg pro ml für Säuglinge | 50/12,5mg/ ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 50mg : 12,5mg/ ml |
| | | Augmentan Trockensaft 25 mg/6,25 mg pro ml | 125/31,25mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 125mg : 31,25mg/ 5ml |
| | | Augmentan forte Trockensaft 50 mg/12,5 mg pro ml | 250/62,5mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 250mg : 62,5mg/ 5ml |
| | | Augmentan Kindersaft | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57mg/ 5ml |
| Grecia | GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens | Augmentin | 500/100 mg | Polvere per iniezione | Uso endovenoso | 500mg : 100mg/ 10,5ml |
| | | Augmentin | 1000/200 mg | Polvere per iniezione | Uso endovenoso | 1000mg : 200mg/ 20,9ml |
| | | Augmentin | 500/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 875/125 mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 500/125mg | Compresse dispersibili | Uso orale | |
| | | Augmentin | 125/31,25mg / 5 ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 125mg : 31,25mg/ 5ml |
| | | Augmentin | 250/62,5mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 250mg : 62,5mg/ 5ml |
| | | Augmentin | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57mg/ 5ml |
| | | Augmentin SR | 1000/62,5mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin ES | 600/42,9mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 600mg : 42,9 mg/5ml |

| <u>Stato Membro</u> <u>EU/EEA</u> | <u>Titolare</u> <u>dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u> | <u>Nome di fantasia</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma</u> <u>farmaceutica</u> | <u>Via di</u> <u>somministrazione</u> | <u>Contenuto</u> <u>(concentrazione)</u> |
|--------------------------------------|---|-------------------------|-----------------------|-------------------------------------|--|---|
| Ungheria | GlaxoSmithKline Kft. 1124 Bp, Csörsz u. 43 Hungary | Augmentin | 500/100 mg | Polvere per iniezione | Uso endovenoso | 500mg : 100mg/ 10,5ml |
| | | Augmentin | 1000/200 mg | Polvere per iniezione | Uso endovenoso | 1000mg : 200mg/ 20,9ml |
| | | Augmentin | 250/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 500/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 125/31,25mg / 5 ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 125mg : 31,25mg/ 5ml |
| | | Augmentin | 250/62,5mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 250mg : 62,5mg/ 5ml |
| | GlaxoSmithKline Kft. 1124 Bp, Csörsz u. 43. | Augmentin Duo | 875/125 mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin Duo | 500/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin Duo | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57mg/ 5ml |
| | | Augmentin Extra | 600/42,9mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 600mg : 42,9 mg/ 5ml |
| | | Augmentin Extra | 1000/62,5mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| Islanda | GlaxoSmithKline ehf. Þverholti 14 105 Reykjavík. | Augmentin IV | 500/100 mg | Polvere per iniezione | Uso endovenoso | 500mg : 100mg/ 10,5ml |
| | | Augmentin IV | 1000/200 mg | Polvere per iniezione | Uso endovenoso | 1000mg : 200mg/ 20,9ml |
| | | Augmentin | 500/125mg | Compresse | Uso orale | |
| | | Augmentin | 875/125 mg | Compresse | Uso orale | |
| | | Augmentin | 250/62,5mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 250mg : 62,5mg/ 5ml |
| | | Augmentin | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57mg/ 5ml |

| <u>Stato Membro</u> <u>EU/EEA</u> | <u>Titolare</u> <u>dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u> | <u>Nome di fantasia</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma</u> <u>farmaceutica</u> | <u>Via di</u> <u>somministrazione</u> | <u>Contenuto</u> <u>(concentrazione)</u> |
|--|---|---|----------------------------------|--|--|---|
| Irlanda | GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16 | Augmentin Intravenous 500mg/100mg Powder for Solution for Injection or Infusion | 500/100 mg | Polvere per soluzione per iniezione o infusione | Uso endovenoso | 500mg : 100mg/ 10,5ml |
| | | Augmentin Intravenous 1000mg/200mg Powder for Solution for Injection or Infusion | 1000/200 mg | Polvere per soluzione per iniezione o infusione | Uso endovenoso | 1000mg : 200mg/ 20,9ml |
| | | Augmentin Tablets 250mg/125mg | 250/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin Dispersible Tablets 250mg/125mg | 250/125mg | Compresse dispersibili | Uso orale | |
| | | Augmentin Duo Tablets 500/125mg | 500/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin 500/125mg Film- Coated Tablets | 500/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin 875mg/125mg Film Coated Tablets | 875/125 mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin Paediatric Suspension | 125/31,25mg / 5 ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 125mg : 31,25mg/ 5ml |
| | | Augmentin Junior Suspension | 125/62,5mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 125mg : 62,5mg/ 5ml |
| | Augmentin Duo Suspension 400mg/57mg | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57mg/ 5ml | |
| | Clonmel Healthcare Limited Waterford Road Clonmel Tipperary | Clavamel 250mg/125mg Tablets | 250/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| Clavamel 125mg/31,25mg Paediatric Powder for Oral Suspension | | 125/31,25mg / 5 ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 125mg : 31,25mg/ 5ml | |

| <u>Stato Membro</u> <u>EU/EEA</u> | <u>Titolare</u> <u>dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u> | <u>Nome di fantasia</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma</u> <u>farmaceutica</u> | <u>Via di</u> <u>somministrazione</u> | <u>Contenuto</u> <u>(concentrazione)</u> |
|--------------------------------------|---|---|-----------------|-------------------------------------|--|---|
| | Ireland | Clavamel 125mg/62,5mg Junior Powder for Oral Suspension | 125/62,5mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 125mg : 62,5mg/ 5ml |
| Italia | GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona | Augmentin | 1000/200 mg | Polvere per iniezione | Uso endovenoso | 1000mg : 200mg/ 20ml |
| | | Augmentin | 2000/200 mg | Polvere per infusione | Uso endovenoso | 2000mg : 200mg |
| | | Augmentin | 875/125 mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57mg/ 5ml |
| | | Augmentin | 400/57mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |
| | | Augmentin | 875/125 mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |
| | Valeas S.p.A. via Vallisneri 10 20133 Milano | Neoduplamox | 875/125 mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Neoduplamox | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57mg/ 5ml |
| | | Neoduplamox | 400/57mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |
| | | Neoduplamox | 875/125 mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |
| | Solvay Pharma S.p.A. Via della Libertà, 30 10095 Grugliasco (TO) | Clavulin | 875/125 mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Clavulin | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57mg/ 5ml |
| | | Clavulin | 400/57mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |
| | | Clavulin | 875/125 mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |

| <u>Stato Membro</u> <u>EU/EEA</u> | <u>Titolare</u> <u>dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u> | <u>Nome di fantasia</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma</u> <u>farmaceutica</u> | <u>Via di</u> <u>somministrazione</u> | <u>Contenuto</u> <u>(concentrazione)</u> |
|--------------------------------------|---|-------------------------|------------------|---|--|---|
| Lettonia | GlaxoSmithKline Latvia SIA Bruninieku 5, Riga, LV-1001, Latvia | Augmentin | 1000/200 mg | Polvere per soluzione per iniezione | Uso endovenoso | 1000mg : 200mg/ 20,9ml |
| | | Augmentin | 500/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 875/125 mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57mg/ 5ml |
| | | Augmentin ES | 600/42,9mg / 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 600mg : 42,9mg/ 5ml |
| | | Augmentin SR | 1000/62,5mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| Lituania | Beecham Group plc. 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS United Kingdom | Augmentin | 500/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 875/125 mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 200/28,5mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 200mg / 28,5 mg/ 5ml |
| | | Augmentin | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg / 57mg/ 5ml |
| | UAB „GlaxoSmithKline Lietuva“ A. Goštauto g. 40A LT-01112 Vilnius, Lithuania | Augmentin ES | 600/42,9mg / 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 600mg / 42,9mg/ 5ml |
| Lussemburgo | GlaxoSmithKline s.a. / n.v. Rue du Tilleul 13 | Augmentin P | 500/50 mg | Polvere per iniezione o infusione | Uso endovenoso | 500mg / 50mg/ 10,5ml o 25ml |

| <u>Stato Membro EU/EEA</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u> | <u>Nome di fantasia</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> | <u>Contenuto (concentrazione)</u> |
|----------------------------|---|--------------------------------|--------------------------|---|--------------------------------|-----------------------------------|
| | 1332 Genval | Augmentin P | 1000/100 mg | Polvere per infusione | Uso endovenoso | 1000mg /100mg/ 50ml |
| | | Augmentin | 1000/200 mg | Polvere per iniezione | Uso endovenoso | 1000mg / 200mg/ 20ml |
| | | Augmentin | 2000/200 mg | Polvere per infusione | Uso endovenoso | 2000mg / 200mg/ 100ml |
| | | Augmentin | 500/125mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 875/125 mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 125/31,25mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 125mg : 31,25mg/ 5ml |
| | | Augmentin | 250/62,5mg/5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 250mg : 62,5mg/ 5ml |
| | | Augmentin | 500/125mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |
| | | Augmentin Retard, | 1000/62,5 mg | Compresse a rilascio modificato | Uso orale | |
| Malta | Beecham Group plc 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS United Kingdom | Augmentin Intravenous 600mg | 500/100 mg | Polvere per soluzione per iniezione o infusione | Uso endovenoso | 500mg : 100mg/ 10,5ml |
| | | Augmentin Intravenous 1,2g | 1000/200 mg | Polvere per soluzione per iniezione o infusione | Uso endovenoso | 1000mg : 200mg/ 20,9ml |
| | GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Stonemasons Way, Rathfarnham Dublin 16 Ireland | Augmentin 250/125mg | 250/125mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | |
| | Augmentin Duo 500/125 tablets | 500/125mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | | |
| | Augmentin 875/125mg tablets | 875/125 mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | | |

| <u>Stato Membro</u> <u>EU/EEA</u> | <u>Titolare</u> <u>dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u> | <u>Nome di fantasia</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma</u> <u>farmaceutica</u> | <u>Via di</u> <u>somministrazione</u> | <u>Contenuto</u> <u>(concentrazione)</u> |
|--------------------------------------|---|-------------------------|---------------------|-------------------------------------|--|---|
| | SmithKline Beecham plc 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS | Augmentin Duo 400/57 | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57mg/ 5ml |
| | Laboratórios BIAL Portela & C ^a , S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal | Noprilam | 500/125 mg | Compresse rivestite | Uso orale | |
| | | Noprilam DT | 875/125 mg | Compresse rivestite | Uso orale | |
| | | Noprilam DT | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400/57mg/ 5ml |
| Paesi Bassi | Glaxo Smith Kline B.V. Huis ter Heideweg 62 3705 LZ ZEIST THE NETHERLANDS | Augmentin | 250/25mg | Polvere per iniezione | Uso endovenoso | 250mg : 25mg/ 5,2ml |
| | | Augmentin | 500/50 mg | Polvere per iniezione | Uso endovenoso | 500mg : 50mg/ 10,5ml |
| | | Augmentin | 500/100 mg | Polvere per iniezione | Uso endovenoso | 500mg : 100mg/ 10,5ml |
| | | Augmentin | 1000/100 mg | Polvere per iniezione | Uso endovenoso | 1000mg : 100mg/ 20,9ml |
| | | Augmentin | 1000/200 mg | Polvere per iniezione | Uso endovenoso | 1000mg : 200mg/ 20,9ml |
| | | Augmentin | 2000/200 mg | Polvere per infusione | Uso endovenoso | 2000mg : 200mg/ 120ml |
| | | Augmentin | 500/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 875/125 mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 100/12,5mg /ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 100mg : 12,5mg/ ml |
| | | Augmentin | 125/31,25mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 125mg : 31,25mg/ 5ml |

| <u>Stato Membro</u> <u>EU/EEA</u> | <u>Titolare</u> <u>dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u> | <u>Nome di fantasia</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma</u> <u>farmaceutica</u> | <u>Via di</u> <u>somministrazione</u> | <u>Contenuto</u> <u>(concentrazione)</u> |
|--------------------------------------|--|------------------------------------|---------------------|-------------------------------------|--|---|
| | | Augmentin | 250/62,5mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 250mg : 62,5mg/ 5ml |
| | Glaxo Smith Kline B.V. Huis ter Heideweg 62 3705 LZ ZEIST THE NETHERLANDS | amoxicilline/clavulaanzuur | 250/62,5 mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |
| Polonia | GlaxoSmithKline Export Ltd 980 Great West Road Brentford, Middlesex, TW8 9GS UK | Augmentin | 500/100 mg | Polvere per iniezione | Uso endovenoso | 500mg : 100mg/ 10,5ml |
| | | Augmentin | 1000/200 mg | Polvere per iniezione | Uso endovenoso | 1000mg : 200mg/ 20,9ml |
| | | Augmentin | 2000/200 mg | Polvere per infusione | Uso endovenoso | 2000mg : 200mg/ 120ml |
| | | Augmentin | 250/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 500/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 875/125 mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin | 125/31,25mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 125mg:31,25mg/ 5ml |
| | | Augmentin | 250/62,5mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 250mg:62,5mg/ 5ml |
| | | Augmentin | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57mg/ 5ml |
| | | Augmentin ES | 600/42,9mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 600mg : 42,9mg/ 5ml |
| Augmentin SR | 1000/62,5mg | Compresse a rilascio prolungato | Uso orale | | | |
| Portogallo | GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos Lda Rua Dr. António | Augmentin | 500/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin Duo | 875/125 mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |

| <u>Stato Membro EU/EEA</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u> | <u>Nome di fantasia</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> | <u>Contenuto (concentrazione)</u> |
|----------------------------|--|-------------------------|-----------------------|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| | Loureiro Borges, 3 Aquiparque – Miraflores 1495 – 131 Algés | Augmentin | 125/31,25 mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 125mg : 31,25mg/ 5ml |
| | | Augmentin Forte | 250/62,5 mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 250mg:62,5mg/ 5ml |
| | | Augmentin Duo | 400/57 mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57mg/ 5ml |
| | | Augmentin ES | 600/42,9mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 600mg : 42,9mg/ 5ml |
| | Bial - Portela & C ^a , S.A À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal | Clavamox 125 | 125/31,25 mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 125 mg: 31,25 mg/ 5ml |
| | | Clavamox 250 | 250/62,5 mg/ 5 ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 250 mg : 62,5 mg/ 5ml |
| | | Clavamox 500 | 500/125 mg | Comprese film- rivestite | Uso orale | |
| | | Clavamox DT | 875/125 mg | Comprese film- rivestite | Uso orale | |
| | | Clavamox DT 400 | 400/ 57 mg/ 5 ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400 mg : 57 mg/ 5 ml |
| | | Clavamox ES | 600/42,9 mg/ 5 ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 600 mg : 42,9 mg/ 5 ml |
| | | Noprilam | 500/125 mg | Comprese film- rivestite | Uso orale | |
| | | Noprilam | 125/31,25 mg/5 ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 125 mg : 31,25 mg/ 5 ml |
| | | Noprilam | 250/62,5 mg/ 5 ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 250 mg : 62,5 mg/ 5 ml |
| | | Noprilam DT | 875/125 mg | Comprese film- rivestite | Uso orale | |
| | Laboratórios Vitória, S.A. Rua Elias Garcia, 28 – Venda Nova 2700-327 Amadora | Penilan | 500/125 mg | Comprese film- rivestite | Uso orale | |
| | | Penilan | 125/31,25 mg/ 5 ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 125 mg : 31,25 mg/ 5 ml |

| <u>Stato Membro</u> <u>EU/EEA</u> | <u>Titolare</u> <u>dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u> | <u>Nome di fantasia</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma</u> <u>farmaceutica</u> | <u>Via di</u> <u>somministrazione</u> | <u>Contenuto</u> <u>(concentrazione)</u> |
|--------------------------------------|--|------------------------------|----------------------|---|--|---|
| | (Sob licença GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.) | Penilan DT | 875/125 mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Penilan Forte | 250/62,5 mg/ 5 ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 250 mg : 62,5 mg/ 5 ml |
| Romania | Beecham Group PLC 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS United Kingdom | Augmentin intravenos 1,2g | 1000/200 mg | Polvere per iniezione/infusione | Uso endovenoso | 1000mg : 200mg/ 20,9ml |
| | | Augmentin Intravenos 2,2g | 2000/200 mg | Polvere per infusione | Uso endovenoso | 2000mg : 200mg/ 120ml |
| | | Augmentin 625mg | 500/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin 1g | 875/125 mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin BIS | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57mg/ 5ml |
| | | Augmentin ES | 600/42,9mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 600mg : 42,9mg/ 5ml |
| | | Augmentin SR | 1000/62,5mg | Compresse film- rivestite a rilascio prolungato | Uso orale | |
| Repubblica Slovacca | GlaxoSmithKline Slovakia sro., Galvaniho7/A, 82104 Bratislava, Slovakia. | Augmentin 375mg | 250/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin 625mg | 500/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin 1g | 875/125 mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin DUO | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57mg/ 5ml |
| | | Augmentin ES | 600/42,9mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 600mg : 42,9mg/ 5ml |
| | | Augmentin SR | 1000/62,5mg | Compresse a rilascio prolungato | Uso orale | |

| <u>Stato Membro</u> <u>EU/EEA</u> | <u>Titolare</u> <u>dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u> | <u>Nome di fantasia</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma</u> <u>farmaceutica</u> | <u>Via di</u> <u>somministrazione</u> | <u>Contenuto</u> <u>(concentrazione)</u> |
|--------------------------------------|---|--|-----------------|-------------------------------------|--|---|
| Slovenia | GSK d.o.o., Ljubljana Knezov štridon 90 SI-1000 Ljubljana Slovenija | Augmentin 0,6 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje | 500/100 mg | Polvere per iniezione | Uso endovenoso | 500mg : 100mg/ 10,5ml |
| | | Augmentin 1,2 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje | 1000/200 mg | Polvere per iniezione | Uso endovenoso | 1000mg : 200mg/ 20,9ml |
| | | Augmentin 625 mg filmso obložene tablete | 500/125mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin 1000 mg filmso obložene tablete | 875/125 mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin 457 mg/5 ml prašek za peroralno suspensijo | 400/57mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57mg/ 5ml |
| | | Augmentin SR 1000 mg/62,5 mg filmso obložene tablete s podaljšanim sproščanjem | 1000/62,5mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | |
| Spagna | GlaxoSmithKline, S.A. P.T.M.- C/Severo Ochoa, 2 28760 Tres Cantos (Madrid). | Augmentine Intravenoso | 500/50 mg | Polvere per iniezione | Uso endovenoso | 500mg : 50mg/ 10,5ml |
| | | Augmentine Intravenoso | 1000/200 mg | Polvere per iniezione | Uso endovenoso | 1000mg : 200mg/ 20,9ml |
| | | Augmentine Intravenoso | 2000/200 mg | Polvere per infusione | Uso endovenoso | 2000mg : 200mg/ 120ml |
| | | Augmentine | 500/125mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentine | 875/125 mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentine | 100/12,5mg/ ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 100mg : 12,5mg/ ml |
| | | Augmentine | 500/125mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |

| <u>Stato Membro</u> <u>EU/EEA</u> | <u>Titolare</u> <u>dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u> | <u>Nome di fantasia</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma</u> <u>farmaceutica</u> | <u>Via di</u> <u>somministrazione</u> | <u>Contenuto</u> <u>(concentrazione)</u> |
|--------------------------------------|---|--------------------------------------|---|-------------------------------------|--|---|
| | | Augmentine | 875/125 mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |
| | | Augmentine Plus | 1000/62,5mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | Laboratorios Beecham, S.A. P.T.M.- C/Severo Ochoa, 2 28760 Tres Cantos (Madrid). | Pangamox | 250/62,5mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |
| | | Pangamox | 500/125mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |
| | | Pangamox | 875/125 mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |
| | Allen Farmacéutica, S.A.P.T.M.- C/Severo Ochoa, 2 28760 Tres Cantos (Madrid). | Clavepen | 500/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Clavumox | 500/125mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Clavumox | 875/125 mg | Compresse film- rivestite | Uso orale | |
| | | Clavumox | 125/31,25mg/ 5ml | Sospensione orale | Uso orale | 125mg : 31,25mg/ 5ml |
| | | Clavumox | 250/62,5mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |
| | | Clavepen | 500/125mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |
| | | Clavumox | 500/125mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |
| | | Clavumox | 875/125 mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |
| | | Amoxicilina/Ác. Clavulanico ALLEN | 875/125 mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |
| Svezia | Meda AB Box 906 170 09 Sverige (SWE) | Spektramox | 250/125 mg (Amoxicillina: 250 mg) | Compresse film- rivestite | Uso orale | |

| <u>Stato Membro EU/EEA</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u> | <u>Nome di fantasia</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> | <u>Contenuto (concentrazione)</u> |
|----------------------------|--|--------------------------------------|---|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| | Sweden | Spektramox | 500/125mg (Amoxicillina : 500 mg) | Compresse film-rivestite | Uso orale | |
| | | Spektramox | 875/125 mg (Amoxicillina 875 mg) | Compresse film-rivestite | Uso orale | |
| | | Spektramox | 125/31,25mg/ 5ml (Amoxicillina 25 mg/ml) | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 125mg : 31,25mg/ 5ml |
| | | Spektramox | 125/31,25mg (Amoxicillina: 125 mg) | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |
| | | Spektramox | 250/62,5mg/ 5ml (Amoxicillina: 50 mg/ml) | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 250mg : 62,5 mg/ 5ml |
| | | Spektramox | 400/57mg/ 5ml (Amoxicillina: 80 mg/ml) | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 400mg : 57mg/ 5ml |
| Regno Unito | Beecham Group PLC SB House Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS United Kingdom | Augmentin Intravenous 600mg & 1.2mg | 500/100 mg | Polvere per iniezione | Uso endovenoso | 500mg : 100mg/ 10,5ml |
| | | Augmentin Intravenous 600mg & 1.2mg | 1000/200 mg | Polvere per iniezione | Uso endovenoso | 1000mg : 200mg/ 20,9ml |
| | | Augmentin 375 mg Tablets | 250/125mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin 375 mg dispersible tablets | 250/125mg | Compresse dispersibili | Uso orale | |
| | | Augmentin 1 g Tablets | 875/125 mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | |
| | | Augmentin 625 mg Tablets | 500/125mg | Compresse film-rivestite | Uso orale | |

| <u>Stato Membro EU/EEA</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u> | <u>Nome di fantasia</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> | <u>Contenuto (concentrazione)</u> |
|--------------------------------|---|-----------------------------------|---------------------|----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| | | Augmentin 250/62 SF Suspension | 250/62,5mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 250mg : 62,5mg/ 5ml |
| | | Augmentin 125/31 SF Sachet | 125/31,25mg | Polvere per sospensione orale | Uso orale | |
| | | Augmentin 125/31 SF Suspension | 125/31,25mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 125mg : 31,25mg/ 5ml |
| | | Augmentin Duo | 200/28,5mg/ 5ml | Polvere per sospensione orale | Uso orale | 200mg : 28,5mg/ 5ml |

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI AUGMENTIN E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (V. ALLEGATO I)

Augmentin è un prodotto antibatterico di ampio e consolidato impiego, che associa un antibiotico semisintetico, l'amoxicillina (amoxicillina triidrata), e un inibitore delle beta-lattamasi, l'acido clavulanico (sale di potassio). Il composto amoxicillina/acido clavulanico è stato originariamente sviluppato in risposta all'esigenza di un antibiotico ad ampio spettro per uso orale che coprisse gli agenti patogeni produttori di beta-lattamasi. Le formulazioni di Augmentin per uso orale sono disponibili a livello mondiale dal 1981 e quella per la somministrazione endovenosa dal 1984. Nel corso degli anni, il rapporto tra amoxicillina e acido clavulanico è stato variato per tenere conto delle esigenze di prescrizione, offrire una maggiore comodità di dosaggio e rispecchiare le raccomandazioni per il trattamento di infezioni più gravi o causate da organismi resistenti. L'amoxicillina inibisce l'attività dell'enzima transpeptidasi, responsabile della formazione dei legami crociati del peptidoglicano nella parete cellulare dei batteri, indebolendo quest'ultima e provocando il rigonfiamento e la rottura della cellula. Poiché l'amoxicillina viene rapidamente idrolizzata dalle beta-lattamasi, Augmentin contiene anche l'acido clavulanico, un inibitore delle beta-lattamasi che protegge l'amoxicillina dalla degradazione e ne estende lo spettro antibatterico a molti batteri di norma resistenti alle penicilline e cefalosporine.

Un'ampia gamma di presentazioni diverse di Augmentin con un rapporto crescente tra amoxicillina e acido clavulanico è autorizzata per l'uso orale (2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 e 16:1) e per l'uso parenterale (5:1 e 10:1) negli adulti e in pediatria. Tutte le autorizzazioni nell'UE sono state ottenute tramite registrazione nazionale, fatto che ha determinato alcune differenze nel foglio illustrativo, in particolare nelle sezioni Indicazioni e Posologia, ed è quindi stata avviata una procedura di rinvio al fine di risolvere le divergenze tra i riassunti delle caratteristiche del prodotto autorizzati a livello nazionale e quindi armonizzarli in tutta l'UE. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) ha discusso e valutato alcune indicazioni alla luce delle schede informative globali (GDS) del titolare dell'AIC, dei dati, della letteratura e degli studi pertinenti pubblicati e della prassi clinica attuale. La valutazione del rapporto rischi/benefici per le formulazioni approvate nei diversi Stati membri è stata effettuata in riferimento ai modelli di resistenza esistenti negli Stati membri nei quali il prodotto è commercializzato. Nella valutazione del rapporto rischi/benefici condotta dal Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) non è stato esaminato l'uso di tali prodotti su altri mercati, dove potrebbero essere presenti modelli di resistenza diversi.

Il titolare dell'AIC ha presentato motivazioni per le diverse formulazioni raggruppate in funzione del rapporto amoxicillina/acido clavulanico, a prescindere dai dosaggi e dalle forme farmaceutiche all'interno di ciascun gruppo. Per le sezioni 4.1 e 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), il testo proposto per le formulazioni con lo stesso rapporto amoxicillina/acido clavulanico è esaminato in sequenza, a partire dal rapporto inferiore 2:1, attraverso il rapporto più elevato per uso orale 16:1, fino al rapporto per la somministrazione endovenosa (EV) 10:1. Per le altre sezioni dell'RCP e del foglio illustrativo, il testo proposto si applica a tutte le formulazioni, a prescindere dal rapporto, eccetto nei casi chiaramente indicati. Durante la valutazione sono state individuate le questioni in sospeso, che saranno affrontate dal titolare dell'AIC.

2.1 Valutazione critica

Sezione 4.1 – Indicazioni terapeutiche

Prima dell'armonizzazione, all'inizio della procedura, le indicazioni per i diversi rapporti erano raggruppate come segue:

- presentazioni per uso orale con rapporti più bassi (2:1, 4:1 e 7:1), autorizzate in generale per la stessa serie di indicazioni;

- due rapporti per somministrazione endovenosa (5:1 e 10:1), autorizzati per la stessa serie di indicazioni;
- Augmentin ES (Extra Strength, extra forte) e SR (Sustained Release, a rilascio controllato), sviluppati in risposta a esigenze cliniche specifiche legate alla presenza di patogeni resistenti. Questa serie di indicazioni è diversa da quella relativa alle formulazioni con rapporti più bassi;
- formulazioni con rapporto 8:1, per impiego generale nella popolazione priva di patologie renali, approvate soltanto in Francia e associate alla propria serie di indicazioni.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE COMUNI PER ALCUNI RAPPORTI

Tonsillite

Il titolare dell'AIC ha riconosciuto che Augmentin non è il medicinale di prima scelta per la cura della tonsillite streptococcica acuta, ma è raccomandato come possibile alternativa per il trattamento di pazienti con episodi multipli ricorrenti di tonsillite streptococcica, in quanto è stato dimostrato che offre elevate percentuali di eradicazione degli streptococchi dalla rinofaringe. Il titolare dell'AIC ha quindi ritenuto che Augmentin sia un medicinale efficace per la tonsillite ricorrente perché è efficace e ampiamente utilizzato nelle infezioni delle vie respiratorie superiori (upper respiratory tract infections, URTI) in generale ed è attivo contro cocchi e anaerobi Gram-positivi e Gram-negativi. L'acido clavulanico protegge inoltre l'amoxicillina dall'inattivazione nei casi in cui le infezioni possono essere polimicrobiche o quando possono essere presenti organismi non patogeni produttori di beta-lattamasi. Il CHMP ha osservato che la tonsillite/faringite e la sinusite non complicata sono spesso di origine virale e, se dovute a batteri, il patogeno più comune è *S. pyogenes*, che è comunque sensibile alla penicillina e va trattato con la sola amoxicillina o con la penicillina. Il trattamento della tonsillite ricorrente con Augmentin si basa sull'assunto che altri batteri presenti nella cavità orale producano escrezioni di beta-lattamasi nell'ambiente provocando l'inattivazione delle penicilline non protette. Il CHMP ha stabilito che i dati disponibili su questa indicazione non sono sufficienti, a meno che non siano suffragati da dati clinici, e ha eliminato l'indicazione in tutte le formulazioni.

Setticemia

Il CHMP ha chiesto il ritiro dell'indicazione della setticemia in generale, in quanto il focolaio della setticemia deve essere trattato in modo adeguato e quindi questa indicazione non è ammissibile. Il titolare dell'AIC ha accettato di ritirare l'indicazione di setticemia da tutti gli RCP delle formulazioni per uso orale e parenterale.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE COMUNI PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 2:1, 4:1, 7:1 E 8:1 (USO ORALE)

Il titolare dell'AIC ha proposto le stesse indicazioni per i rapporti 2:1, 4:1, 7:1 e 8:1, i quali vengono esaminati insieme. L'equivalenza dei diversi regimi di dosaggio è confermata da studi clinici randomizzati negli adulti con diverse infezioni acquisite in comunità e in pediatria.

Infezioni delle vie urogenitali

Il CHMP ha concluso che questa indicazione generica non è ammissibile, perché né l'amoxicillina/acido clavulanico né l'amoxicillina sono attualmente indicati per il trattamento delle patologie causate da *N. gonorrhoeae*. Dopo aver valutato le risposte del titolare dell'AIC, il CHMP ha deciso che Augmentin è idoneo alle indicazioni riportate per il medicinale di cistite e pielonefrite. Sebbene molti patogeni importanti per le infezioni delle vie urinarie mostrino tassi di resistenza ad Augmentin superiori al 10%, il medicinale è considerato una valida alternativa perché il problema è comune a tutti gli agenti antimicrobici con questa indicazione e la scelta dell'agente dipende dal paziente e dalla situazione epidemiologica. Il CHMP ha adottato le indicazioni "Cistite" e "Pielonefrite".

Sepsi intra-addominale

L'amoxicillina/acido clavulanico non è raccomandato per la sepsi intra-addominale. La terapia antibatterica empirica deve fornire una copertura ad ampio spettro dei patogeni sia aerobici sia

anaerobici. Augmentin ha le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche (PK/PD) appropriate per prevederne l'efficacia clinica contro i patogeni Gram-positivi e molti patogeni Gram-negativi, compresi quelli anaerobici, e una buona penetrazione nel peritoneo. Queste caratteristiche lo rendono un antibiotico appropriato per le infezioni intra-addominali. Il CHMP ha approvato i dati e la motivazione del titolare dell'AIC, soprattutto la natura polimicrobica delle infezioni intra-addominali, e il recente impiego di Augmentin in studi controllati ne suffraga l'uso sia per il trattamento empirico iniziale EV sia per il successivo trattamento orale dopo il passaggio da quello EV. Ciò è altresì confermato da diversi documenti di orientamento e il CHMP ha adottato l'indicazione: "*Infezioni intra-addominali*" per le formulazioni EV di Augmentin.

Infezioni delle vie respiratorie superiori

Il CHMP ha preso atto degli studi clinici che confrontano l'efficacia dei diversi regimi di dosaggio dell'amoxicillina/acido clavulanico nella tonsillite ricorrente e del fatto che alcune linee guida nazionali raccomandino Augmentin o penicillina+inibitore delle beta-lattamasi come terapia d'elezione per l'otite media acuta (acute otitis media, AOM), di norma una superinfezione batterica con presenza di fluido purulento o micropurulento nell'orecchio medio. Negli adulti, l'AOM è rara, ma i batteri interessati sono gli stessi presenti nei bambini e le scelte terapeutiche non cambiano. Una terapia raccomandata è amoxicillina/acido clavulanico, soprattutto se non sono disponibili marcatori batteriologici. Per le infezioni diverse dall'AOM, la terapia antibiotica iniziale di norma non è consigliata. Nel complesso è un'indicazione ben consolidata, e il CHMP ha deciso di limitare l'indicazione a "*Otite media acuta*".

Infezioni delle vie respiratorie inferiori e bronchite acuta

Secondo le linee guida, si deve prendere in considerazione il trattamento antibiotico in pazienti affetti da infezioni delle vie respiratorie inferiori (lower respiratory tract infections, LRTI) nelle seguenti situazioni: polmonite sospetta o conclamata, esacerbazioni selezionate di malattie polmonari croniche ostruttive, pazienti di età superiore a 75 anni e febbre, insufficienza cardiaca, diabete mellito e gravi disturbi neurologici. Queste indicazioni sono approvate in tutti i paesi dell'UE e Augmentin è un trattamento efficace riconosciuto in diverse linee guida nazionali. Per la bronchite acuta nei bambini, le linee guida indicano che nel paziente medio con una LRTI non complicata in cura primaria, se non si sospetta polmonite, il trattamento antibiotico non ha dimostrato alcun beneficio rispetto al placebo. Una revisione Cochrane ha concluso che il trattamento antibiotico in pazienti con bronchite acuta ha un modesto effetto benefico che non supera gli effetti collaterali del trattamento. Il CHMP ha osservato che la bronchite acuta in gran parte dei casi ha eziologia virale e la necessità sistematica di un trattamento antibiotico è dubbia. Il titolare dell'AIC ha accettato di ritirare l'indicazione di bronchite acuta, in quanto la formulazione "*Esacerbazione acuta della bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata)*" rispecchia l'indicazione in modo più adeguato.

Infezioni della pelle e dei tessuti molli

Il CHMP ha rilevato che l'amoxicillina/acido clavulanico è stata valutata nelle infezioni della pelle e dei tessuti molli (skin and soft tissue infections, SSTI) non complicate, tra cui ferite infette, ascessi, cellulite, foruncolosi e impetigine. Sono stati condotti diversi studi comparativi e non comparativi sulle SSTI, sia negli adulti sia nei bambini. Per quanto riguarda la cellulite, il CHMP ha osservato che la terapia per il tipico caso di erisipela o cellulite dovrebbe comprendere un antibiotico attivo contro gli streptococchi e ha quindi ritenuto che l'amoxicillina/acido clavulanico possa essere un'alternativa per il trattamento delle SSTI non complicate. Per le ferite da morso di animale, la somministrazione di antibiotici per via orale o parenterale dipende dalla profondità e dalla gravità della ferita e dal tempo trascorso dalla morsicatura. Il CHMP concorda sul fatto che l'amoxicillina/acido clavulanico è ampiamente usata come principale terapia per il trattamento delle ferite da morso di animale e ha quindi adottato la seguente formulazione: "*Infezioni della pelle e dei tessuti molli, in particolare cellulite, ferite da morso di animale e gravi ascessi dentali con cellulite diffusa*".

Infezioni osteoarticolari

Le infezioni ossee rappresentano un problema difficile e complesso in termini di diagnosi e terapia, in quanto molti fattori esogeni ed endogeni contribuiscono all'insorgere di questo tipo di infezioni. Il titolare dell'AIC non ha presentato dati a sostegno di questa indicazione, ma ha proposto di

riclassificarla come osteomielite, fornendo una motivazione esauriente assieme a un'analisi delle proprietà PK/PD. Sono stati presentati dati su alcune centinaia di pazienti e una sintesi dei dati clinici a sostegno del trattamento dell'osteomielite. I dati sulla sicurezza indicano che la somministrazione protratta non aumenta l'incidenza e la gravità degli effetti collaterali rispetto a cicli terapeutici più brevi. Non vi è consenso sulla durata appropriata del trattamento, in quanto altri fattori, quali l'entità dell'infezione, il tipo di patogeno, la risposta clinica e la presenza di fattori di rischio di base, rappresentano considerazioni importanti, ma gli attuali RCP indicano soltanto che i pazienti sottoposti a terapia prolungata di oltre 14 giorni devono essere tenuti sotto attento monitoraggio. Il titolare dell'AIC ha concluso che la terapia a base di Augmentin per l'osteomielite dovrebbe inizialmente essere parenterale, seguita dal passaggio alla terapia orale. Augmentin è considerato idoneo al trattamento dell'osteomielite in quanto ha proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche appropriate, è efficace contro *S. Aureus* meticillino-sensibile, patogeni Gram-negativi (isolati sensibili) e offre anche una copertura anaerobica per le infezioni polimicrobiche. Le formulazioni EV e orali facilitano il passaggio o la terapia sequenziale dal trattamento iniziale per via endovenosa al successivo trattamento orale. Il CHMP ha riconosciuto la validità degli argomenti presentati e ha deciso che Augmentin è idoneo a questa indicazione. Il CHMP ha adottato la seguente indicazione:

“Infezioni osteoarticolari, in particolare osteomielite”.

La discussione ha esaminato anche la durata del trattamento e il CHMP ha deciso di modificare la sezione 4.2 dell'RCP. Il CHMP ha adottato la seguente formulazione:

“La durata della terapia è determinata dalla risposta del paziente. Alcune infezioni (per es. l'osteomielite) richiedono periodi di trattamento più lunghi. Il trattamento non deve protrarsi oltre 14 giorni senza controllo. Vedere anche la sezione 4.4 sulla terapia prolungata”.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 2:1 (USO ORALE)

Il rapporto 2:1 è diventato un regime di dosaggio ben consolidato in molti paesi ed è oggetto di numerosi studi clinici, molti dei quali condotti da gruppi di ricerca indipendenti e singoli individui. Le informazioni provengono in larga misura dalla vasta letteratura pubblicata e comprendono dati comparati con altri agenti antibatterici in una serie di infezioni per le quali Augmentin è indicato. Il titolare dell'AIC ha fornito una revisione delle indicazioni attualmente autorizzate e ne ha discusso ciascun gruppo facendo riferimento a sviluppi clinici, studi e linee guida. Le principali indicazioni discusse per Augmentin con proporzione 2:1 comprendono le infezioni delle vie urogenitali, delle vie respiratorie e della pelle e dei tessuti molli. Il titolare dell'AIC ha anche esaminato le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche del rapporto 2:1, affermando che il tempo durante il quale l'antibiotico permane sopra la concentrazione minima inibente ($T > MIC$) determina l'efficacia degli antibatterici beta-lattamici.

Il CHMP ha esaminato le indicazioni per il rapporto 2:1 alla luce del crescente spettro di resistenza degli agenti di malattia e del rischio di sottodosaggio nel trattamento dei batteri con valori MIC più elevati e di sviluppo della resistenza. Il modello evolutivo dei ceppi non sensibili alla penicillina e i tassi di resistenza attuali variano notevolmente in Europa e i tassi di resistenza sono inoltre mutati nel tempo. Peraltro, si dovrebbe prendere in considerazione anche il numero di ceppi intermedi sensibili alla penicillina, che creano la necessità di concentrazioni più elevate di amoxicillina. In alcuni paesi, invece, il tasso di *S. pneumoniae* penicillino-resistenti non è mutato nel tempo e la tendenza alla non sensibilità dello *S. pneumoniae* da infezioni delle vie respiratorie acquisite in comunità e da batteriemie non ha mostrato un aumento della non sensibilità nel tempo. Ciò lascia supporre che le minori dosi di amoxicillina usate in alcuni regimi attualmente autorizzati siano appropriate. Il titolare dell'AIC ha concluso che i dati PK/PD suffragano l'uso continuativo della formulazione 2:1 per uso orale e che essa continua a essere attiva contro numerosi patogeni.

Nel proporre una serie di indicazioni armonizzate da trattare con i rapporti 2:1 e 4:1, il titolare dell'AIC ha preso in considerazione i dati clinici, i valori $T > MIC$, le linee guida locali e nazionali e le pubblicazioni nelle riviste specializzate. I vari rapporti offrono al prescrivente una certa flessibilità

nella scelta del trattamento delle infezioni, a seconda della natura dell'infezione, dei fattori pertinenti per il paziente, nonché della sensibilità locale o regionale dei probabili patogeni. Il tempo durante il quale l'antibiotico permane sopra la concentrazione minima inibente ($T > MIC$) è uno dei principali fattori che determinano l'efficacia degli antibatterici beta-lattamici. Ciò è stato dimostrato in studi *in-vitro*, *in-vivo* in numerosi modelli animali ed è stato confermato dai dati provenienti da studi clinici. La resistenza all'amoxicillina di *S. pneumoniae* è attualmente bassa in alcuni Stati membri, con la maggior parte delle $MIC \leq 1 \mu g/mL$. Le analisi delle proprietà PK/PD predicono che la TID della formulazione di Augmentin con proporzione 2:1 per uso orale (250/125mg) raggiungerebbe la massima eradicazione dei ceppi *S. pneumoniae* con MIC dell'amoxicillina o dell'amoxicillina/acido clavulanico di $\leq 1 \mu g/mL$, mentre la TID per il rapporto 4:1 (500/125mg) sarebbe efficace contro i ceppi con MIC di $\leq 2 \mu g/mL$. I PK/PD dell'amoxicillina pubblicati confermano quindi l'efficacia contro molti patogeni delle formulazioni di Augmentin per uso orale con TID 250/125mg (2:1) e TID 500/125mg (4:1).

Inoltre, è necessaria soltanto una concentrazione molto bassa di acido clavulanico (0,12mg/l) per ripristinare la sensibilità di questi isolati all'amoxicillina. La dose unitaria di acido clavulanico (125mg) nelle formulazioni 2:1 e 4:1 è identica a quella delle altre formulazioni di Augmentin per uso orale, in quanto è sufficiente per inibire le beta-lattamasi bersaglio. Di conseguenza, la dose giornaliera di acido clavulanico dipende dalla frequenza della somministrazione, non dalla formulazione. Il titolare dell'AIC ha concluso che tutti i dati scientifici, i dati clinici, i valori $T > MIC$, le linee guida e le pubblicazioni disponibili dimostrano che Augmentin con proporzione 2:1 e 4:1 è efficace per un'ampia serie di indicazioni e fornisce la copertura clinica appropriata contro i principali patogeni presenti in queste infezioni. La disponibilità del rapporto 2:1 continua a offrire ai medici un valido antibiotico ad ampio spettro, indicato per il trattamento di varie infezioni batteriche negli adulti e in pediatria, in particolare nelle zone con bassi livelli di resistenza nelle quali gli organismi bersaglio rimangono sensibili a questo rapporto. Analogamente il rapporto 4:1 è un regime ben consolidato, che offre una valida alternativa per il trattamento di infezioni da lievi a moderate e anche di infezioni più gravi, nelle zone in cui la resistenza dei batteri non rappresenta un problema significativo.

Il CHMP ha ritenuto che, a causa degli effetti avversi noti dell'acido clavulanico e del profilo PK/PD di questo inibitore delle beta-lattamasi, non si debba superare la dose di 125 mg tre volte al giorno. La dose massima giornaliera di amoxicillina con rapporto 2:1 è quindi 750 mg. Secondo i dati, questa dose giornaliera è adatta soltanto per i patogeni con una MIC_{90} di $\leq 1 \mu g/mL$, cioè i patogeni nei quali il tempo sopra la MIC è $\geq 40\%$. Di conseguenza, il rapporto 2:1 è appropriato per le zone che attualmente non presentano gravi problemi di pneumococchi non sensibili alla penicillina. Il CHMP ha espresso preoccupazione riguardo alla possibilità di future procedure DCP/MRP nelle quali agli Stati membri che non dispongono del rapporto 2:1 e hanno problemi con pneumococchi non sensibili alla penicillina potrebbe esserne richiesta l'approvazione. Al fine di prevenire questa situazione, il CHMP ha dichiarato che:

“Non tutte le possibili presentazioni di Augmentin sono idonee all'uso in tutti i paesi dell'UE. La scelta delle presentazioni usate in ogni Stato membro dell'UE deve essere effettuata tenendo conto della prevalenza di determinati tipi di resistenza batterica, la quale varia notevolmente tra i paesi dell'UE ed è destinata a mutare nel tempo. Ogni futura domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di presentazioni di Augmentin dovrà pertanto fondarsi su una discussione dell'adeguatezza di tali presentazioni specifiche negli Stati membri interessati. In particolare, si dovrà esaminare la prevalenza di pneumococchi non sensibili alla penicillina in tutti gli Stati membri interessati e l'adeguatezza della dose di amoxicillina contenuta nelle presentazioni candidate per trattare tali organismi. Per esempio, le compresse da 250/125 mg non sono indicate per l'impiego negli Stati membri dell'UE nei quali sono comunemente presenti ceppi di Streptococcus pneumoniae non sensibili o resistenti alla penicillina. Ciò è dovuto al fatto che la dose giornaliera di amoxicillina contenuta in questa presentazione (750 mg) non è sufficiente per trattare tali batteri. Si sconsiglia inoltre di raddoppiare il numero di compresse da 250/125 mg assunte giornalmente per ottenere una dose giornaliera più elevata di amoxicillina, perché in tal modo si somministrerebbero dosi

inutilmente elevate di acido clavulanico. Si deve quindi scegliere una presentazione alternativa di Augmentin.”

Il CHMP ha anche esaminato la discussione sulle indicazioni comuni per i rapporti 2:1, 4:1, 7:1 e 8:1 e ha approvato e adottato la seguente formulazione armonizzata per gli RCP armonizzati:

- *Sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata)*
- *Cistite*
- *Pielonefrite*
- *Cellulite*
- *Ferite da morso di animale*
- *Ascessi dentali gravi con cellulite diffusa.*

INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 4:1 (USO ORALE)

A tutt'oggi il rapporto 4:1 è ampiamente approvato in Europa e l'approvazione nel 1984 del dosaggio TID era suffragata da studi clinici in pazienti pediatrici e adulti. Il titolare dell'AIC ha fornito le indicazioni attualmente approvate e ha esaminato in particolare quelle relative alle infezioni delle vie urogenitali, addominali, delle vie respiratorie e della pelle e dei tessuti molli, citando numerosi studi clinici e linee guida che raccomandano l'uso del rapporto 4:1. Il titolare dell'AIC ha concluso che il trattamento con Augmentin 4:1 è giustificato per le indicazioni richieste e fornisce ai pazienti e ai prescrittori una valida alternativa per il trattamento di infezioni da lievi a moderate e anche di infezioni più gravi nelle zone in cui la resistenza dei batteri non è considerata un problema significativo. Il titolare dell'AIC ha discusso gli argomenti presentati per il rapporto 2:1, ritenendo che le formulazioni per uso orale con rapporto 4:1 siano attive contro molti patogeni e che il loro impiego sia giustificato.

Il CHMP concorda con la principale conclusione del titolare dell'AIC, sebbene nuovi studi che confrontano l'efficacia dei rapporti 4:1 e 8:1 abbiano dimostrato una chiara inferiorità del rapporto 4:1 nei casi in cui gli agenti di malattia siano batteri con valori MIC più elevati. Per le indicazioni già esaminate in relazione con il rapporto 2:1, l'unica differenza è una dose maggiore di amoxicillina di 0,5 g TID (adulti). Grazie alla dose maggiore di amoxicillina, questa proporzione risulta chiaramente più idonea del rapporto 2:1 e potrebbe essere appropriata per talune indicazioni, almeno in alcune zone. Il maggior problema è rappresentato dalle enormi differenze presenti a livello regionale e persino locale in Europa e all'interno dei singoli paesi. Il titolare dell'AIC ha presentato un'analisi comune della motivazione per l'uso di Augmentin 2:1 e 4:1. Il CHMP ha approfondito l'esame del rapporto 4:1 e ha rilevato che la dose massima giornaliera di amoxicillina somministrata è 1500 mg. Secondo i dati presentati dal titolare dell'AIC, tale dose giornaliera è adatta soltanto per patogeni con MIC₉₀ di ≤ 2 µg/mL, cioè soltanto in questi patogeni il tempo sopra la MIC richiesto è $\geq 40\%$. Il rapporto 4:1 è quindi considerato inefficace contro *S. pneumoniae* penicillino-resistente.

Il CHMP ha anche esaminato la discussione sulle indicazioni comuni per i rapporti 2:1, 4:1, 7:1 e 8:1 e ha approvato e adottato la seguente formulazione armonizzata per gli RCP armonizzati:

- *Sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata)*
- *Otite media acuta*
- *Esacerbazione acuta della bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata)*
- *Polmonite acquisita in comunità*
- *Cistite*
- *Pielonefrite*
- *Infezioni della pelle e dei tessuti molli, in particolare cellulite, ferite da morso di animale, gravi ascessi dentali con cellulite diffusa.*
- *Infezioni osteoarticolari, in particolare osteomielite.*

INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 7:1 (USO ORALE)

Il rapporto 7:1 è stato sviluppato per il dosaggio BID per migliorarne la comodità e quindi la conformità ai regimi TID originari con rapporto più basso, a causa degli inconvenienti associati alla dose a metà giornata e anche perché il BID era diventato un regime più comune rispetto al TID. Il rapporto è stato approvato negli anni Novanta. La sospensione, sia per gli adulti sia per i bambini, contiene la stessa dose unitaria di acido clavulanico, ma viene ora somministrata BID anziché TID; tale dose rimane sufficiente a proteggere l'amoxicillina dall'azione delle beta-lattamasi. Il titolare dell'AIC ha elencato le indicazioni attualmente approvate, esaminando in particolare l'impiego nelle SSTI e nella tonsillite ricorrente, nell'otite media, nella sinusite, nelle LRTI e nelle infezioni delle vie urinarie (urinary tract infections, UTI), nonché nelle URTI e nelle infezioni delle vie urogenitali, e ha discusso le proprietà PK/PD, dimostrando l'equivalenza batteriologica delle formulazioni BID e TID. Il titolare dell'AIC ha considerato il rapporto 7:1 ben consolidato nella prassi clinica e ha elencato le linee guida che raccomandano Augmentin, concludendo che la disponibilità del rapporto 7:1 offre ai medici un valido antibiotico ad ampio spettro, adatto per il trattamento di varie infezioni batteriche negli adulti e in pediatria. Le indicazioni sono suffragate da dati clinici, valori $T > MIC$ e pubblicazioni nelle riviste specializzate.

Il CHMP ha anche esaminato la discussione sulle indicazioni comuni per i rapporti 2:1, 4:1, 7:1 e 8:1 e ha approvato e adottato la seguente formulazione armonizzata per gli RCP armonizzati:

- Sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata)
- Otite media acuta
- Esacerbazione acuta della bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata)
- Polmonite acquisita in comunità
- Cistite
- Pielonefrite
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli, in particolare cellulite, ferite da morso di animale, gravi ascessi dentali con cellulite diffusa.
- Infezioni osteoarticolari, in particolare osteomielite.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 8:1 (USO ORALE)

Augmentin con proporzione 8:1, la cui autorizzazione è stata rilasciata nel 1990, è stato sviluppato in risposta alle preoccupazioni riguardanti la crescente prevalenza di ceppi di *S. pneumoniae* resistenti in Francia, in particolare tra i bambini piccoli affetti da otite media acuta. All'epoca, Augmentin con rapporto 4:1 era ampiamente utilizzato per il trattamento delle infezioni nei bambini. La dose minore di amoxicillina contenuta nel rapporto 4:1 è stata considerata insufficiente per ottenere i livelli MIC di amoxicillina necessari per eradicare i ceppi di *S. pneumoniae* con ridotta sensibilità alla penicillina. Il titolare dell'AIC ha elencato le indicazioni attualmente approvate e ha esaminato i dati provenienti da studi clinici su pazienti pediatrici e adulti nel trattamento dell'otite media e delle UTI, dimostrando la bioequivalenza del regime 8:1 per adulti e del regime 8:1 per la pediatria, nonché l'efficacia del rapporto 8:1 BID negli adulti; di conseguenza, questo regime è ora di impiego ben consolidato in Francia per il trattamento delle infezioni delle vie respiratorie negli adulti, tra cui CAP, esacerbazione acuta della bronchite cronica (acute exacerbations of chronic bronchitis, AECB), bronchite acuta, AOM e sinusite. Il titolare dell'AIC ha anche elencato alcuni studi pubblicati e ha esaminato altre indicazioni, quali le infezioni della pelle e dei tessuti molli (SSTI), le infezioni osteoarticolari, le infezioni addominali, la malattia infiammatoria della pelvi, le UTI e le infezioni dentali. Infine, il titolare dell'AIC ha discusso le proprietà PK/PD del rapporto 8:1, dichiarando che i valori medi $T > MIC$ in stato di equilibrio predicono che questa formulazione somministrata TID raggiunge la massima eradicazione dei ceppi di *S. pneumoniae* con MIC dell'amoxicillina o dell'amoxicillina/acido clavulanico di $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ e presenta una certa efficacia contro i ceppi con MIC di $4 \mu\text{g/mL}$. Per le infezioni gravi, e per patogeni con MIC più elevate, il rapporto 8:1 è attivo contro molti patogeni cui è destinato. Il titolare dell'AIC ha concluso che il rapporto 8:1 sarebbe più appropriato del rapporto 4:1 per il trattamento di alcune infezioni e i risultati in vivo confermano la

previsione delle proprietà PK/PD che Augmentin 8:1 sia efficace contro le infezioni causate da *S. pneumoniae* con MIC dell'amoxicillina elevate (2-4µg/mL).

Il CHMP ha concluso che il rapporto 8:1 è paragonabile al rapporto 7:1 in termini di dati sull'efficacia e sulla sicurezza. Il CHMP ha anche esaminato la discussione delle indicazioni comuni per i rapporti 2:1, 4:1, 7:1 e 8:1 e ha approvato e adottato la seguente formulazione armonizzata per gli RCP armonizzati:

- *Sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata)*
- *Otite media acuta*
- *Esacerbazione acuta della bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata)*
- *Polmonite acquisita in comunità*
- *Cistite*
- *Pielonefrite*
- *Infezioni della pelle e dei tessuti molli, in particolare cellulite, ferite da morso di animale, gravi ascessi dentali con cellulite diffusa.*
- *Infezioni osteoarticolari, in particolare osteomielite.*

INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 14:1 (USO ORALE - ES)

Augmentin ES (extra forte), sospensione per uso pediatrico, è stato sviluppato utilizzando studi clinici sull'otite media acuta e dati PK/PD tratti da modelli animali per fornire una migliore eradicazione di *S. pneumoniae* penicillino-resistente (penicillin-resistant *S. pneumoniae*, PRSP), con MIC della penicillina pari o superiori a 4µg/mL. Questo rapporto ha risposto a un'esigenza medica individuata nelle linee guida relative al trattamento, che raccomandano maggiori dosaggi di amoxicillina per il trattamento delle infezioni delle vie respiratorie (respiratory tract infections, RTI), in particolare nelle zone con un'elevata prevalenza di *S. pneumoniae* resistenti, soprattutto PRSP. Il titolare dell'AIC ha elencato le indicazioni attualmente approvate e ha esaminato RTI, AOM, polmonite acquisita in comunità (community-acquired pneumonia, CAP), tonsillofaringite e sinusite, infezioni della pelle e dei tessuti molli (SSTI) e infezioni delle vie urinarie (UTI). Il titolare dell'AIC ha accettato di ritirare le indicazioni di SSTI e tonsillofaringite, nonché l'indicazione inizialmente proposta di UTI.

Augmentin ES (14:1) è stato sviluppato sulla base dei dati PK/PD, dell'efficacia clinica e degli studi sulla sicurezza, in modo da fornire una dose maggiore di amoxicillina due volte al giorno pur mantenendo la stessa dose di acido clavulanico contenuta nella formulazione esistente di Augmentin con proporzione 7:1. Il titolare dell'AIC ha ritenuto che le indicazioni siano fondate su dati clinici, PK/PD e pubblicazioni e siano quindi adeguate per questo rapporto. Il CHMP ha rilevato che Augmentin ES era stato studiato per l'uso in pediatria nell'otite media acuta persistente o ricorrente, in presenza di fattori di rischio di coinvolgimento di ceppi produttori di beta-lattamasi o di *S. pneumoniae* con sensibilità ridotta alla penicillina. A causa di tali patogeni resistenti ai medicinali, questa formulazione ad alto dosaggio potrebbe essere accettabile per il trattamento della CAP. Tuttavia, poiché non è stata fornita documentazione giustificativa a sostegno di indicazioni diverse da AOM e CAP, le altre indicazioni devono essere eliminate. Il titolare dell'AIC ha riconosciuto che nel programma di fase III è stata studiata soltanto l'otite media acuta e che le altre indicazioni, comprese CAP, ABS e SSTI, sono state estrapolate sulla base dei principi farmacodinamici/farmacocinetici, in quanto studi sull'AOM hanno dimostrato che il concetto farmacodinamico/farmacocinetico è predittivo dell'esito clinico. Il titolare dell'AIC ha fornito esaurienti motivazioni per mantenere l'indicazione di sinusite batterica acuta (acute bacterial sinusitis, ABS).

Il CHMP ha concluso che, considerata la mancanza di dati sull'efficacia, non è fondato derivare l'efficacia per l'ABS dagli studi sull'otite media acuta. Per quanto riguarda la CAP, si ritiene che il rapporto 14:1 copra adeguatamente i ceppi di PRSP. Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia nella CAP nei bambini, ma si considera possibile l'estrapolazione dall'esperienza negli adulti. Si è inoltre ritenuto che l'uso di Augmentin debba essere limitato alle indicazioni per le quali sono necessari entrambi i componenti. Poiché Augmentin ES è stato studiato nel trattamento di *S.*

pneumoniae resistente alla penicillina, è stata mantenuta un'avvertenza per segnalare ai prescrittori che questo rapporto è appropriato per l'impiego nel trattamento di infezioni causate, o che si sospetta siano causate, da *S. pneumoniae* resistente alla penicillina. In sintesi, il CHMP ha approvato e adottato la seguente formulazione armonizzata da inserire negli RCP armonizzati:

“Augmentin è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni nei bambini di almeno tre mesi di età e di peso inferiore a 40 kg, causate o ritenute verosimilmente causate da *Streptococcus pneumoniae* penicillino-resistente (vedere sezioni 4.2, 4.4 e 5.1):

- *Otite media acuta*
- *Polmonite acquisita in comunità.*

INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 16:1 (USO ORALE - SR)

In seguito al lancio dei regimi di Augmentin TID e BID, la resistenza alle penicilline nei patogeni delle vie respiratorie in generale è aumentata in modo significativo. Molte linee guida per indicazioni quali CAP e rinosinusite batterica acuta raccomandano quindi dosaggi più elevati di amoxicillina per assicurare che l'eradicazione delle infezioni causate da patogeni resistenti continui e si riducano le potenzialità di diffusione. Augmentin SR (a rilascio controllato) è stato quindi sviluppato in risposta a questa nuova esigenza medica. Augmentin SR è una formulazione potenziata sotto il profilo farmacocinetico, messa a punto per aumentare al massimo le proprietà PK/PD e offrire una terapia più efficace contro patogeni con sensibilità ridotta all'amoxicillina e alla penicillina, in particolare *S. pneumoniae*. La compressa ha uno strato di amoxicillina triidrata (562,5mg) e di acido clavulanico (62,5mg) a rilascio immediato e uno strato di amoxicillina sodica a rilascio controllato (437,5mg). Le proprietà farmacocinetiche dei componenti dell'acido clavulanico sono identiche a quelle delle formulazioni convenzionali di Augmentin. Il titolare dell'AIC ha elencato le indicazioni attualmente approvate per Augmentin SR e ne ha discusso alcune in modo approfondito, oltre alle proprietà PK/PD, indicando che i dati *in vivo* confermano l'efficacia di Augmentin SR contro le infezioni causate da *S. pneumoniae* con MIC dell'amoxicillina elevate (4-8µg/mL). Il titolare dell'AIC ha ritenuto che i risultati degli studi di fase III confermino la prevista efficacia di Augmentin SR in ambiente clinico e ha citato alcune linee guida che consolidano l'impiego di Augmentin SR nella prassi clinica.

Il CHMP ha rilevato che questo rapporto è stato sviluppato sulla base dei principi PK/PD, ma non è stata effettuata una vera e propria analisi delle proprietà PK/PD nelle banche dati cliniche. Il titolare dell'AIC ha risposto che Augmentin SR è stato messo a punto in risposta a un'esigenza clinica insoddisfatta (eradicazione di *S. pneumoniae* penicillino-resistente con MIC della penicillina ≥ 2 µg/ml nelle RTI) e che il programma di sviluppo clinico ha compreso studi sulle proprietà farmacocinetiche per valutare le proprietà farmacodinamiche potenziate. I dati esaminati dimostrano i benefici clinici della formulazione SR e costituiscono la base scientifica per l'autorizzazione delle attuali licenze nazionali per Augmentin SR. Il titolare dell'AIC ha fornito una sintesi esauriente dei principali studi valutati e ulteriori giustificazioni e dati a sostegno dell'indicazione di CAP, ABS ed esacerbazione acuta della bronchite cronica (AECB). Il titolare dell'AIC ha concluso che Augmentin SR, usato empiricamente, dimostra efficacia batteriologica e clinica contro i principali patogeni delle vie respiratorie sensibili e resistenti. Il medicinale si è rivelato estremamente utile nelle zone con un'incidenza elevata di *S. pneumoniae* resistente all'amoxicillina o con resistenza multipla e in pazienti selezionati (per es. con isolati di *S. pneumoniae* aventi MIC dell'amoxicillina +/-acido clavulanico pari o superiori a 4µg/mL).

Il CHMP ha riconosciuto la motivazione scientifica e le considerazioni teoriche sulle proprietà PK/PD alla base dello sviluppo di questa formulazione, destinata esclusivamente al trattamento di infezioni causate da PRSP. L'indicazione di polmonite acquisita in comunità (CAP) è fondata, ma le indicazioni di ABS e AECB hanno richiesto un'ulteriore discussione. Si è osservato che la posologia raccomandata per il rapporto 16:1 è una dose giornaliera di 4 g di amoxicillina e 250 mg di acido clavulanico, che determina concentrazioni sieriche efficaci anche contro i ceppi PRSP. Il rapporto 16:1 dovrebbe quindi essere efficace in tutte le indicazioni per le quali è stata dimostrata l'efficacia

delle altre formulazioni. Tuttavia, poiché le informazioni derivanti da studi clinici si limitano sostanzialmente a dati su pazienti affetti da CAP in presenza di patologie concomitanti, il CHMP ha limitato l'indicazione alla CAP. L'uso di Augmentin dovrebbe inoltre essere limitato alle indicazioni per le quali sono necessari entrambi i componenti. Considerato che Augmentin SR è stato sviluppato, sottoposto a esami clinici e approvato per il trattamento di PRSP, è stata mantenuta un'avvertenza per segnalare ai prescrittori che l'impiego di queste formulazioni è appropriato nel trattamento di infezioni causate, o che si sospetta siano causate, da *S. pneumoniae* penicillino-resistente. In sintesi, il CHMP ha approvato e adottato la seguente formulazione armonizzata da inserire negli RCP armonizzati:

“Augmentin è indicato per il trattamento della polmonite acquisita in comunità negli adulti e negli adolescenti di età non inferiore a 16 anni, causata o ritenuta verosimilmente causata da Streptococcus pneumoniae penicillino-resistente (vedere sezione 5.1).

Si deve prestare attenzione alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli antibatterici.”

INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER AUGMENTIN PER SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA CON PROPORZIONE 5:1 E 10:1

Augmentin per somministrazione endovenosa è indicato per il trattamento di infezioni per le quali si considera necessaria la terapia parenterale a causa della loro gravità, o nei casi in cui il paziente non sia in grado di tollerare la terapia orale. Sono stati messi a punto due rapporti per somministrazione endovenosa: 5:1 e 10:1. Questi due rapporti offrono flessibilità nel dosaggio dell'amoxicillina e al tempo stesso apportano una dose unitaria appropriata di acido clavulanico. Il titolare dell'AIC ha presentato studi clinici comparativi e non comparativi a conferma della sicurezza e dell'efficacia e ha elencato le indicazioni studiate. Secondo gli studi, una dose di 1,2 g (1000/200 mg; rapporto 5:1) TID in genere è adeguata per il trattamento e in molti casi il trattamento EV è seguito dalla terapia orale. Il titolare dell'AIC ha presentato un vasto insieme di dati a sostegno dell'uso di Augmentin EV, tra cui studi e articoli critici che confermano l'efficacia sia della terapia EV sia della terapia sequenziale EV/orale con Augmentin nel trattamento delle LRTI.

Il CHMP concorda in generale con le conclusioni del titolare dell'AIC, ma ha approfondito l'esame delle indicazioni di LRTI, URTI, UTI, infezioni ginecologiche, SSTI, infezioni osteoarticolari e profilassi delle infezioni chirurgiche, e ha approvato e adottato la seguente formulazione armonizzata da inserire negli RCP armonizzati:

- *Infezioni gravi dell'orecchio, del naso e della gola (per es. mastoidite, infezioni peritonsillari, epiglottite e sinusite, se accompagnate da segni e sintomi sistemici gravi)*
- *Esacerbazione acuta della bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata)*
- *Polmonite acquisita in comunità*
- *Cistite*
- *Pielonefrite*
- *Infezioni della pelle e dei tessuti molli, in particolare cellulite, ferite da morso di animale, ascessi dentali gravi con cellulite diffusa*
- *Infezioni osteoarticolari, in particolare osteomielite*
- *Infezioni intra-addominali*
- *Infezioni degli organi genitali femminili.*

Profilassi contro le infezioni associate a importanti interventi chirurgici negli adulti, per esempio quelli riguardanti:

- *il tratto gastrointestinale*
- *la cavità pelvica*
- *la testa e il collo*
- *le vie biliari.*

Sezione 4.2 – Posologia e modo di somministrazione

Le varie formulazioni di Augmentin, che si differenziano in termini di proporzioni tra amoxicillina e acido clavulanico, permettono al prescrivente di variare il dosaggio di ciascun componente in modo indipendente e offrono la comodità di una compressa o un'iniezione che associa i due componenti. Il motivo è dovuto alla necessità di mantenere una dose fissa di acido clavulanico per ogni dose di Augmentin, pur variando la quantità di amoxicillina in funzione della gravità dell'infezione, del sito dell'infezione (e quindi della possibile gamma di patogeni) e del modello locale di sensibilità all'amoxicillina/acido clavulanico dei possibili patogeni. Al fine di fornire raccomandazioni posologiche armonizzate per tutti i paesi, per ogni formulazione vengono proposti un dosaggio standard e un dosaggio maggiore, sia per gli adulti sia per i bambini. Un regime maggiore può essere appropriato in alcune indicazioni e nelle regioni con una prevalenza più elevata di organismi resistenti, anche se l'infezione non è classificata come "grave". Di conseguenza, quando si valuta la dose giornaliera totale appropriata di amoxicillina per i diversi livelli di gravità dell'infezione, vi è una certa sovrapposizione nelle raccomandazioni che permette al prescrivente di scegliere il regime di dosaggio più adatto alle esigenze del singolo paziente (tra cui età, peso e funzionalità renale). Le raccomandazioni pediatriche sono state armonizzate in funzione delle fasce di peso anziché dell'età, con la sola eccezione di un limite minimo di età per i pazienti molto piccoli. Sono state semplificate e armonizzate anche le raccomandazioni posologiche per i pazienti con ridotta funzionalità renale ed epatica.

Sono inoltre state aggiunte segnalazioni per le formulazioni contenenti 125 mg di acido clavulanico per dose, indicando che, qualora sia necessaria una dose giornaliera maggiore di amoxicillina, si consiglia l'impiego di Augmentin con un altro rapporto onde evitare la somministrazione di dosi giornaliere inutilmente elevate di acido clavulanico. Nelle sezioni successive si è tenuto conto di tutte le discussioni specifiche per i vari rapporti di Augmentin.

POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 2:1 (USO ORALE)

L'impiego di questo rapporto è sconsigliato nei bambini di età inferiore a sei anni. Negli adulti è consigliato il dosaggio maggiore per le infezioni gravi, tra cui UTI croniche e ricorrenti e LRTI. Nei bambini è consigliato il dosaggio maggiore per infezioni quali otite media, sinusite, LRTI e UTI. Il CHMP ha approvato le raccomandazioni posologiche in funzione delle fasce di peso nella popolazione pediatrica e la proposta di regimi di dosaggio diversi, tenendo conto dell'argomento secondo cui "la scelta del regime di dosaggio è determinata dal livello di resistenza di base prevalente e anche da fattori quali la gravità dell'infezione". Tuttavia, alla luce dei risultati degli studi più recenti, il CHMP ha inserito una dichiarazione per segnalare che l'impiego dei regimi di dosaggio inferiori (2:1 e 4:1) non è indicato nei casi in cui sussiste un rischio elevato che i presunti patogeni presentino una sensibilità ridotta o una resistenza agli agenti beta-lattamici non mediata da beta-lattamasi sensibili all'inibizione da parte dell'acido clavulanico. La sezione relativa alla dose giornaliera è stata rivista e ne è stata migliorata la leggibilità. Il testo sulla posologia è stato rivisto, fornendo orientamenti sul dosaggio per l'impiego di Augmentin in sospensione nei bambini di età superiore a sei anni e di peso inferiore a 40 kg. Il CHMP ha anche operato una distinzione tra le compresse 2:1 (e le compresse dispersibili) e la polvere per la sospensione orale. Il limite inferiore per le compresse è 40 kg di peso corporeo sulla dose minima (250/125 mg TID), mentre il limite inferiore per l'età è 6 anni, sulla base delle formulazioni 2:1 attualmente approvate.

POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 4:1 (USO ORALE)

Non sono disponibili dati clinici sulle dosi superiori a 40/10 mg/kg/giorno nei bambini di età inferiore a due anni. Negli adulti è consigliato il dosaggio maggiore per le infezioni gravi, tra cui le infezioni croniche e ricorrenti delle vie urinarie e le infezioni delle vie respiratorie inferiori. Nei bambini è consigliato il dosaggio maggiore per infezioni quali otite media, sinusite, infezioni delle vie

respiratorie inferiori e delle vie urinarie. Nel complesso il CHMP ha approvato le raccomandazioni posologiche in funzione delle fasce di peso nella popolazione pediatrica e la proposta di regimi di dosaggio diversi, tenendo conto dell'argomento secondo cui "la scelta del regime di dosaggio è determinata dal livello di resistenza di base prevalente, e anche (in alcuni Stati membri) da fattori quali la gravità dell'infezione". Tuttavia, alla luce dei risultati degli studi più recenti, il CHMP ha inserito una dichiarazione per segnalare che l'impiego dei regimi di dosaggio inferiori (2:1 e 4:1) non è indicato nei casi in cui sussiste un rischio elevato che i presunti patogeni presentino una sensibilità ridotta o una resistenza agli agenti beta-lattamici non mediata da beta-lattamasi sensibili all'inibizione da parte dell'acido clavulanico. La sezione relativa alla dose giornaliera è stata rivista e ne è stata migliorata la leggibilità.

POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 7:1 (USO ORALE)

Non sono disponibili dati clinici sulle dosi superiori a 45/6,4 mg/kg/giorno nei bambini di età inferiore a due anni e non si possono quindi formulare raccomandazioni posologiche per questa popolazione. Negli adulti è consigliata la dose maggiore per le infezioni gravi, tra cui infezioni croniche e ricorrenti delle vie urinarie e infezioni delle vie respiratorie inferiori. Nei bambini è consigliato il dosaggio maggiore per infezioni quali otite media, sinusite, infezioni delle vie respiratorie inferiori e infezioni delle vie urinarie. Nel complesso il CHMP ha approvato e aggiunto una dichiarazione che rispecchia il regime proposto in termini di argomentazione farmacocinetica e farmacodinamica e di prevalenza della resistenza in Europa.

Il testo sulla dose giornaliera è stato rivisto e ne è stata migliorata la leggibilità. Si è tenuto conto dei dati disponibili a sostegno dei regimi BID e TID e il regime BID è stato indicato come dose standard mentre il regime TID è indicato come dose maggiore, *in particolare per infezioni quali otite media, sinusite, infezioni delle vie respiratorie inferiori e delle vie urinarie*, offrendo così al prescrivente la possibilità di scegliere il regime di dosaggio più appropriato sulla base dei fattori clinici e locali/regionali.

POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 8:1 (USO ORALE)

Non sono disponibili dati clinici per i bambini di età inferiore a un mese. Non si possono quindi formulare raccomandazioni posologiche per questa popolazione. Negli adulti è consigliato il dosaggio maggiore per le infezioni gravi, tra cui infezioni croniche e ricorrenti delle vie urinarie e infezioni delle vie respiratorie inferiori. Nei bambini di almeno un mese di età è consigliato il dosaggio maggiore per le infezioni più gravi. Il CHMP ha raccomandato il ritiro della raccomandazione di raddoppiare i regimi con rapporto 2:1 e 4:1 a favore dell'impiego di formulazioni di amoxicillina/acido clavulanico con rapporti superiori, per esempio 7:1 e 8:1.

Non sono disponibili dati a sostegno dell'indicazione specifica di una dose giornaliera massima accettabile di acido clavulanico. Poiché una dose giornaliera di 375 mg è considerata sufficiente per inibire le beta-lattamasi sensibili, si è ritenuto che la formulazione proposta rispecchiasse meglio la situazione rispetto all'indicazione di una dose massima giornaliera. Il CHMP ha dato la sua approvazione, in quanto dovrebbe determinare una dose giornaliera standard di acido clavulanico per tutte le formulazioni con 125 mg di acido clavulanico per dose. Questa dose giornaliera standard non deve essere superata, e di fatto rappresenta la dose massima giornaliera e contribuisce all'uso sicuro di Augmentin. La dose standard è TID e il CHMP ha limitato la dose inferiore alle SSTI e alla sinusite non grave.

POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 14:1 (USO ORALE - ES)

Augmentin con proporzione 14:1 è stato sviluppato specificamente per l'impiego nei bambini (di peso inferiore a 40 kg) nei casi in cui siano necessarie concentrazioni di amoxicillina più elevate, ma con la

stessa dose unitaria di acido clavulanico. Le raccomandazioni posologiche per Augmentin ES sono sostenute da dati clinici sulla sicurezza e sull'efficacia nell'AOM. Augmentin ES sospensione è raccomandato per il dosaggio di 90/6,4 mg/kg/giorno da suddividersi in due somministrazioni a distanza di 12 ore per 10 giorni. Non sono disponibili dati clinici sull'amoxicillina/acido clavulanico nei bambini di età inferiore a 3 mesi.

POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 16:1 (USO ORALE - SR)

Augmentin con proporzione 16:1 è stato sviluppato e studiato per indicazioni specifiche negli adulti e negli adolescenti di almeno 16 anni di età, nei casi in cui siano necessarie concentrazioni più elevate di amoxicillina rispetto all'acido clavulanico. Le raccomandazioni posologiche per Augmentin SR si fondano su dati clinici esaurienti sulla sicurezza e sull'efficacia. Augmentin SR svolge un ruolo importante nella gestione delle infezioni, soprattutto nei paesi e nelle aree locali in cui *S. pneumoniae* presenta livelli elevati di resistenza. Il titolare dell'AIC ha esaminato i regimi di dosaggio e ha dichiarato che il meccanismo di inibizione delle beta-lattamasi batteriche da parte dell'acido clavulanico è diverso da quello dell'amoxicillina: l'amoxicillina è un agente altamente battericida che agisce legandosi a una o più proteine leganti la penicillina (penicillin-binding proteins, PBP) coinvolte nella sintesi della parete cellulare, mentre l'acido clavulanico è un inibitore competitivo irreversibile di talune beta-lattamasi batteriche intracellulari e impedisce a questi enzimi di inattivare l'amoxicillina. Pertanto l'eradicazione efficace degli organismi che producono beta-lattamasi da parte dell'amoxicillina/acido clavulanico dipende dall'inibizione iniziale efficace delle beta-lattamasi da parte dell'acido clavulanico. Inoltre, un effetto post-inibente delle beta-lattamasi (post- β -lactamase inhibitor effect, PLIE) fornisce ulteriore sostegno alla conclusione che gli effetti inibenti dell'acido clavulanico sulle beta-lattamasi persistono per un periodo significativo anche dopo l'effettiva scomparsa dell'acido clavulanico stesso nel siero. Gli studi clinici nella CAP e nell'AECB confermano l'efficacia di Augmentin SR nel trattamento di infezioni dovute a *H. influenzae* e *M. catarrhalis* produttori di beta-lattamasi. Secondo il titolare dell'AIC, i dati disponibili confermano che il regime di Augmentin SR contiene sufficiente acido clavulanico per garantire la piena protezione contro *H. influenzae* e *M. catarrhalis* produttori di beta-lattamasi. Il CHMP ha approvato che la dose di 125 mg di acido clavulanico due volte al giorno sia considerata appropriata per inibire le beta-lattamasi di *H. influenzae* e *M. catarrhalis*.

POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 5:1 (VIA ENDOVENOSA)

La profilassi chirurgica con Augmentin EV dovrebbe mirare a proteggere il paziente per il periodo durante il quale è esposto al rischio di infezione. Chiari segni clinici di infezione in atto richiederanno un normale ciclo di terapia postoperatoria per via endovenosa od orale. Il CHMP ha deciso di eliminare l'indicazione di aggiunta della sola amoxicillina per il rapporto 5:1, in quanto le presentazioni 10:1 sono un'alternativa idonea. Il titolare dell'AIC ha proposto di considerare appropriata una frequenza di somministrazione superiore a tre volte al giorno (ogni 8 ore) in alcuni Stati membri, a seconda del tipo di infezione o della procedura chirurgica. Il CHMP non ha approvato la proposta, in quanto la limitazione a tre volte al giorno si basa sulla dose massima di acido clavulanico che non deve essere superata in assenza di chiare evidenze scientifiche.

È stato rivisto il dosaggio a intervalli di 12 ore per il rapporto 5:1 nel trattamento delle infezioni, in quanto la maggior parte degli studi clinici ha valutato un regime TID. Inoltre, un regime BID per il rapporto 5:1 negli adulti (≥ 40 kg) non offrirebbe le proprietà PK/PD appropriate e i parametri farmacocinetici per una dose di 1,2 g somministrata per via endovenosa non sono stati determinati. Tuttavia, per 1,1 g di amoxicillina/acido clavulanico somministrati per via endovenosa tre volte al giorno un $T > MIC$ era presente nel 40% dell'intervallo di dosaggio per i patogeni con una MIC fino a 4 μ g/mL. Pertanto, un regime BID probabilmente non raggiungerebbe le proprietà PK/PD richieste per eradicare i patogeni con MIC più elevate. Questi ultimi tendono a essere più prevalenti nei pazienti affetti da infezioni più gravi, e un regime BID EV potrebbe determinare risultati inadeguati. È stata infine rivista la posologia pediatrica per il rapporto 5:1, in quanto sono sconsigliate dosi EV di

acido clavulanico superiori a 5 mg/kg e la sezione 4.2 contiene già testi che raccomandano l'impiego di dosaggi diversi qualora siano necessarie dosi maggiori di amoxicillina.

POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 10:1 (VIA ENDOVENOSA)

La profilassi chirurgica con Augmentin EV dovrebbe mirare a proteggere il paziente per il periodo durante il quale è esposto al rischio di infezione. Chiari segni clinici di infezione in atto richiederanno un normale ciclo di terapia postoperatoria per via endovenosa od orale. Sulla base degli argomenti a favore dell'eliminazione dell'aggiunta della sola amoxicillina per il rapporto 5:1, sono state inserite informazioni sull'aumento del dosaggio di acido clavulanico. È stata rivista la frequenza di somministrazione, in quanto non dovrebbe essere superiore a tre volte al giorno (ogni 8 ore), sulla base della dose massima di acido clavulanico che non deve essere superata in assenza di chiare evidenze scientifiche. Il CHMP ha modificato la posologia per il rapporto 10:1 EV, in linea con la precedente discussione riguardante il dosaggio a intervalli di 12 ore.

PASSAGGIO ALLA TERAPIA ORALE

Il CHMP ha approvato la proposta del titolare dell'AIC di inserire un testo nell'RCP di diverse formulazioni di Augmentin riguardante la possibilità di passare dalla terapia endovenosa alla terapia orale in alcune indicazioni, ma ha ritenuto che tale possibilità non si limiti a particolari indicazioni e debba essere estesa a tutte. Il passaggio dalla terapia EV a quella orale per Augmentin 14:1 (ES) e 16:1 (SR) è stato inoltre considerato una valida alternativa per il passaggio dalla terapia EV nelle infezioni causate o ritenute causate da PRSP e nei casi in cui sia necessario proseguire il trattamento con Augmentin per via orale. Il CHMP ha quindi adottato la seguente formulazione per tutte le formulazioni EV di Augmentin:

“Se ritenuto opportuno per il singolo paziente, è possibile iniziare la terapia con Augmentin con un preparato per via endovenosa e completarla con una formulazione orale appropriata.”

POSOLOGIA PER PARTICOLARI POPOLAZIONI DI PAZIENTI

Per l'insufficienza renale la letteratura disponibile sulle proprietà farmacocinetiche dell'amoxicillina e dell'acido clavulanico somministrati a pazienti con insufficienza renale indica una diminuzione della clearance renale di entrambi i farmaci e tale riduzione della funzionalità renale ha una maggiore influenza sulla clearance dell'amoxicillina rispetto a quella dell'acido clavulanico. Il titolare dell'AIC ritiene che per i regimi di trattamento con i rapporti 7:1 e 8:1 e i rapporti 10:1 per uso endovenoso non siano disponibili dati sufficienti su cui basare raccomandazioni posologiche per i pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (<30 mL/min). Si consiglia invece ai prescrittori di usare il rapporto 4:1, per il quale i livelli terapeutici dell'acido clavulanico in tali casi sono descritti in modo circostanziato nella letteratura. Il titolare dell'AIC ha inoltre confermato che la posologia per il rapporto 4:1 nei pazienti con insufficienza renale è ampiamente raccomandata in tutta l'UE. Per l'insufficienza epatica non sono disponibili dati sufficienti per formulare raccomandazioni posologiche; si consiglia ai prescrittori di somministrare con cautela, monitorando la funzionalità epatica a intervalli regolari. Nella sezione 4.4. è stato inserito un testo per tutte le formulazioni per ribadire che Augmentin deve essere usato con cautela nei pazienti con ridotta funzionalità epatica.

Sezione 4.3 – Controindicazioni

La sezione dell'RCP relativa alle controindicazioni definisce le situazioni in cui il medicinale non deve essere somministrato per motivi di sicurezza. Le controindicazioni discusse si applicano a tutti i rapporti di Augmentin. In particolare, sono state esaminate le controindicazioni riguardanti: mononucleosi, grave compromissione della funzionalità epatica o insufficienza epatica, presenza di aspartame nella sospensione orale e ipersensibilità all'amoxicillina, all'acido clavulanico o agli eccipienti. Il CHMP ha ritenuto che adottare una controindicazione per tutti i beta-lattamici fosse inopportuno e inutilmente restrittivo, perché potrebbe escludere l'impiego di diversi beta-lattamici in

pazienti ai quali potrebbero essere somministrati in condizioni di sicurezza. Per risolvere la questione, sono stati approvati i testi seguenti per l'RCP armonizzato:

“Ipersensibilità ai principi attivi, alle penicilline e agli eccipienti.

Anamnesi di reazioni gravi e immediate di ipersensibilità (per es. anafilassi) ad altri agenti beta-lattamici (per es. cefalosporine, carbapenemi o monobactami).

Precedenti di ittero/insufficienza epatica associati ad amoxicillina/acido clavulanico (vedere sezione 4.8).”

Sezione 4.4 – Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Questa sezione contiene informazioni dettagliate sulle situazioni e su particolari categorie di pazienti nelle quali Augmentin deve essere usato con cautela. Per tutte le formulazioni di Augmentin sono valide le stesse avvertenze e precauzioni, a parte alcuni testi riguardanti formulazioni specifiche, per esempio le indicazioni specifiche sul contenuto di sodio e di potassio di Augmentin per uso EV. In particolare, sono stati esaminati i dati su insufficienza renale, cristalluria, sviluppo di infezioni fungine e pustolosi esantematosa generalizzata acuta, e sono state presentate proposte di formulazione armonizzata. Il titolare dell'AIC ha anche riesaminato le indicazioni supplementari presenti negli RCP di alcuni Stati membri. Tali indicazioni in gran parte figuravano già nel testo armonizzato proposto, oppure non erano disponibili dati giustificativi. Sono stati esaminati i testi riguardanti il trattamento dei pazienti anziani (età superiore a 60 anni), il possibile effetto dell'amoxicillina sulle analisi del glucosio, il malassorbimento di glucosio-galattosio e i falsi risultati positivi nella ricerca dell'antigene *Platelia Aspergillus* durante il trattamento. In sintesi, il CHMP ha approvato e adottato una formulazione armonizzata da inserire negli RCP armonizzati.

Sezione 4.5 – Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Le interazioni sono valide per tutti i rapporti di Augmentin. L'amoxicillina, come altri antibiotici beta-lattamici, è in gran parte escreta attraverso i reni e non è metabolizzata dagli enzimi CYP450; l'acido clavulanico è in parte metabolizzato dal fegato e in gran parte escreto inalterato nelle urine. Di conseguenza, le interazioni metaboliche del medicinale che influiscono in misura significativa sui livelli di ciascun componente sono verosimilmente prive di rilevanza clinica. Il CHMP ha preso atto della ricerca approfondita nella letteratura e delle analisi dei dati disponibili condotte dal titolare dell'AIC e ha approvato il testo sugli anticoagulanti orali, ma ha chiesto al titolare dell'AIC di inserire un'indicazione sull'interazione con il metotressato. Il CHMP ha approvato un testo che afferma chiaramente che la somministrazione concomitante di probenecid e Augmentin è sconsigliata. È stata valutata la base scientifica per l'inserimento di un'indicazione sull'interazione con i contraccettivi orali e non sussistono prove di interazione tra Augmentin e contraccettivi orali.

Sezione 4.6 – Gravidanza e allattamento

Le informazioni fornite in questa sezione sono valide per tutti i rapporti di Augmentin. Il CHMP ha preso atto delle analisi approfondite dei testi autorizzati e della formulazione proposta e, in sintesi, ha ritenuto che l'impiego di Augmentin debba essere evitato durante la gravidanza, fatta eccezione per i casi di effettiva necessità, e che l'associazione amoxicillina/acido clavulanico sia somministrata durante l'allattamento soltanto dopo una valutazione dei rischi/benefici da parte del medico curante. Il CHMP ha approvato una formulazione armonizzata da inserire negli RCP armonizzati.

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

Per tutti i rapporti di Augmentin, il CHMP ha ritenuto che possono verificarsi effetti indesiderati e ha incluso raccomandazioni negli RCP armonizzati.

Sezione 4.8 – Effetti indesiderati

Negli ultimi anni il titolare dell’AIC ha sviluppato un sistema proattivo per l’individuazione di segnali legati alla sicurezza, consistente nell’esame continuo di importanti casi individuali, nell’esame di dati aggregati sugli eventi avversi facendo ricorso ad analisi di disproporzionalità e nello studio della letteratura medica pubblicata. Il CHMP ha richiesto che i dati di frequenza siano utilizzati conformemente alle raccomandazioni contenute nelle linee guida sugli RCP e ha raccomandato l’inserimento di un’introduzione che descriva le frequenze. L’indicazione verbale delle frequenze deve essere conforme ai modelli QRD aggiornati e le frequenze devono essere elencate in una tabella. Il CHMP ha adottato un testo armonizzato per questa sezione.

Sezione 4.9 – Sovradosaggio

Il CHMP ha raccomandato di includere quanto segue negli RCP armonizzati:

“Sintomi e segni di sovradosaggio

È possibile l’insorgenza di sintomi gastrointestinali e di alterazioni dell’equilibrio idrico ed elettrolitico. È stata osservata cristalluria dovuta ad amoxicillina, e in alcuni casi può indurre insufficienza renale (vedere sezione 4.4).

Possono verificarsi convulsioni in caso di funzionalità renale compromessa o nei soggetti che ricevono dosi elevate.

È stato osservato che l’amoxicillina precipita nei cateteri vescicali, prevalentemente in seguito a somministrazione endovenosa di dosi elevate. È opportuno controllare regolarmente la pervietà dei cateteri (vedere sezione 4.4).

Trattamento delle intossicazioni

I sintomi gastrointestinali possono essere trattati sintomaticamente, prestando attenzione all’equilibrio idro-elettrolitico.

L’amoxicillina/acido clavulanico può essere rimossa dal circolo mediante emodialisi.”

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Sezione 5.1 – Proprietà farmacodinamiche

Questa sezione riveste particolare importanza per gli antibatterici. Il titolare dell’AIC ha aggiornato gli RCP di Augmentin conformemente alle linee guida del CHMP sullo sviluppo di agenti antibatterici. Sono state presentate proposte per ogni sottosezione (“Modalità di azione” e “Meccanismi di resistenza”, “Relazione PK/PD” e “Valori limite”). I valori limite stabiliti dall’EUCAST devono essere utilizzati esattamente come prescritto dall’EUCAST e gli elenchi dei patogeni per tutte le formulazioni sono stati limitati ai patogeni importanti per le indicazioni armonizzate. Il CHMP ha adottato la frase seguente per indicare che Augmentin ES (14:1) e SR (16:1) può essere usato per trattare *S. pneumoniae* con sensibilità ridotta alla penicillina nelle indicazioni approvate:

“Questa presentazione di amoxicillina/acido clavulanico è idonea al trattamento di Streptococcus pneumoniae penicillino-resistenti soltanto nelle indicazioni approvate (vedere sezione 4.1).”

Sezione 5.2 – Proprietà farmacocinetiche

Il titolare dell’AIC ha esaminato i dati farmacocinetici per tutte le formulazioni esistenti di Augmentin, raggruppate in funzione dei rispettivi rapporti. I dati costituiscono la base delle sezioni

corrispondenti negli RCP armonizzati proposti. Sono state riassunte anche le proprietà ADME dell'amoxicillina e dell'acido clavulanico, da soli e in associazione. Il CHMP ha approvato la proposta del titolare dell'AIC. In sintesi, il CHMP ha approvato e adottato una formulazione armonizzata da inserire negli RCP armonizzati.

Sezione 5.3 – Dati preclinici di sicurezza

Il CHMP ha preso atto della presentazione e della sintesi dei diversi dati disponibili per questa sezione forniti dal titolare dell'AIC e ha approvato e adottato un testo armonizzato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Le sezioni 1, 2 e 3 devono essere completate a livello nazionale. Analogamente, le sezioni 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 e 6.5 saranno anch'esse completate a livello nazionale. Per la sezione 6.6, "Nessuna precauzione speciale" si richiede per lo smaltimento di materiali in eccedenza.

FOGLIO ILLUSTRATIVO E LEGGIBILITÀ

I foglietti illustrativi sono stati opportunamente adattati in considerazione delle modifiche proposte per gli RCP, se pertinenti per i pazienti. È stata inoltre effettuata una revisione completa sulla qualità delle informazioni sui prodotti e il foglio illustrativo è stato rivisto di conseguenza. È stata valutata e approvata la possibilità di suddividere le compresse di Augmentin SR per facilitarne la deglutizione. È stata effettuata una prova completa ed esauriente di leggibilità del foglio illustrativo e il CHMP ha considerato accettabili le due relazioni fornite sulla prova di leggibilità e le relazioni integrative.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Considerato che:

- scopo della procedura di rinvio era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica condotta in seno al comitato,

il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo figurano nell'allegato III per Augmentin e denominazioni associate (vedere allegato I).

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTE E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Nota: Questo RCP, queste etichette e questi fogli istruzioni corrispondono alla versione approvata con la Decisione della Commissione.

Dopo la Decisione della Commissione l'Autorità Competente degli Stati Membri, in accordo con lo Stato Membro di Riferimento, aggiornerà le informazioni sul prodotto come richiesto. Quindi questo RCP, queste etichette e questi fogli illustrativi possono non necessariamente corrispondere a questa versione

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg/125 mg compresse rivestite con film}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg/125 mg compresse dispersibili}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 125 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale}

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[Completare con i dati nazionali]

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film da 250 mg/125 mg

Compresa rivestita con film.

[Completare con i dati nazionali]

Compresse dispersibili da 250 mg/125 mg

Compresa dispersibile.

[Completare con i dati nazionali]

Polvere per sospensione orale da 125 mg/62,5 mg/5 ml

Polvere per sospensione orale.

[Completare con i dati nazionali]

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)
- Cistite
- Pielonefrite
- Cellulite
- Morsi di animale
- Ascesso dentale grave con cellulite diffusa

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).

250 mg/125 mg compresse rivestite con film, 250 mg/125 mg compresse dispersibili

Per gli adulti ed i bambini di peso ≥ 40 kg questa formulazione di Augmentin fornisce una dose totale giornaliera di 750 mg di amoxicillina/375 mg di acido clavulanico, quando somministrata come raccomandato di seguito. Se si considera necessario aumentare la dose giornaliera di amoxicillina, si raccomanda di identificare un'altra formulazione di Augmentin per evitare la somministrazione di dosi elevate non necessarie di acido clavulanico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

125 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale

Per gli adulti ed i bambini di peso ≥ 40 kg questa formulazione di Augmentin fornisce una dose totale giornaliera di 750 mg di amoxicillina/375 mg di acido clavulanico, quando somministrata come raccomandato di seguito. Per bambini di peso < 40 kg questa formulazione di Augmentin fornisce una dose totale giornaliera di 720 mg di amoxicillina/360 mg di acido clavulanico, quando somministrata come raccomandato di seguito. Se si considera necessario aumentare la dose giornaliera di amoxicillina, si raccomanda di identificare un'altra formulazione di Augmentin per evitare la somministrazione di dosi elevate non necessarie di acido clavulanico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Il trattamento non deve essere proseguito oltre 14 giorni senza un controllo medico

Adulti e bambini di peso ≥ 40 kg

Una compressa da 250 mg/125 mg assunta tre volte al giorno.

Bambini di peso < 40 kg

250 mg/125 mg compresse rivestite con film

Augmentin 250 mg/125 mg compresse rivestite con film non sono raccomandate nei bambini di peso < 40 kg.

250 mg/125 mg compresse dispersibili

Augmentin 250 mg/125 mg compresse dispersibili non sono raccomandate nei bambini di peso < 40 kg.

125 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale

Da 9 mg/4,5 mg/kg/al giorno a 18 mg/9 mg/kg/al giorno assunti in tre dosi suddivise.

L'uso di Augmentin 125 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale non è raccomandato nei pazienti di età inferiore ai 6 anni.

Anziani

Non si considera necessario un aggiustamento del dosaggio.

Insufficienza 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 ≥ 40 kg

| | |
|--------------------|---|
| CrCl: 10-30 ml/min | Una dose da 250 mg/125 mg somministrata due volte al giorno |
| CrCl < 10 ml/min | Una dose da 250 mg/125 mg somministrata una volta al giorno |
| Emodialisi | Due dosi da 250 mg/125 mg ogni 24 ore, più due dosi da 250 mg/125 mg durante la dialisi, da ripetere alla fine della dialisi (in quanto le concentrazioni sieriche sia di amoxicillina che di acido clavulanico sono diminuite) |

Bambini di peso < 40 kg

Nei bambini di peso < 40 kg con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, non è raccomandato l'uso di formulazioni di Augmentin con rapporto amoxicillina : acido clavulanico 2:1, in quanto non sono disponibili aggiustamenti del dosaggio. In tali pazienti, si raccomandano le formulazioni di Augmentin con rapporto amoxicillina – acido clavulanico 4:1.

Insufficienza epatica

Dosare con cautela e controllare 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.

Comprese dispersibili da 250 mg/125 mg

Le compresse dispersibili devono essere sciolte in un pò di acqua prima di assumerle.

Polvere per sospensione orale 125 mg/62,5 mg/5 ml

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.

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 ad altri agenti beta-lattamici.

In pazienti in terapia con penicillina sono state segnalate reazioni di ipersensibilità grave e occasionalmente fatale (reazioni anafilattoidi). 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 amoxicillina-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 (ad esempio *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 molto 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 anti-peristaltici sono controindicati.

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

Raramente è stato segnalato allungamento del tempo di protrombina in pazienti in trattamento 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.

Polvere per sospensione orale 125 mg/62,5 mg/5 ml

Augmentin 125 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale contiene 2,5 mg di aspartame (E951) per ml, una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con fenilchetonuria.

Polvere per sospensione orale 125 mg/62,5 mg/5 ml

Questo medicinale contiene maltodestrina (glucosio). I pazienti con un raro malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere 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.

4.6 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 del 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. Si deve considerare 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 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 (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)

| <u>Classificazione per sistemi e organi</u> | <u>Frequenza</u> |
|--|------------------|
| <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 |
| <u>Patologie gastrointestinali</u> | |
| Comprese rivestite con film da 250 mg/125 mg | |
| Comprese dispersibili da 250 mg/125 mg | |
| 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>125 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale</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 | Rara |
| Sindrome di Stevens-Johnson | Non nota |
| Necrolisi epidermica tossica | Non nota |
| Dermatite esfoliativa bollosa | Non nota |
| Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) ⁹ | 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 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 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

Polvere per sospensione orale 125 mg/62,5 mg/5 ml

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

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.

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, PBP) 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.

Breakpoint

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

| Organismo | Breakpoint di suscettibilità (µg/ml) | | |
|--|--------------------------------------|------------|------------|
| | Suscettibile | Intermedio | Resistente |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ¹ | ≤ 1 | - | > 1 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> ¹ | ≤ 1 | - | > 1 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ² | ≤ 2 | - | > 2 |
| Stafilococchi coagulasi-negativi ² | ≤ 0,25 | | > 0,25 |
| <i>Enterococcus</i> ¹ | ≤ 4 | 8 | > 8 |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵ | ≤ 0,25 | - | > 0,25 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ³ | ≤ 0,5 | 1-2 | > 2 |
| Enterobacteriaceae ^{1,4} | - | - | > 8 |
| Anaerobi Gram-negativi ¹ | ≤ 4 | 8 | > 8 |
| Anaerobi Gram-positivi ¹ | ≤ 4 | 8 | > 8 |
| Breakpoints non correlati alle specie ¹ | ≤ 2 | 4-8 | > 8 |

¹ I valori riportati si riferiscono alle concentrazioni di amoxicillina. Ai fini del test di suscettibilità, la concentrazione dell'acido clavulanico è fissata a 2 mg/l

² I valori riportati sono per le concentrazioni di oxacillina

³ I valori di breakpoints 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 breakpoint della benzilpenicillina

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

| |
|--|
| <u>Specie comunemente suscettibili</u> |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino sensibile) £ <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> e altri streptococchi beta-emolitici <i>Streptococcus viridans</i> gruppo |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Pasteurella multocida</i> |
| <u>Micro-organismi anaerobici</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp. |
| <u>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</u> |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecium</i> § |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> |
| <u>Organismi intrinsecamente resistenti</u> |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <p>§ Suscettibilità intermedia in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza</p> <p>£ Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti all'amoxicillina/acido clavulanico</p> <p>¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> è totalmente suscettibile alle penicilline e può essere trattato con questa formulazione di amoxicillina/acido clavulanico. Gli organismi che non dimostrano alcun grado di riduzione della suscettibilità alle penicilline non dovrebbero essere trattati con questa formulazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)</p> <p>² Ceppi con suscettibilità ridotta sono stati ritrovati in molti paesi dell'EU con una frequenza più alta del 10%</p> |

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'amoxicillina e l'acido clavulanico si dissociano completamente in soluzione acquosa a pH fisiologico. Entrambi i componenti sono rapidamente e ben assorbiti 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 da uno studio, nel quale amoxicillina/acido clavulanico (250 mg/125 mg, compresse tre volte al giorno) è stato somministrato a digiuno a gruppi di volontari sani.

| Media (\pm DS) dei parametri farmacocinetici | | | | | |
|---|--------------|----------------------------|----------------------|---|--------------------|
| Sostanza attivasomministrata | Dose (mg) | C_{max} (μ g/ml) | T_{max} * (ore) | AUC _(0-24h) (μ g.h/ml) | T 1/2 (ore) |
| Amoxicillina | | | | | |
| AMX/CA 250 mg/125 mg | 250 | 3,3 \pm 1,12 | 1,5 (1,0-2,0) | 26,7 \pm 4,56 | 1,36 \pm 0,56 |
| Acido clavulanico | | | | | |
| AMX/CA 250 mg/125 mg | 125 | 1,5 \pm 0,70 | 1,2 (1,0-2,0) | 12,6 \pm 3,25 | 1,01 \pm 0,11 |
| 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% del plasma totale dell'acido clavulanico e il 18% del plasma totale dell'amoxicillina è legato alle proteine. Il volume apparente di distribuzione è di circa 0,3-0,4 l/kg per l'amoxicillina e di circa 0,2 l/kg per l'acido clavulanico.

A seguito di somministrazione endovenosa, sia amoxicillina che acido clavulanico sono state ritrovate nella colecisti, nel tessuto addominale, nella pelle, nel grasso, e nei tessuti muscolari, nei liquidi sinoviale e peritoneale, nella bile e nel pus. Amoxicillina non si distribuisce adeguatamente nel fluido cerebrospinale.

Dagli studi nell'animale non si evidenzia una significativa ritenzione tissutale di farmaco-derivati 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 e bambini più grandi e gli adulti. Per i bambini molto piccoli (inclusi i neonati prematuri) durante la prima settimana di vita l'intervallo di somministrazione non deve superare le due volte al giorno a causa dell'immaturità della funzione 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

[Completare con i dati nazionali]

6.2 Incompatibilità

[Completare con i dati nazionali]

6.3 Periodo di validità

[Completare con i dati nazionali]

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[Completare con i dati nazionali]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

[Completare con i dati nazionali]

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Polvere per sospensione orale 125 mg/62,5 mg/5 ml

Prima dell'uso, verificare che il sigillo sul tappo sia integro. Agitare il flacone per sciogliere la polvere. Aggiungere 91 ml di acqua, capovolgere e 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> |
|---------------------|---|---|
| 125 mg/62,5 mg/5 ml | 91 | 100 |

Agitare bene il flacone prima di assumere ciascuna dose.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Nome e indirizzo

Telefono

Fax

E-mail

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

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

{GG mese AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/125 mg compresse rivestite con film

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/125 mg compresse dispersibili}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 125 mg/31,25 mg polvere per sospensione orale bustine}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg/62,5 mg polvere per sospensione orale bustine}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/125 mg polvere per sospensione orale bustine}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 50 mg/12,5 mg/ml polvere per sospensione orale}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 125 mg/31,25 mg/5 ml polvere per sospensione orale}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale}

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[Completare con i dati nazionali]

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

3. FORMA FARMACEUTICA

500 mg/125 mg compresse rivestite con film

Compresa rivestita con film.

500 mg/125 mg compresse dispersibili

Compresa dispersibile.

[Completare con i dati nazionali]

125 mg/31,25 mg, 250 mg/62,5 mg, 500 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine; 50 mg/12,5 mg/ml, 125 mg/31,25 mg/5 ml, 250 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale

Polvere per sospensione orale.

[Completare con i dati nazionali]

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)
- Otit medi acut
- Esacerbazioni acute di bronchiti croniche (diagnosticate in modo adeguato)
- Polmonite acquisita in comunità
- Cistiti

- Pielonefriti
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli in particolare celluliti, morsi di animale, ascessi dentali gravi 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 gli adulti ed i bambini di peso ≥ 40 kg questa formulazione di Augmentin fornisce una dose totale giornaliera di 1500 mg di amoxicillina/375 mg di acido clavulanico, quando somministrata come raccomandato di seguito. Per bambini di peso < 40 kg questa formulazione di Augmentin fornisce una dose totale giornaliera di 2400 mg di amoxicillina/600 mg di acido clavulanico, quando somministrata come raccomandato di seguito. Se si considera necessario aumentare la dose giornaliera di amoxicillina, si raccomanda di identificare un'altra formulazione 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

Una dose da 500 mg/125 mg tre volte al giorno.

Bambini di peso < 40 kg

Da 20 mg/5 mg/kg/al giorno a 60 mg/15 mg/kg/al giorno assunti in tre dosi suddivise.

Si raccomanda che i bambini siano trattati con Augmentin compresse, sospensione o bustine pediatriche. Bambini di età inferiore ai 6 anni dovrebbero preferibilmente essere trattati con Augmentin sospensione o bustine pediatriche.

Non sono disponibili dati clinici per le formulazioni 4:1 di Augmentin relativi a dosi maggiori di 40 mg/10 mg/per kg al giorno nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

Anziani

Non si considera necessario un aggiustamento del dosaggio.

Insufficienza 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 ≥ 40 kg

| | |
|--------------------|---|
| CrCl: 10-30 ml/min | Una dose da 500 mg/125 mg somministrata due volte al giorno |
| CrCl < 10 ml/min | Una dose da 500 mg/125 mg somministrata una volta al giorno |
| Emodialisi | Una dose da 500 mg/125 mg ogni 24 ore, più una dose da 500 mg/125 mg durante la dialisi, da ripetere 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 | 15 mg/3,75 mg/kg somministrati due volte al giorno (massimo 500 mg/125 mg due volte al giorno). |
| CrCl < 10 ml/min | 15 mg/3,75 mg/kg somministrati in un'unica dose una volta al giorno (massimo 500 mg/125 mg). |
| Emodialisi | 15 mg/3,75 mg/kg al giorno somministrati in un'unica singola dose giornaliera. Prima dell'emodialisi può essere somministrata una dose addizionale di 15 mg/3,75 mg/kg. Allo scopo di ripristinare i livelli di farmaco in circolo, dopo l'emodialisi può essere somministrata un'ulteriore dose di 15 mg/3,75 mg per kg. |

Insufficienza epatica

Dosare con cautela e controllare 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 essere iniziata per via parenterale in accordo con l'RCP della formulazione IV e continuata con una preparazione orale.

Compresse dispersibili da 500 mg/125 mg

Le compresse dispersibili devono essere sciolte in un pò d'acqua prima di assumerle.

Bustine di polvere per sospensione orale da 500 mg/125 mg

Il contenuto di una bustina a dose singola deve essere sciolto in mezzo bicchiere d'acqua prima di essere ingerito.

50 mg/12,5 mg/ml, 125 mg/31,25 mg/5 ml, 250 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale

Agitare la polvere, aggiungere acqua come indicato, capovolgere e agitare.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità attiva 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 ad 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 (reazioni anafilattoidi). 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/acidoclavulanico 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 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 paragrafo 4.2).

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 anti-peristaltici sono controindicati.

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

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

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

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

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

La presenza di acido clavulanico 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 125 mg/31,25 mg polvere per sospensione orale in bustine contiene 3,75 mg di aspartame (E951) per bustina, che è una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con fenilchetonuria.

Augmentin 250 mg/62,5 mg polvere per sospensione orale in bustine contiene 7,5 mg di aspartame (E951) per bustina, che è una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con fenilchetonuria.

Augmentin 500 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine contiene 15 mg di aspartame (E951) per bustina, che è una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con fenilchetonuria.

Augmentin 50 mg/12,5 mg/ml polvere per sospensione orale contiene 2,5 mg di aspartame (E951) per ml, che è una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con fenilchetonuria.

Augmentin 125 mg/31,25 mg/5 ml polvere per sospensione orale contiene 2,5 mg di aspartame (E951) per ml, che è una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con fenilchetonuria.

Augmentin 250 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale contiene 2,5 mg di aspartame (E951) per ml, che è una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con fenilchetonuria.

125 mg/31,25 mg, 250 mg/62,5 mg, 500 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine, 50 mg/12,5 mg/ml, 125 mg/31,25 mg/5 ml, 250 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale contengono maltodestrina (glucosio). Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con malassorbimento raro da glucosio-galattosio.

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.

4.6 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. Si deve considerare 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 i 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 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) | 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 |
| <u>Patologie gastrointestinali</u> | |
| Comprese rivestite con film da 500 mg/125 mg | |

| | |
|---|--------------|
| Comprese dispersibili da 500 mg/125 mg | |
| Bustine di polvere per sospensione orale da 500 mg/125 mg | |
| Diarrea | Molto comune |
| Nausea ³ | Comune |
| Vomito | Comune |
| Cattiva digestione | Non comune |
| Colite associata ad antibiotici ⁴ | Non nota |
| Lingua nera villosa | Non nota |
| 125 mg/31,25 mg 250 mg/62,5 mg bustine di polvere per sospensione orale 50 mg/12,5 mg/ml, 125 mg/31,25 mg/5 ml 250 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale | |
| 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 sottocutaneo</u> ⁷ | |
| Rash cutaneo | Non comune |
| Prurito | Non comune |
| Orticaria | Non comune |
| Eritema multiforme | Rara |
| Sindrome di Stevens-Johnson | Non nota |
| Necrolisi epidermica tossica | Non nota |
| Dermatite esfoliativa bollosa | Non nota |
| Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) ⁹ | 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 Augmentin all'inizio di un pasto. 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. | |

125 mg/31,25 mg e 250 mg/62,5 mg polvere per sospensione orale in bustine
50 mg/12,5 mg/ml, 125 mg/31,25 mg/5 ml, 250 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale

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

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, PBP) 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 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 |

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.

| |
|---|
| <u>Specie comunemente suscettibili</u> |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-sensibile)£ Stafilococco coagulasi-negativo (meticillino-suscettibili) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> e altri streptococchi beta-emolitici <i>Streptococcus viridans</i> gruppo |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> |
| <u>Micro-organismi anaerobici</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp. |
| <u>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</u> |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecium</i> § |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> |
| <u>Organismi intrinsecamente resistenti</u> |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <u>Altri micro-organismi</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psitaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| § Suscettibilità intermedia naturale in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza £ Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti all'amoxicillina/acido |

clavulanico

¹ *Streptococcus pneumoniae* suscettibile alla penicillina non deve essere trattato 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

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, nei quali amoxicillina/acido clavulanico (500 mg/125 mg compresse tre volte al giorno) è stato somministrato a digiuno a gruppi di volontari sani

| Media (\pm DS) dei parametri farmacocinetici | | | | | |
|---|------|-----------------|---------------|------------------------|-----------------|
| Sostanza attiva somministrata | Dose | C_{max} | T_{max} * | AUC _(0-24h) | T 1/2 |
| | (mg) | (μ g/ml) | (ore) | (μ g.h/ml) | (ore) |
| Amoxicillina | | | | | |
| AMX/CA 500 mg/125 mg | 500 | 7,19 \pm 2,26 | 1,5 (1,0-2,5) | 53,5 \pm 8,87 | 1,15 \pm 0,20 |
| Acido clavulanico | | | | | |
| AMX/CA 500 mg/125 mg | 125 | 2,40 \pm 0,83 | 1,5 (1,0-2,0) | 15,72 \pm 3,86 | 0,98 \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 farmacoderivato di entrambi i componenti. L'amoxicillina, come la maggior parte delle penicilline, può essere rilevata nel latte materno. Tracce di acido clavulanico sono state 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'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

[Completare con i dati nazionali]

6.2 Incompatibilità

[Completare con i dati nazionali]

6.3 Periodo di validità

[Completare con i dati nazionali]

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[Completare con i dati nazionali]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

[Completare con i dati nazionali]

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

50 mg/12,5 mg/ml polvere per sospensione orale

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.

| <u>Dosaggio</u> | <u>Volume di acqua da aggiungere per la ricostituzione (ml)</u> | <u>Volume finale di sospensione orale ricostituita (ml)</u> |
|------------------|---|---|
| 50 mg/12,5 mg/ml | 18 | 20 |

Agitare bene il flacone prima di assumere ciascuna dose.

125 mg/31,25 mg/5 ml polvere per sospensione orale

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> |
|----------------------|---|---|
| 125 mg/31,25 mg/5 ml | Fino al livello | 60 |
| | 74 | 80 |
| | 92 | 100 |

Agitare bene il flacone prima di assumere ciascuna dose.

250 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale

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> |
|---------------------|---|---|
| 250 mg/62,5 mg/5 ml | Fino al livello | 60 |
| | 72 | 80 |
| | 90 | 100 |

Agitare bene il flacone prima di assumere ciascuna dose.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome e indirizzo}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

{GG mese AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 875 mg/125 mg compresse rivestite con film}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale bustine}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 400 mg/57 mg polvere per sospensione orale bustine}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 200 mg/28,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale (aroma fragola)}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale (aroma frutti misti)}

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[Completare con i dati nazionali]

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

3. FORMA FARMACEUTICA

875 mg/125 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film.

[Completare con i dati nazionali]

400 mg/57 mg, 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine

200 mg/28,5 mg/5 ml, 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale (aroma fragola e frutti misti)
Polvere per sospensione orale.

[Completare con i dati nazionali]

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 cellulite diffusa
- 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 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:

- 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.

875 mg/125 mg, 400 mg/57 mg polvere per sospensione orale in bustine
Il contenuto di una bustina a dose singola deve essere sciolto in mezzo bicchiere d'acqua prima di ingerirlo.

200 mg/28,5 mg/ml, 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione 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.

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 (reazioni anafilattoidi). 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/acidoclavulanico 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 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 verificato 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.

Augmentin 200 mg/28,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale contiene 2,5 mg di aspartame (E951) per ml, che è una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con fenilchetonuria.

400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale (aroma fragola)
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.

400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale (aroma frutti misti)
Augmentin 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale contiene 2,5 mg di aspartame (E951) per ml, che è una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con fenilchetonuria.

875 mg/125 mg e 400 mg/57 mg polvere per sospensione orale in bustine; 200 mg/28,5 mg/ml e 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale contengono maltodestrina (glucosio). Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con malassorbimento raro da glucosio-galattosio.

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.

4.6 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.

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 | 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 |
| <u>Patologie gastrointestinali</u> | |
| 875 mg/125 mg compresse rivestite con film | |
| 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 | |
| 200 mg/28,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale | |
| 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale | |
| 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 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 |
| <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 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 4.4 400 mg/57 mg polvere per sospensione orale in bustine 200 mg/28,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale 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 | |

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, PBP) 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 |

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.

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

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 farmacoderivato di entrambi i componenti. L'amoxicillina, come la maggior parte delle penicilline, può essere rilevata nel latte materno. Tracce di acido clavulanico possono esser 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 immoificati 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 del 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

[Completare con i dati nazionali]

6.2 Incompatibilità

[Completare con i dati nazionali]

6.3 Periodo di validità

[Completare con i dati nazionali]

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[Completare con i dati nazionali]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

[Completare con i dati nazionali]

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

Polvere per sospensione orale da 200 mg/28,5 mg/5 ml

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> |
|---------------------|---|---|
| 200 mg/28,5 mg/5 ml | 64 | 70 |

Agitare bene il flacone prima di assumere ciascuna dose.

400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale (aroma fragola)

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 | 19 | 20 |
| | 32 | 35 |
| | 64 | 70 |
| | 127 | 140 |

Agitare bene il flacone prima di assumere ciascuna dose.

400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale (aroma frutti misti)

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 | 62 | 70 |
| | 124 | 140 |

Agitare bene il flacone prima di assumere ciascuna dose.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome e indirizzo}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

{GG mese AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

<[Completare con i dati nazionali]>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/62,5 mg compresse rivestite con film}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 1000 mg/125 mg polvere per sospensione orale bustine}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg/31,25 mg polvere per sospensione orale bustine}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/62,5 mg polvere per sospensione orale bustine}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 100 mg/12,5 mg/ml polvere per sospensione orale}

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[Completare con i dati nazionali]

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

3. FORMA FARMACEUTICA

500 mg/62,5 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film

[Completare con i dati nazionali]

1000 mg/125 mg, 250 mg/31,25 mg, 500 mg/62,5 mg polvere per sospensione orale in bustine

100 mg/12,5 mg/ml polvere per sospensione orale

Polvere per sospensione orale.

[Completare con i dati nazionali]

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
- Cistiti
- Pielonefriti
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli in particolare celluliti, morsi di animale, ascessi dentali gravi 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 adulti e bambini di peso ≥ 40 kg questa formulazione di Augmentin fornisce una dose totale giornaliera di 2000 mg di amoxicillina/250 mg di acido clavulanico con dosaggio di due volte al giorno e di 3000 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 1600-3000 mg di amoxicillina/200-400 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): 1000 mg /125 mg tre volte al giorno.
- dose più alta – (in particolare per infezioni della pelle e dei tessuti molli e sinusiti non gravi): 1000 mg/125 mg due volte al giorno.

Bambini di peso < 40 kg

I bambini possono essere trattati con Augmentin compresse, sospensione o bustine pediatriche.

Dose raccomandata:

- da 40 mg/5 mg/kg/al giorno a 80 mg/10 mg/kg/al giorno (non superare 3000 mg/375 mg al giorno) somministrati in tre dosi suddivise, a seconda della gravità dell'infezione.

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 è raccomandato l'uso di formulazioni di Augmentin con un rapporto amoxicillina: acido clavulanico di 8:1 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.

250 mg/31,25 mg, 500 mg/62,5 mg, 1000 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine
Il contenuto di una bustina a dose singola deve essere sciolto in mezzo bicchiere d'acqua prima di essere assunto.

100 mg/12,5 mg/ml polvere per sospensione 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.

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 o alle cefalosporine o altri agenti beta-lattamici (vedere paragrafi 4.3, 4.8).

In pazienti in terapia con penicillina sono state segnalate reazioni di ipersensibilità grave e occasionalmente fatale (reazioni anafilattoidi). Queste reazioni è più probabile che si verifichino in soggetti con anamnesi di ipersensibilità alle penicilline 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 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 iniziale di una febbre, 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, Augmentin deve essere immediatamente sospeso, deve essere consultato un medico e iniziata una appropriata terapia. In questa situazione i farmaci anti-peristaltici sono controindicati.

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

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

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

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

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

La presenza di acido clavulanico 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 1000 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine contiene 30 mg di aspartame (E951) per bustina, che è una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con fenilchetonuria.

Augmentin 250 mg/31,25 mg polvere per sospensione orale in bustine contiene 7,5 mg di aspartame (E951) per bustina, che è una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con fenilchetonuria.

Augmentin 500 mg/62,5 mg polvere per sospensione orale in bustine contiene 15 mg di aspartame (E951) per bustina, che è una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con fenilchetonuria.

Augmentin 100 mg/12,5 mg/ml sospensione contiene 3,2 mg di aspartame (E951) per ml, che è una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con fenilchetonuria.

1000 mg/125 mg, 250 mg/31,25 mg, 500 mg/62,5 mg polvere per sospensione orale in bustine
100 mg/12,5 mg/ml polvere per sospensione orale

Questi medicinali contengono maltodestrina (glucosio). I pazienti con malassorbimento raro da glucosio-galattosio non dovrebbero usare 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 4.5 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.

4.6 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. Si deve considerare 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 (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 |
| <u>Patologie gastrointestinali</u> | |
| Comprese rivestite con film da 500 mg/62,5 mg 1000 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 |
| 250 mg/31,25 mg polvere per sospensione orale in bustine 500 mg/62,5 mg polvere per sospensione orale in bustine 100 mg/12,5 mg/ml polvere per sospensione orale | |
| 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 | Rara |
| Sindrome di Stevens-Johnson | Non nota |
| Necrolisi epidermica tossica | Non nota |
| Dermatite esfoliativa bollosa | Non nota |
| Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) ⁹ | 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 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 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 4.4 250 mg/31,25 mg, 500 mg/62,5 mg, polvere per sospensione orale in bustine 100 mg/12,5 mg/ml polvere per sospensione orale 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 | |

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.

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, PBP) 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 |

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.

| |
|--|
| <u>Specie comunemente suscettibili</u> |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-sensibile) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> e altri streptococchi beta-emolitici <i>Streptococcus viridans</i> gruppo |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> |
| <u>Micro-organismi anaerobici</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp. |
| <u>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</u> |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecium</i> § |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> |
| <u>Organismi intrinsecamente resistenti</u> |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> |

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 uno studio di farmacocinetica, nei quali amoxicillina/acido clavulanico (1000 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine per tre 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} * | $AUC_{(0-\infty)}$ | T 1/2 |
| | (mg) | (μ g/ml) | (ore) | (μ g.h/ml) | (ore) |
| Amoxicillina | | | | | |
| AMX/CA 1000 mg/125 mg | 1000 | 14,4 \pm 3,1 | 1,5 (0,75-2,0) | 38,2 \pm 8,0 | 1,1 \pm 0,2 |
| Acido clavulanico | | | | | |
| AMX/CA 1000 mg/125 mg | 125 | 3,2 \pm 0,85 | 1,0 (0,75-1,0) | 6,3 \pm 1,8 | 0,91 \pm 0,09 |
| 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 o 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 farmacoderivato 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 immoificati 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 Data 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 della 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

[Completare con i dati nazionali]

6.2 Incompatibilità

[Completare con i dati nazionali]

6.3 Periodo di validità

[Completare con i dati nazionali]

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[Completare con i dati nazionali]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

[Completare con i dati nazionali]

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

100 mg/12,5 mg/ml polvere per sospensione orale

Prima dell'uso, verificare che il sigillo sul tappo sia integro. Agitare il flacone per sciogliere la polvere. 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> |
|-------------------|---|---|
| 100 mg/12,5 mg/ml | Fino al livello | 30 |
| | Fino al livello | 60 |
| | Fino al livello | 120 |

Agitare bene il flacone prima di assumere ciascuna dose.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome e indirizzo}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

{GG mese AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

<[Completare con i dati nazionali]>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 600 mg/42,9 mg/5 ml polvere per sospensione orale}

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[Completare con i dati nazionali]

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

[Completare con i dati nazionali].

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Augmentin è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni nei bambini di almeno 3 mesi e di peso inferiore a 40 kg causate o ritenute probabilmente causate da *Streptococcus pneumoniae* penicillino-resistente (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1):

- Otite media acuta
- Polmonite acquisita in comunità

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.

Il trattamento non deve superare 14 giorni senza un controllo medico (vedere paragrafo 4.4 per quanto riguarda la terapia prolungata).

Adulti e bambini di peso \geq 40 kg:

Non vi sono dati clinici per la formulazione di Augmentin sospensione negli adulti e negli adolescenti di peso \geq 40 kg, pertanto non è possibile fornire raccomandazioni posologiche in questa popolazione.

Bambini di peso < 40 kg (età ≥ 3 mesi)

La dose raccomandata di Augmentin sospensione è 90/6,4 mg/kg/al giorno assunti in due dosi suddivise.

Non vi sono dati clinici di Augmentin nei bambini di età inferiore ai 3 mesi.

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 è raccomandato l'uso di Augmentin, 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, 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.

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.

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 betalattamici (vedere paragrafo 4.3 e 4.8).

In pazienti in terapia con penicillina sono state segnalate reazioni di ipersensibilità grave e occasionalmente fatale (reazioni anafilattoidi). Queste reazioni è più probabile che si verifichino in soggetti con anamnesi di ipersensibilità alla penicillina. 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.

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, Augmentin deve essere immediatamente sospeso, deve essere consultato un medico e iniziata una appropriata terapia. In questa situazione i farmaci anti-peristaltici sono controindicati.

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

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

Nei pazienti con 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 polvere per sospensione orale contiene 2,72 mg di aspartame (E951) per ml, una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con fenilchetonuria.

Augmentin polvere per sospensione orale contiene maltodestrina (glucosio). I pazienti con malassorbimento raro da glucosio-galattosio non dovrebbero usare 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.

4.6 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 | 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 immunitario¹¹</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 |
| <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 ⁵ | Non nota |
| <u>Patologie epatobiliari</u> | |
| Aumento delle AST e/o ALT ⁶ | Non comune |
| Epatite ⁷ | Non nota |
| Ittero colestatico ⁷ | Non nota |
| <u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u> ⁸ | |
| Rash cutaneo | Non comune |
| Prurito | Non comune |
| Orticaria | Non comune |
| Eritema multiforme | Rara |
| Sindrome di Stevens-Johnson | Non nota |
| Necrolisi epidermica tossica | Non nota |
| Dermatite esfoliativa bollosa | Non nota |
| Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) ¹⁰ | Non nota |
| <u>Patologie renali e urinarie</u> | |
| Nefrite interstiziale | Non nota |
| Cristalluria ⁹ | 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 Includere la colite pseudomembranosa e la colite emorragica (vedere paragrafo 4.4) ⁵ 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 ⁶ 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. ⁷ Questi eventi sono stati osservati con altre penicilline e cefalosporine (vedere paragrafo 4.4). ⁸ Se compare qualsiasi reazione cutanea di ipersensibilità, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4). ⁹ Vedere paragrafo 4.9 ¹⁰ Vedere paragrafo 4.4 ¹¹ Vedere paragrafi 4.3 e 4.4 | |

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' stato 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, PBP) 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 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 |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁴ | ≤ 0,25 | - | > 0,25 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ³ | ≤ 0,5 | 1-2 | > 2 |

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 la concentrazione di oxacillina
³ I valori di breakpoint nella tabella sono basati sui breakpoints per l'ampicillina
⁴ 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.

| |
|--|
| <u>Specie comunemente suscettibili</u> |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-positivi</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino sensibile)\$ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> e altri streptococchi beta-emolitici |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| <u>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</u> |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u> <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| <u>Organismi intrinsecamente resistenti</u> |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u> <i>Legionella pneumophila</i> |
| <u>Altri micro-organismi</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psitaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| \$ Tutti gli stafilococchi meticillino resistenti sono resistenti a amoxicillina/acido clavulanico ¹ Questa presentazione di amoxicillina/acido clavulanico è adatta al trattamento di <i>Streptococcus pneumoniae</i> che è un microorganismo resistente alla penicillina solo nelle indicazioni approvate (vedere paragrafo 4.1) 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.

La media (\pm DS) dei parametri farmacocinetici per Augmentin somministrato a 45 mg/3,2 mg/kg ogni 12 ore a pazienti pediatrici è riportato di seguito

| Formulazione | C _{max} (μ g/ml) | T _{max} * (ore) | AUC _(0-t) (μ g.h/ml) | T 1/2 (ore) |
|--|-----------------------------------|-----------------------------|---|----------------|
| Augmentin somministrato a 45 mg/kg AMX e 3,2 mg/kg CA ogni 12 ore | Amoxicillina | | | |
| | 15,7 \pm 7,1 | 2,0 (1,0-4,0) | 59,8 \pm 20,0 | 1,4 \pm 0,35 |
| | Acido clavulanico | | | |
| | 1,7 \pm 0,9 | 1,1 (1,0-4,0) | 4,0 \pm 1,9 | 1,1 \pm 0,29 |
| 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 Data 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 del 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

[Completare con i dati nazionali]

6.2 Incompatibilità

[Completare con i dati nazionali]

6.3 Periodo di validità

[Completare con i dati nazionali]

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[Completare con i dati nazionali]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

[Completare con i dati nazionali].

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

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 agitare di nuovo.

| <u>Dosaggio</u> | <u>Volume di acqua da aggiungere per la ricostituzione (ml)</u> | <u>Volume finale di sospensione orale ricostituita (ml)</u> |
|-------------------|---|---|
| 600 mg/42,9 mg/ml | 50 | 50 |
| | 70 | 75 |
| | 90 | 100 |
| | 135 | 150 |

Agitare bene il flacone prima di assumere ciascuna dose.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome e indirizzo}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

{GG mese AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 1000 mg/62,5 mg compresse a rilascio prolungato}

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[Completare con i dati nazionali]

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato.

[Completare con i dati nazionali]

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Augmentin è indicato nel trattamento della polmonite acquisita in comunità negli adulti e adolescenti di età ≥ 16 anni, causata o ritenuta come probabilmente causata dallo *Streptococcus pneumoniae* penicillino-resistente (vedere paragrafo 5.1).

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.

Il trattamento non deve superare 14 giorni senza un controllo medico (vedere paragrafo 4.4 relativamente alla terapia prolungata).

Adulti e adolescenti ≥ 16 anni di età

Dosi raccomandate:

Due compresse due volte al giorno da sette a dieci giorni;

-

Bambini di età < 16 anni

Augmentin non è indicato nei bambini di età < 16 anni.

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 è raccomandato l'uso di Augmentin, 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 Augmentin.

Augmentin compresse ha una linea di frattura per permettere alla compressa di essere rotta in due metà per una facile assunzione. Ciò non intende ridurre la dose di cura: entrambe le metà devono essere prese nello stesso momento. La dose di Augmentin raccomandata è di due compresse due volte al giorno.

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).

Precedenti di 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 ad 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 (reazioni anafilattoidi). 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.

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, Augmentin deve essere immediatamente sospeso, deve essere consultato un medico e iniziata una appropriata terapia. In questa situazione i farmaci anti-peristaltici sono controindicati.

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

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

Non è richiesto un aggiustamento della dose di Augmentin nei pazienti con clearance della creatinina (CrCl) maggiore di 30 ml/min. Augmentin non è raccomandato nei pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min.

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 29,3 mg (1,3 mmol) di sodio per compressa. Da tenere in considerazione per pazienti con dieta iposodica.

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.

4.6 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 |
| <u>Patologie gastrointestinali</u> | |
| Diarrea | Molto comune |

| | |
|---|------------|
| Nausea ³ | Comune |
| Dolore addominale | Comune |
| Vomito | Non 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 ⁴ | 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 | Rara |
| Sindrome di Stevens-Johnson | Non nota |
| Necrolisi epidermica tossica | Non nota |
| Dermatite esfoliativa bollosa | Non nota |
| Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) ⁹ | Non nota |
| <u>Patologie renali e urinarie</u> | |
| Nefrite interstiziale | Non nota |
| Cristalluria ⁸ | Non nota |
| ¹ Vedere paragrafo 4.4 ² Vedere paragrafo 4.4 ³ La nausea è più spesso associata ad alte dosi orali. Se si manifestano reazioni gastrointestinali, è possibile ridurle prendendo Augmentin all'inizio del pasto ⁴ Incluse coliti pseudomembranose e coliti emorragiche (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 manifestano reazioni cutanee 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 | |

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' stato 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, PBP) 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 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 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 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ³ | ≤ 0,5 | 1-2 | > 2 |

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

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.

| |
|---|
| <u>Specie comunemente suscettibili</u> |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-positivi</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino sensibile)\$ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ inclusi penicillina-resistenti |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| <u>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</u> |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u> <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| <u>Organismi intrinsecamente resistenti</u> |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u> <i>Legionella pneumophila</i> |
| <u>Altri micro-organismi</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psitaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| \$ Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti ad amoxicillina/acido clavulanico ¹ Questa presentazione di amoxicillina/acido clavulanico è adatta al trattamento di <i>Streptococcus pneumoniae</i> che è un microorganismo resistente alla penicillina solo nelle indicazioni approvate (vedere paragrafo 4.1) 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 ottenuti per amoxicillina e acido clavulanico in seguito alla somministrazione di Augmentin (2 x 1000 mg/62,5 mg dose singola) ad adulti sani all'inizio del pasto.

| Media (\pm DS) dei parametri farmacocinetici | | | | | | |
|---|-----------|--------------------------------|------------------|-------------------|------------------------------------|-----------------|
| Farmaco somministrato | Dose (mg) | $T > MIC^{\wedge}$ ore (%) | C_{max} (mg/l) | T_{max}^* (ore) | $AUC_{(0-\infty)}$ (μ g.h/ml) | T 1/2 (ore) |
| Amoxicillina | | | | | | |
| Augmentin 1000/62,5 mg x 2 | 2000 | 5,9 \pm 1,2 (49 \pm 10) | 17,0 \pm 4 | 1,50 (1,0-6,0) | 71,6 \pm 16,5 | 1,27 \pm 0,2 |
| Acido clavulanico | | | | | | |
| Augmentin 1000/62,5 mg x 2 | 125 | ND | 2,05 \pm 0,8 | 1,03 (0,75-3,0) | 5,29 \pm 1,55 | 1,03 \pm 0,17 |
| ND – Non determinato | | | | | | |
| * Media (range) | | | | | | |
| \wedge per un MIC di 4 mg/l | | | | | | |

Augment formulazione a rilascio prolungato ha un unico profilo PK/PD. Il $T > MIC$ ottenuto con Augmentin non può essere raggiunto con la stessa dose di compressa a rilascio immediato.

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 farmacoderivato di entrambi i componenti. L'amoxicillina, come la maggior parte delle penicilline, può essere rilevata nel latte materno.

Tracce di acido clavulanico possono essere rilevate nel latte materno (vedere paragrafo 4.6).

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

L'amoxicillina/acido clavulanico ha un'emivita media di eliminazione di circa un'ora ed una clearance totale media di circa 25 l/ora in soggetti sani. 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 esser 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.

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 Data 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 della 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

[Completare con i dati nazionali]

6.2 Incompatibilità

[Completare con i dati nazionali]

6.3 Periodo di validità

[Completare con i dati nazionali]

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[Completare con i dati nazionali]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

[Completare con i dati nazionali]

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome e indirizzo}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

{GG mese AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

<[Completare con i dati nazionali]>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/100 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione.}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 1000 mg/200 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione.}

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[Completare con i dati nazionali]

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

3. FORMA FARMACEUTICA

500 mg/100 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Polvere per soluzione per iniezione o infusione.

[Completare con i dati nazionali]

1000 mg/200 mg polvere per soluzione per iniezione o infusione

Polvere per soluzione per iniezione o infusione.

[Completare con i dati nazionali]

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, ascesso dentale gravi con cellulite diffusa
- 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

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 infusione ed iniettabile 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 ≥ 40 kg

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

| | |
|---------------------------|---|
| Per profilassi chirurgica | 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 alternativa all'endovenosa). 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. Chiari segnali clinici di infezione durante l'operazione richiederanno normale corso di terapia endovena o orale post-operatoria. |
|---------------------------|---|

Bambini di peso < 40 kg

Dosi raccomandate:

- *Bambini di età ≥ 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.

Insufficienza 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 ≥ 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 dose da 500 mg/100 mg alla fine della dialisi (in quanto le concentrazioni sieriche sia di amoxicillina che di acido clavulanico sono diminuite). |

Bambini di peso < 40 kg

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

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 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 dovrebbe 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.

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 (reazioni anafilattoidi). Queste reazioni è più probabile che si verifichino in soggetti con anamnesi di ipersensibilità alle penicilline 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. Non essendo disponibili dati per $T > MIC$ e i dati per confrontare la presentazione orale sono borderline, questa presentazione (senza aggiunta di amoxicillina) può non essere adatta per il trattamento delle *S. pneumoniae* penicillino-resistenti.

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

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

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

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

La comparsa di un'eritema generalizzato con pustole causato da febbre durante la fase iniziale del trattamento, può essere un sintomo di pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) (vedere paragrafo 4.8). Questa reazione richiede una sospensione di 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 sospeso, deve essere consultato un medico e iniziata una appropriata terapia. In questa situazione i farmaci anti-peristaltici sono controindicati.

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

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

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

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

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

La presenza di acido clavulanico 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.

500 mg/100 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Questo medicinale contiene 31,4 mg (1,4 mmol) di sodio per flaconcino. Da prendere in considerazione per pazienti con una dieta iposodica.

500 mg/100 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Questo medicinale contiene 19,6 mg (0,5 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.

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

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

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

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.

4.6 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 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 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 |
| Convulsioni ² | Non nota |
| <u>Patologie vascolari</u> | |
| Tromboflebiti ³ | Rara |
| <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 | Rara |
| Sindrome di Stevens-Johnson | Non nota |
| Necrolisi epidermica tossica | Non nota |
| Dermatite esfoliativa bollosa | Non nota |
| Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) ⁹ | 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 Incluse la colite pseudomembranosa e la colite emorragica (vedere paragrafo 4.4) ⁵ Un aumento moderato della AST e/o della ALT è stato osservato nei pazienti trattati con antibiotici della classe dei beta-lattamici, ma il significato di queste osservazioni non è noto. ⁶ Questi eventi sono stati osservati con altre penicilline e cefalosporine (vedere paragrafo 4.4) ⁷ Se si manifesta una qualsiasi reazione cutanea di ipersensibilità il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4) ⁸ Vedere paragrafo 4.9 ⁹ Vedere paragrafo 4.4 ¹⁰ Vedere paragrafi 4.3 e 4.4 | |

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. 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 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

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 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 sensibile)£

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 meticillini-resistenti sono resistenti all'amoxicillina/acido clavulanico

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Di seguito sono presentati i risultati di farmacocinetica di studi, nei quali amoxicillina/acido clavulanico è stato somministrato a gruppi di volontari sani 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).

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 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.

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 Data 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 della 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

[Completare con i dati nazionali]

6.2 Incompatibilità

[Completare con i dati nazionali]

6.3 Periodo di validità

[Completare con i dati nazionali]

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[Completare con i dati nazionali]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

[Completare con i dati nazionali]

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

500 mg/100 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Il normale solvente è Acqua per Preparazione Iniettabile Ph.Eur.. Augmentin 500 mg/100 mg deve essere sciolto in 10 ml di solvente. Questo produce approssimativamente 10,5 ml di soluzione per singola dose. Durante la ricostituzione può svilupparsi una colorazione rosata transitoria. Le soluzioni ricostituite sono normalmente incolori o di un colore paglierino.

Augmentin deve essere somministrato entro 20 minuti dalla ricostituzione.

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

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. Le soluzioni ricostituite sono normalmente incolori o di un colore paglierino.

Augmentin deve essere somministrato entro 20 minuti dalla ricostituzione.

Preparazione di soluzioni per infusione endovenosa

Augmentin flaconcini non è indicato per uso multi-dose.

500 mg/100 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Augmentin deve essere ricostituito come precedentemente descritto per l'iniezione. La soluzione ricostituita deve essere immediatamente aggiunta a 50 ml di liquido di infusione usando una minibag o una buretta in linea.

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

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

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome e indirizzo}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

{GG mese AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg/25 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione.}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/50 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione.}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 1000 mg/100 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione.}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 2000 mg/200 mg polvere per soluzione per infusione.}

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[Completare con i dati nazionali]

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

3. FORMA FARMACEUTICA

250 mg/25 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Polvere per soluzione iniettabile o per infusione.

[Completare con i dati nazionali]

500 mg/50 mg, 1000 mg/100 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Polvere per soluzione iniettabile o per infusione.

[Completare con i dati nazionali]

2000 mg/200 mg polvere per soluzione per infusione

Polvere per soluzione per infusione.

[Completare con i dati nazionali]

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
- Cistiti
- Pielonefriti
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli in particolare celluliti, 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
- Cavità pelviche
- Testa e collo
- Interventi del tratto biliare

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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 ed iniezione 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 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.

| | |
|-----------------------|--|
| Profilassi chirurgica | <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.

Insufficienza 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.

250 mg/25 mg, 500 mg/50 mg, 1000 mg/100 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
 Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, non è raccomandato l'uso di Augmentin con rapporto amoxicillina – acido clavulanico di 10:1, in quanto non sono disponibili aggiustamenti del dosaggio. In tali pazienti si raccomandano le formulazioni di Augmentin con rapporto amoxicillina – acido clavulanico di 5:1.

2000 mg/200 mg polvere per soluzione per infusione
 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.

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 endovenoso

250 mg/25 mg, 500 mg/50 mg, 1000 mg/100 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
 Augmentin può 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 dovrebbe 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.

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

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 penicilline sono state segnalate reazioni di ipersensibilità grave e occasionalmente fatale (reazioni anafilattoidi). 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 8 ore

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

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

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

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

La comparsa di un eritema generalizzato con pustole causato da febbre durante la fase iniziale del trattamento, può essere un sintomo di pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) (vedere

paragrafo 4.8). Questa reazione richiede una sospensione di Augmentin ed è controindicata qualsiasi successiva somministrazione di amoxicillina.

Amoxicillina/acido clavulanico deve essere utilizzato con cautela in pazienti con segni di insufficienza 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 accaduti 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 sospeso, deve essere consultato un medico e iniziata una appropriata terapia. In questa situazione i farmaci anti-peristaltici sono controindicati.

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

Raramente è stato segnalato allungamento del tempo di protrombina in pazienti in trattamento con amoxicillina/acidoclavulanico. 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.

250 mg/25 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Questo medicinale contiene 15,7 mg (0,7 mmol) di sodio per flaconcino. Da prendere in considerazione per pazienti con una dieta iposodica.

250 mg/25 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Questo medicinale contiene 4,9 mg (0,1 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.

500 mg/50 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Questo medicinale contiene 31,5 mg (1,4 mmol) di sodio per flaconcino o flacone. Da prendere in considerazione per pazienti con una dieta iposodica.

500 mg/50 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Questo medicinale contiene 9,8 mg (0,3 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.

1000 mg/100 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

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

1000 mg/100 mg polvere per soluzione iniettabile o per o infusione

Questo medicinale contiene 19,6 mg (0,5 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.

2000 mg/200 mg polvere per soluzione per infusione

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.

2000 mg/200 mg polvere per soluzione per infusione

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.

4.6 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 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) | 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 immunitario</u> ¹⁰ | |
| 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 |
| <u>Patologie vascolari</u> | |
| Tromboflebiti ³ | Rara |
| <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 | Rara |
| Sindrome di Stevens-Johnson | Non nota |
| Necrolisi epidermica tossica | Non nota |
| Dermatite esfoliativa bollosa | Non nota |
| Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) ⁹ | 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 Incluse la colite pseudomembranosa e la colite emorragica (vedere paragrafo 4.4) ⁵ Un aumento moderato della AST e/o della ALT è stato osservato nei pazienti trattati con antibiotici della classe dei beta-lattamici, ma il significato di queste osservazioni non è noto. ⁶ Questi eventi sono stati osservati con altre penicilline e cefalosporine (vedere paragrafo 4.4) ⁷ Se 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

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' stato 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, PBP) 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 PK/PD

Il tempo al di sopra la 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 |

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 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.

| <u>Specie comunemente suscettibili</u> |
|--|
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-positivi</u> |
| <i>Enterococcus faecalis</i> |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino sensibile)£ |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> e altri streptococchi beta-emolitici |
| <i>Streptococcus viridans</i> gruppo |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u> |
| <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> |

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Di seguito sono presentati i risultati di farmacocinetica di studi, nei quali amoxicillina/acido clavulanico 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 farmacoderivato di entrambi i componenti. L'amoxicillina, come la maggior parte delle penicilline, può essere rilevata nel latte materno. Tracce di acido clavulanico possono essere rilevate nel latte materno (vedere paragrafo 4.6).

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

L'amoxicillina/acido clavulanico ha un'emivita media di eliminazione di circa un'ora ed una clearance totale media di circa 25 l/ora in soggetti sani. 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'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.

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 Data 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 del 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

[Completare con i dati nazionali]

6.2 Incompatibilità

[Completare con i dati nazionali]

6.3 Periodo di validità

[Completare con i dati nazionali]

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[Completare con i dati nazionali]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

[Completare con i dati nazionali]

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

250 mg/25 mg polvere per soluzione per iniettabile o per infusione

Il normale solvente è Acqua per Preparazione Iniettabile Ph.Eur.. Augmentin 250 mg/25 mg deve essere sciolto in 5 ml di solvente. Questo produce approssimativamente 5,2 ml di soluzione per singola dose. Durante la ricostituzione può svilupparsi una colorazione rosata transitoria. Le soluzioni ricostituite sono normalmente incolori o di un colore paglierino.

Augmentin deve essere somministrato entro 20 minuti dalla ricostituzione.

500 mg/50 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Il normale solvente è Acqua per Preparazione Iniettabile Ph.Eur.. Augmentin 500 mg/50 mg deve essere sciolto in 10 ml di solvente. Questo produce approssimativamente 10,5 ml di soluzione per singola dose. Durante la ricostituzione può svilupparsi una colorazione rosata transitoria. Le soluzioni ricostituite sono normalmente incolori o di un colore paglierino.

Augmentin deve essere somministrato entro 20 minuti dalla ricostituzione.

1000 mg/100 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Il normale solvente è Acqua per Preparazione Iniettabile Ph.Eur.. Augmentin 1000 mg/100 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. Le soluzioni ricostituite sono normalmente incolori o di un colore paglierino.

Augmentin deve essere somministrato entro 20 minuti dalla ricostituzione.

2000 mg/200 mg polvere per soluzione per infusione

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

Preparazione di soluzioni per infusione endovenosa

250 mg/25 mg, 500 mg/50 mg, 1000 mg/100 mg polvere per soluzione iniettabile o per o infusione

Augmentin deve essere ricostituito come descritto sopra per l'iniezione. Alla soluzione ricostituita deve essere aggiunto senza ritardare 50 ml di fluido per infusione utilizzando una minisacca o una buretta.

2000 mg/200 mg polvere per soluzione per infusione

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

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome e indirizzo}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

{GG mese AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

ETICHETTE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg/125 mg compresse rivestite con film

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER FORMATO DI ALVEOLI ESSICCATI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg/125 mg compresse film-rivestite
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
Amoxicillina/acido clavulanico

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg/125 mg compresse rivestite con film

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegati I) 250 mg/125 mg compresse dispersibili
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegati I) 250 mg/125 mg compresse dispersibili
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
Amoxicillina/acido clavulanico

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/125 mg compresse rivestite con film

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER FORMATO DI ALVEOLI ESSICCATI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/125 mg compresse rivestite con film

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/125 mg compresse rivestite con film

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/125 mg compresse dispersibili
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/125 mg compresse dispersibili
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
Amoxicillina/acido clavulanico

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/62,5 mg compresse rivestite con film

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/62,5 mg compresse rivestite con film

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 875 mg/125 mg compresse rivestite con film

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER FORMATO DI ALVEOLI ESSICCATI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 875 mg/125 mg compresse rivestite con film

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 875 mg/125 mg compresse rivestite con film

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 1000/62,5 mg compresse a rilascio prolungato
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 1000/62,5 mg compresse a rilascio prolungato

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 125 mg/31,25 mg polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 125 mg/31,25 mg polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg/62,5 mg polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg/62,5 mg polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 400 mg/57 mg polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 400 mg/57 mg polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/125 mg polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegati I) 500 mg/125 mg polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg/31,25 mg polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg/31,25 mg polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/62,5 mg polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/62,5 mg polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 1000 mg/125 mg polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 1000 mg/125 mg polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 50 mg/12,5 mg/ml polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Agitare energicamente il flacone prima di ogni somministrazione

Prima dell'uso controllare che il sigillo del tappo sia intatto

Aggiungere 18 ml di acqua

Capovolgere ed agitare bene

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegati I) 50 mg/12,5 mg/ml polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Agitare energicamente il flacone prima di ogni somministrazione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 100 mg/12,5 mg/ml polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Agitare energicamente il flacone prima di ogni somministrazione

Prima dell'uso controllare che il sigillo del tappo sia intatto

Effettuare 2 aggiunte di acqua fino a raggiungere il segno di livello sul flacone

Capovolgere ed agitare bene

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 100 mg/12,5 mg/ml polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Agitare energicamente il flacone prima di ogni somministrazione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 125 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Agitare energicamente il flacone prima dell'uso

Prima dell'uso controllare che il sigillo del tappo sia intatto
Aggiungere 91 ml di acqua
Capovolgere ed agitare bene

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 125 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Agitare energicamente il flacone prima di ogni somministrazione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

[Completare con i dati nazionali]

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 125 mg/31,25 mg/5 ml polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Agitare energicamente il flacone prima dell'uso

Prima dell'uso controllare che il sigillo del tappo sia intatto

Effettuare 2 aggiunte di acqua fino a raggiungere il segno di livello sul flacone (60 ml)

Aggiungere 74 ml di acqua (oppure effettuare 2 aggiunte di acqua fino a raggiungere il segno di livello sul flacone) (80 ml)

Aggiungere 92 ml di acqua (oppure effettuare 2 aggiunte di acqua fino a raggiungere il segno di livello sul flacone) (100 ml)

Capovolgere ed agitare bene

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 125 mg/31,5 mg/ml polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Agitare energicamente il flacone prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 200 mg/28,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Agitare energicamente il flacone prima dell'uso

Prima dell'uso controllare che il sigillo del tappo sia intatto

Aggiungere 64 ml di acqua (oppure effettuare 2 aggiunte di acqua fino a raggiungere il segno di livello sul flacone)

Capovolgere ed agitare bene

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 200 mg/28,5 mg/ml polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Agitare energicamente il flacone prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 200 mg/28,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Agitare energicamente il flacone prima dell'uso

Prima dell'uso controllare che il sigillo del tappo sia intatto

Effettuare 2 aggiunte di acqua fino a raggiungere il segno di livello sul flacone (60 ml)

Aggiungere 72 ml di acqua (oppure effettuare 2 aggiunte di acqua fino a raggiungere il segno di livello sul flacone (80 ml)

Aggiungere 90 ml di acqua (oppure effettuare 2 aggiunte di acqua fino a raggiungere il segno di livello sul flacone (100 ml)

Capovolgere ed agitare bene

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg/62,5 mg/ml polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Agitare energicamente il flacone prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale (aroma fragola)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Agitare energicamente il flacone prima dell'uso

Prima dell'uso controllare che il sigillo del tappo sia intatto

Aggiungere 19 ml di acqua (oppure effettuare 2 aggiunte di acqua fino a raggiungere il segno di livello sul flacone (20 ml)

Aggiungere 32 ml di acqua (oppure effettuare 2 aggiunte di acqua fino a raggiungere il segno di livello sul flacone (35 ml)

Aggiungere 64 ml di acqua (oppure effettuare 2 aggiunte di acqua fino a raggiungere il segno di livello sul flacone (70 ml)

Aggiungere 127 ml di acqua (oppure effettuare 2 aggiunte di acqua fino a raggiungere il segno di livello sul flacone (140 ml)

Capovolgere ed agitare bene

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale (aroma fragola)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Agitare energicamente il flacone prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale (aroma frutti misti)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Agitare energicamente il flacone prima dell'uso

Prima dell'uso controllare che il sigillo del tappo sia intatto

Aggiungere 62 ml di acqua (oppure effettuare 2 aggiunte di acqua fino a raggiungere il segno di livello sul flacone (70 ml)

Aggiungere 124 ml di acqua (oppure effettuare 2 aggiunte di acqua fino a raggiungere il segno di livello sul flacone (140 ml)

Capovolgere ed agitare bene

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale (aroma frutti misti)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Agitare energicamente il flacone prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 600 mg/42,9 mg/5 ml polvere per sospensione orale

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Agitare energicamente il flacone prima dell'uso

Prima dell'uso controllare che il sigillo del tappo sia intatto

Aggiungere 50 ml di acqua (oppure effettuare 2 aggiunte di acqua fino a raggiungere il segno di livello sul flacone (50 ml)

Aggiungere 70 ml di acqua (oppure effettuare 2 aggiunte di acqua fino a raggiungere il segno di livello sul flacone (75 ml)

Aggiungere 90 ml di acqua (oppure effettuare 2 aggiunte di acqua fino a raggiungere il segno di livello sul flacone (100 ml)

Aggiungere 135 ml di acqua (oppure effettuare 2 aggiunte di acqua fino a raggiungere il segno di livello sul flacone (150 ml)

Capovolgere ed agitare bene

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 600 mg/42,9 mg/5 ml polvere per sospensione orale (aroma fragola)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Agitare energicamente il flacone prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg/25 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg/25 mg polvere per soluzione
iniettabile o per infusione
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
Amoxicillina/acido clavulanico
Per uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegati I) 500 mg/50 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA FIALA O ETICHETTA FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/50 mg polvere per soluzione
iniettabile o per infusione
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
Amoxicillina/acido clavulanico
Per uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/100 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA FIALA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/100 mg polvere per soluzione
iniettabile o per infusione
Amoxicillina/acido clavulanico
Per uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 1000 mg/100 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 1000 mg/100 mg polvere per soluzione
iniettabile o per infusione

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

Per uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 1000 mg/200 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA FIALA O FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 1000 mg/200 mg polvere per soluzione
iniettabile o per o infusione

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

Per uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 2000 mg/200 mg polvere per soluzione per infusione

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM AAAA}

9. CONDIZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA FIALA O FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 2000 mg/200 mg polvere per soluzione per infusione

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

Per uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

6. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg/125 mg compresse rivestite con film}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/125 mg compresse rivestite con film}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 875 mg/125 mg compresse rivestite con film}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/62,5 mg compresse rivestite con film}

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente (o per il suo figlio). Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale può essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Augmentin e a che cosa serve
2. Prima di prendere Augmentin
3. Come prendere Augmentin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Augmentin
6. Altre informazioni

1. CHE COS'E' AUGMENTIN E A CHE COSA SERVE

Augmentin è un antibiotico che funziona uccidendo i batteri che causano infezioni. Contiene due diversi medicinali chiamati amoxicillina e acido clavulanico. L'amoxicillina appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati "penicilline" la cui attività può a volte essere bloccata (vengono resi inattivi). L'altro componente attivo (acido clavulanico) impedisce che questo avvenga.

Augmentin è utilizzato negli adulti e nei bambini per trattare le seguenti infezioni:

250 mg/125 mg compresse rivestite con film

- infezioni dei seni nasali
- infezioni del tratto urinario
- infezioni della pelle
- infezioni dentali

500 mg/125 mg, 875 mg/125 mg, 500 mg/62,5 mg compresse rivestite con film

- infezioni dell'orecchio e dei seni nasali
- infezioni del tratto respiratorio
- infezioni del tratto urinario

- infezioni della pelle e dei tessuti molli comprese infezioni dentali
- infezione delle ossa e delle articolazioni

2. PRIMA DI PRENDERE AUGMENTIN

Non prenda Augmentin:

- se è allergico (ipersensibile) ad amoxicillina, acido clavulanico, penicillina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Augmentin (elencati nel paragrafo 6)
- se ha avuto una reazione allergica grave (ipersensibilità) a qualsiasi altro antibiotico. Questo può includere una eruzione cutanea o un gonfiore del viso o del collo
- se ha avuto problemi al fegato o ittero (colorazione gialla della pelle) quando ha preso un antibiotico.

→ **Non prenda Augmentin se uno di questi casi la riguarda.** Se ha dubbi, parli con il medico o il farmacista prima di prendere Augmentin.

Faccia particolare attenzione con Augmentin

Parli con il medico o il farmacista prima di prendere questo medicinale se lei:

- ha la mononucleosi infettiva
- è stato in trattamento per problemi al fegato o ai reni
- non urina in modo regolare.

Se lei non è sicuro che uno dei casi sopra descritti la riguarda, ne parli al medico o al farmacista prima di prendere Augmentin.

In alcuni casi, il medico può fare un'indagine per valutare il tipo di batterio che ha causato la sua infezione.

Sulla base dei risultati, le può prescrivere un dosaggio diverso di Augmentin o un medicinale diverso.

Condizioni a cui lei deve prestare attenzione

Augmentin può portare al peggioramento di alcune condizioni esistenti, o causare effetti indesiderati gravi. Questi possono includere reazioni allergiche, convulsioni e infiammazioni dell'intestino. Lei deve prestare attenzione ad alcuni sintomi durante l'assunzione di Augmentin, al fine di ridurre qualsiasi rischio. Vedere "*Condizioni a cui lei deve prestare attenzione*" al **Paragrafo 4**.

Esami del sangue e delle urine

Se lei sta per effettuare gli esami del sangue (come per esempio controlli relativi ai globuli rossi o esami di funzionalità del fegato) o esami delle urine (per il glucosio), informi il medico o l'infermiere che sta prendendo Augmentin. Questo perché Augmentin può influenzare i risultati di questo tipo di esami.

Assunzione con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se lei sta usando o ha di recente usato qualsiasi altro medicinale, compresi quelli acquistabili senza prescrizione medica e prodotti erboristici.

Se sta prendendo allopurinolo (usato per la gotta) con Augmentin, è molto probabile che lei possa avere una reazione allergica della pelle.

Se sta prendendo probenecid (usato per la gotta), il medico può decidere di modificare la sua dose di Augmentin.

Se assieme ad Augmentin sta assumendo medicinali (come il warfarin) che aiutano a impedire la formazione di coaguli nel sangue, allora può essere necessario effettuare esami del sangue aggiuntivi. Augmentin può influenzare il modo come il metotrexato (un medicinale usato per il trattamento di tumori o di malattie reumatiche) agisce.

Gravidanza e allattamento

Se lei è in gravidanza, se pensa di esserlo o sta allattando, informi il medico o il farmacista. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Augmentin può avere degli effetti indesiderati ed i sintomi possono renderla inadatta a guidare veicoli.

Non guidi veicoli o utilizzi macchinari a meno che non si senta meglio.

3. COME PRENDERE AUGMENTIN

Prenda sempre Augmentin seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Adulti e bambini di peso pari o superiore a 40 kg

250 mg/125 mg compresse rivestite con film

La dose usuale è:

- 1 compressa tre volte al giorno

500 mg/125 mg compresse rivestite con film

La dose usuale è:

- 1 compressa tre volte al giorno

875 mg/125 mg compresse rivestite con film

- Dose usuale – 1 compressa due volte al giorno
- Dose più alta – 1 compressa tre volte al giorno

500 mg/62,5 mg compresse rivestite con film

- Dose usuale – 2 compresse tre volte al giorno
- Dose più bassa – 2 compresse due volte al giorno

Bambini di peso inferiore a 40 kg

I bambini di 6 anni di età o meno dovrebbero preferibilmente essere trattati con Augmentin sospensione orale o bustine.

250 mg/125 mg compresse rivestite con film

Augmentin compresse non è raccomandato.

500 mg/125 mg compresse rivestite con film

Chieda al medico o farmacista per avere un consiglio sulla somministrazione di Augmentin compresse a bambini di peso inferiore a 40 kg.

875 mg/125 mg compresse rivestite con film

Chieda al medico o farmacista per avere un consiglio sulla somministrazione di Augmentin compresse a bambini di peso inferiore a 40 kg.

500 mg/62,5 mg compresse rivestite con film

Chieda al medico o farmacista per avere un consiglio sulla somministrazione di Augmentin compresse a bambini di peso inferiore a 40 kg.

Pazienti con problemi ai reni e al fegato

- Se lei ha problemi ai reni, la dose potrebbe essere modificata. Il medico potrebbe scegliere un dosaggio diverso o un diverso medicinale.
- Se lei ha problemi al fegato, potrebbero esserle richiesti esami del sangue più frequenti per controllare come funziona il suo fegato.

Come prendere Augmentin

- Inghiunga la compressa intera con un bicchiere d'acqua all'inizio di un pasto o subito prima.
- Distanzi le dosi in modo regolare durante il giorno, almeno a distanza di 4 ore. Non prenda 2 dosi in 1 ora.
- Non prenda Augmentin per più di 2 settimane. Se lei continua a non stare bene deve tornare dal medico.

Se prende più Augmentin di quanto deve

Se lei prende troppo Augmentin, i segni possono includere alterazioni dello stomaco (nausea, vomito o diarrea) o convulsioni. Ne parli al medico non appena possibile. Porti la confezione del medicinale o il flacone per mostrarlo al medico.

Se dimentica di prendere Augmentin

Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena lo ricorda. Non deve prendere la dose successiva troppo presto, ma deve aspettare circa 4 ore prima di prendere la dose successiva.

Se interrompe il trattamento con Augmentin

Continui a prendere Augmentin fino a che il trattamento non sia finito, anche se si sente meglio. Lei ha bisogno di ogni dose per aiutarla a combattere l'infezione. Se alcuni batteri sopravvivono, possono causare il ritorno dell'infezione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Augmentin può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Condizioni a cui lei deve prestare attenzione

Reazioni allergiche:

- eruzioni cutanee
- infiammazione dei vasi sanguigni (*vasculiti*) che possono essere visibili come macchie rosse o violacee sulla pelle, ma che possono interessare altre parti del corpo
- febbre, dolore alle articolazioni, gonfiore delle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine
- gonfiore, a volte del viso o della bocca (*angioedema*), che causa difficoltà nel respirare
- collasso.

➔ **Contatti immediatamente il medico** se lei presenta uno di questi sintomi. **Smetta di prendere Augmentin.**

Infiammazione intestinale

Infiammazione intestinale, che causa diarrea acquosa generalmente con sangue e muco, dolore di stomaco e/o febbre.

➔ Se lei presenta questi sintomi, **contatti il prima possibile il medico** per un consiglio.

Effetti indesiderati molto comuni

Possono interessare più di 1 su 10 persone

- diarrea (negli adulti).

Effetti indesiderati comuni

Possono interessare fino a 1 su 10 persone

- mughetto (*candida* – un'infezione da funghi della vagina, bocca o pieghe della pelle)
- nausea, specialmente quando si assumono alte dosi: se ne soffre, prenda Augmentin prima del cibo
- vomito
- diarrea (nei bambini).

Effetti indesiderati non comuni

Possono interessare fino a 1 su 100 persone

- eruzioni cutanee, prurito
- eruzione cutanea in rilievo, con prurito (*orticaria*)
- cattiva digestione
- capogiri
- mal di testa.

Effetti indesiderati non comuni possono essere visibili dagli esami del sangue:

- aumento di alcune proteine (*enzimi*) prodotte dal fegato.

Effetti indesiderati rari

Possono interessare fino a 1 su 1.000 persone

- eruzioni cutanee, che possono presentarsi come vescicole e sembrare piccoli bersagli (macchia scura centrale circondata da un'area più pallida, con un anello scuro intorno al bordo – *eritema multiforme*)
- ➔ se lei nota uno di questi sintomi contatti il medico urgentemente

Effetti indesiderati rari possono essere visibili dagli esami del sangue:

- basso numero delle cellule coinvolte nella coagulazione del sangue
- basso numero di globuli bianchi

Altri effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati si presentano in un numero molto limitato di persone, ma la loro esatta frequenza non è nota.

- Reazioni allergiche (vedere sopra)
- Infiammazione intestinale (vedere sopra)
- Gravi reazioni della pelle:
 - una diffusa eruzione cutanea con vescicole e distacco della pelle, particolarmente intorno a bocca, naso, occhi e genitali (*sindrome di Stevens-Johnson*), e una forma più grave, che causa un esteso distacco della pelle (più del 30% della superficie del corpo – *necrolisi epidermica tossica*)
 - diffusa eruzione cutanea rossa con piccole vescicole contenenti pus (*dermatite bollosa esfoliativa*)
 - una eruzione cutanea, rossa, con croste e rigonfiamenti sotto la pelle e vescicole (*esantema pustoloso*).

➔ **Se lei presenta uno di questi sintomi contatti il medico immediatamente.**

- infiammazione del fegato (*epatite*)
- ittero, causato dall'aumento nel sangue di bilirubina (una sostanza prodotta nel fegato) che può far apparire di colore giallo la pelle e il bianco degli occhi
- infiammazione dei tubuli dei reni
- il sangue impiega più tempo a coagulare

- iperattività
- convulsioni (nelle persone che assumono alte dosi di Augmentin o che hanno problemi ai reni)
- lingua nera che appare coperta di peli
- macchie sui denti (nei bambini), generalmente rimosse dallo spazzolamento.

Effetti indesiderati che possono essere visibili dagli esami del sangue o delle urine:

- grave riduzione del numero dei globuli bianchi
- basso numero di globuli rossi (*anemia emolitica*)
- cristalli nelle urine.

Se lei presenta effetti indesiderati

- ➔ Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati **peggiora o diventa fastidioso**, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, **informi il medico o il farmacista.**

5. COME CONSERVARE AUGMENTIN

[Completare con i dati nazionali]

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Augmentin dopo la data di scadenza riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non usa più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Augmentin

[Completare con i dati nazionali]

Descrizione dell'aspetto di Augmentin e contenuto della confezione

[Completare con i dati nazionali]

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

250 mg/125 mg compresse rivestite con film

Bulgaria – Augmentin

Repubblica Ceca – Augmentin
Danimarca – Spektramox
Ungheria – Augmentin
Irlanda – Augmentin, Clavamel
Malta – Augmentin
Polonia – Augmentin
Repubblica Slovacca – Augmentin
Svezia – Spektramox
Regno Unito – Augmentin

500 mg/125 mg compresse rivestite con film

Austria – Augmentin, Clavamox
Belgio – Augmentin
Bulgaria – Augmentin
Cipro – Augmentin, Noprilam
Repubblica Ceca – Augmentin
Danimarca – Spektramox
Estonia – Augmentin
Grecia – Augmentin
Ungheria – Augmentin, Augmentin Duo
Islanda – Augmentin
Irlanda – Augmentin Duo, Augmentin
Lettonia – Augmentin
Lituania – Augmentin
Lussemburgo – Augmentin
Malta – Augmentin, Noprilam
Olanda – Augmentin, Amoxicilline/clavulaanzuur
Polonia – Augmentin
Portogallo – Augmentin, Clavamox, Noprilam, Penilan
Romania – Augmentin
Repubblica Slovacca – Augmentin
Slovenia – Augmentin
Spagna – Augmentine, Clavumox
Svezia – Spektramox
Regno Unito – Augmentin

875 mg/125 mg compresse rivestite con film

Austria – Augmentin, Clavamox
Belgio – Augmentin
Bulgaria – Augmentin
Cipro – Augmentin, Noprilam DT
Repubblica Ceca – Augmentin
Danimarca – Spektraforte
Estonia – Augmentin
Finlandia – Augmentin, Clavurion
Germania – Augmentan
Grecia – Augmentin
Ungheria – Augmentin Duo
Islanda – Augmentin
Irlanda – Augmentin
Italia – Augmentin, Neoduplamox, Clavulin
Lettonia – Augmentin
Lituania – Augmentin
Lussemburgo – Augmentin
Malta – Augmentin, Noprilam DT
Olanda – Augmentin

Polonia – Augmentin

Portogallo – Augmentin Duo, Clavamox DT, Noprilam DT, Penilan DT

Romania – Augmentin

Repubblica Slovacca – Augmentin

Slovenia – Augmentin

Spagna – Augmentine, Clavumox

Svezia – Spektramox

Regno Unito – Augmentin

500 mg/62.5 mg compresse rivestite con film

Francia – Augmentin

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.

[Completare con i dati nazionali]

Igiene comportamentale

Gli antibiotici sono usati per il trattamento delle infezioni batteriche. Non sono efficaci per le infezioni virali.

Alcune volte un'infezione causata da batteri non risponde alla terapia di un antibiotico. La ragione più comune per cui questo accade è che i batteri che causano l'infezione sono resistenti all'antibiotico che viene utilizzato. Questo significa che i batteri sopravvivono e si moltiplicano nonostante l'antibiotico.

I batteri diventano resistenti agli antibiotici per diverse ragioni. Usando gli antibiotici in maniera appropriata si può ridurre l'insorgenza di resistenza ai batteri.

Quando il medico le prescrive una terapia antibiotica, questa è indicata solo per la malattia che ha in corso. Presti attenzione ai seguenti consigli, al fine di evitare l'emergenza della resistenza batterica che causa il blocco dell'attività antibiotica.

1. È molto importante che lei prenda l'antibiotico alla giusta dose, nei momenti stabiliti e per il giusto numero di giorni. Legga le istruzioni del foglio illustrativo e se qualcosa non le è chiaro, chieda spiegazioni al medico o farmacista.
2. Non prenda antibiotici se non sono stati prescritti espressamente per lei e li usi solo per l'infezione per la quale sono stati prescritti.
3. Non usi gli antibiotici che sono stati prescritti ad altre persone anche se ha un'infezione simile alla loro.
4. Non dia ad altri gli antibiotici che sono stati espressamente prescritti per lei.
5. Se alla fine della cura le avanza dell'antibiotico, lo riporti al farmacista in modo che venga smaltito in maniera appropriata.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 1000 mg/62,5 mg compresse a rilascio prolungato}

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale può essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Augmentin e a che cosa serve
2. Prima di prendere Augmentin
3. Come prendere Augmentin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Augmentin
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È AUGMENTIN E A CHE COSA SERVE

Augmentin è un antibiotico e funziona uccidendo i batteri che causano infezioni. È usato per il trattamento di infezioni polmonari causate da batteri. Contiene due diversi medicinali chiamati amoxicillina e acido clavulanico. L'amoxicillina appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati "penicilline" la cui attività può a volte essere bloccata (vengono resi inattivi). L'altro componente attivo (acido clavulanico) impedisce che questo avvenga.

Augmentin è utilizzato negli adulti e nei bambini maggiori di 16 anni per il trattamento delle seguenti infezioni:

- _____ infezioni polmonari.

2. PRIMA DI PRENDERE AUGMENTIN

Non prenda Augmentin:

- se è allergico (ipersensibile) ad amoxicillina, acido clavulanico, penicillina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Augmentin (elencati nel paragrafo 6)
- se ha avuto una reazione allergica grave (ipersensibilità) a qualsiasi altro antibiotico. Questo può includere una eruzione cutanea o un gonfiore del viso o del collo
- se ha avuto problemi al fegato o ittero (colorazione gialla della pelle) quando ha preso un antibiotico.

➔ **Non prenda Augmentin se uno di questi casi la riguarda.** Se ha dubbi, parli con il medico o il farmacista prima di prendere Augmentin.

Faccia particolare attenzione con Augmentin

Parli con il medico o il farmacista prima di prendere questo medicinale se lei:

- ha la mononucleosi infettiva
- è stato in trattamento per problemi al fegato o ai reni
- non urina in modo regolare.

Se lei non è sicuro che uno dei casi sopra descritti la riguarda, ne parli al medico o al farmacista prima di prendere Augmentin.

In alcuni casi, il medico può fare un'indagine per valutare il tipo di batterio che ha causato la sua infezione.

Sulla base dei risultati, le può prescrivere un dosaggio diverso di Augmentin o un medicinale diverso.

Condizioni a cui lei deve prestare attenzione

Augmentin può portare al peggioramento di alcune condizioni esistenti, o causare effetti indesiderati gravi. Questi possono includere reazioni allergiche, convulsioni e infiammazioni dell'intestino. Lei deve prestare attenzione ad alcuni sintomi durante l'assunzione di Augmentin, al fine di ridurre qualsiasi rischio. Vedere "*Condizioni a cui lei deve prestare attenzione*" al **Paragrafo 4**.

Esami del sangue e delle urine

Se lei sta per effettuare gli esami del sangue (come per esempio controlli relativi ai globuli rossi o esami di funzionalità del fegato) o esami delle urine (per il glucosio), informi il medico o l'infermiere che sta prendendo Augmentin. Questo perché Augmentin può influenzare i risultati di questo tipo di esami.

Assunzione con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se lei sta usando o ha di recente usato qualsiasi altro medicinale, compresi quelli acquistabili senza prescrizione medica e prodotti erboristici.

Se sta prendendo allopurinolo (usato per la gotta) con Augmentin, è molto probabile che lei possa avere una reazione allergica della pelle.

Se sta prendendo probenecid (usato per la gotta), il medico può decidere di modificare la sua dose di Augmentin.

Se assieme ad Augmentin sta assumendo medicinali (come il warfarin) che aiutano a impedire la formazione di coaguli nel sangue, allora può essere necessario effettuare esami del sangue aggiuntivi.

Augmentin può influenzare il meccanismo d'azione del metotrexato (un medicinale usato per il trattamento di tumori o di malattie reumatiche).

Gravidanza e allattamento

Se lei è in gravidanza, se pensa di esserlo o sta allattando, informi il medico o il farmacista.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Augmentin può avere degli effetti indesiderati ed i sintomi possono renderla inadatta a guidare veicoli.

Non guidi veicoli o utilizzi macchinari a meno che non si senta meglio.

Importantanti informazioni relative ad alcuni eccipienti di Augmentin

Augmentin contiene approssimativamente 2,5 mmol o 58,6 mg di sodio per dose unitaria (due compresse). Questo deve essere tenuto in considerazione se lei segue una dieta iposodica.

3 COME PRENDERE AUGMENTIN

Prenda sempre Augmentin seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Adulti e bambini oltre i 16 anni

La dose usuale è:

- 2 compresse due volte al giorno, per 7 – 10 giorni.

Bambini sotto i 16 anni

Augmentin compresse non sono raccomandate.

Pazienti con problemi ai reni e al fegato

- Se lei ha problemi ai reni, la dose potrebbe essere modificata. Il medico potrebbe scegliere un dosaggio diverso o un diverso medicinale.
- Se lei ha problemi al fegato, potrebbero essere richiesti esami del sangue più frequenti per controllare come funziona il suo fegato.

Come prendere Augmentin

- Augmentin compresse hanno una linea di frattura per permettere la divisione della compressa in due metà. Questo serve a facilitare la deglutizione. Entrambe le metà di ogni compressa devono essere assunte contemporaneamente.
- Deglutire le compresse con un bicchiere d'acqua all'inizio del pasto o subito prima
- Distanzi le dosi in modo regolare durante il giorno, almeno a distanza di 4 ore. Non prenda 2 dosi in 1 ora.
- Non prenda Augmentin per più di 10 giorni. Se lei continua a non stare bene deve tornare dal medico

Se prende più Augmentin di quanto deve

Se lei prende troppo Augmentin, i segni possono includere alterazioni dello stomaco (nausea, vomito o diarrea) o convulsioni. Ne parli al medico non appena possibile. Porti la confezione del medicinale per mostrarlo al medico.

Se dimentica di prendere Augmentin

Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena lo ricorda. Non deve prendere la dose successiva troppo presto, ma deve aspettare circa 4 ore prima di prendere la dose successiva.

Se interrompe il trattamento con Augmentin

Continui a prendere Augmentin fino a che il trattamento non sia finito, anche se si sente meglio. Lei ha bisogno di ogni dose per aiutarla a combattere l'infezione. Se alcuni batteri sopravvivono, possono causare il ritorno dell'infezione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Augmentin può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Con l'uso di questo medicinale si possono manifestare gli effetti indesiderati descritti di seguito.

Condizioni a cui lei deve prestare attenzione

Reazioni allergiche:

- eruzioni cutanee

- infiammazione dei vasi sanguigni (*vasculiti*) che possono essere visibili come macchie rosse o violacee sulla pelle, ma che possono interessare altre parti del corpo
- febbre, dolore alle articolazioni, gonfiore delle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine
- gonfiore, a volte del viso o della bocca (*angioedema*), che causa difficoltà nel respirare
- collasso.

➔ **Contatti immediatamente il medico** se lei presenta uno di questi sintomi. **Smetta di prendere Augmentin.**

Infiammazione intestinale

Infiammazione intestinale, che causa diarrea acquosa generalmente con sangue e muco, dolore di stomaco e/o febbre.

➔ Se lei presenta questi sintomi, **contatti il prima possibile il medico** per un consiglio.

Effetti indesiderati molto comuni

Possono interessare più di 1 su 10 persone

- diarrea (negli adulti).

Effetti indesiderati comuni

Possono interessare fino a 1 su 10 persone

- mugugno (*candida* – un'infezione da funghi della vagina, bocca o pieghe della pelle)
 - nausea, specialmente quando si assumono alte dosi
- ➔ se ne soffre, prenda Augmentin prima del cibo
- vomito
 - diarrea (nei bambini).

Effetti indesiderati non comuni

Possono interessare fino a 1 su 100 persone

- eruzione cutanea, prurito
- eruzione cutanea in rilievo, con prurito (orticaria)
- cattiva digestione
- capogiri
- mal di testa.

Effetti indesiderati non comuni possono essere visibili dagli esami del sangue:

- aumento di alcune proteine (*enzimi*) prodotte dal fegato.

Effetti indesiderati rari

Possono interessare fino a 1 su 1000 persone

- eruzioni cutanee, che possono presentarsi come vescicole e sembrare piccoli bersagli (macchia scura centrale circondata da un'area più pallida, con un anello scuro intorno al bordo – *eritema multiforme*)

➔ se lei nota uno di questi sintomi contatti il medico urgentemente

Effetti indesiderati rari possono essere visibili dagli esami del sangue:

- basso numero delle cellule coinvolte nella coagulazione del sangue
- basso numero di globuli bianchi

Altri effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati si presentano in un numero molto limitato di persone, ma la loro esatta frequenza non è nota.

- Reazioni allergiche (vedere sopra)
- Infiammazione intestinale (vedere sopra)
- Gravi reazioni della pelle:
 - una diffusa eruzione cutanea con vescicole e distacco della pelle, particolarmente intorno a bocca, naso, occhi e genitali (*sindrome di Stevens-Johnson*), e una forma più grave, che causa un esteso distacco della pelle (più del 30% della superficie del corpo – *necrolisi epidermica tossica*)
 - diffusa eruzione cutanea rossa con piccole vescicole contenenti pus (*dermatite bollosa esfoliativa*)
 - una eruzione cutanea, rossa, con croste e rigonfiamenti sotto la pelle e vescicole (*esantema pustoloso*).

→ **Se lei presenta uno di questi sintomi contatti il medico immediatamente.**

- infiammazione del fegato (*epatite*)
- ittero, causato dall'aumento nel sangue di bilirubina (una sostanza prodotta nel fegato) che può far apparire di colore giallo la pelle e il bianco degli occhi
- infiammazione dei tubuli dei reni
- il sangue impiega più tempo a coagulare
- iperattività
- convulsioni (nelle persone che assumono alte dosi di Augmentin o che hanno problemi ai reni)
- lingua nera che appare coperta di peli
- macchie sui denti (nei bambini), generalmente rimosse dallo spazzolamento.

Effetti indesiderati che possono essere visibili dagli esami del sangue o delle urine:

- grave riduzione del numero dei globuli bianchi
- basso numero di globuli rossi (*anemia emolitica*)
- cristalli nelle urine.

Se lei presenta effetti indesiderati

→ Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati **peggiora o diventa fastidioso**, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, **informi il medico o il farmacista.**

5. COME CONSERVARE AUGMENTIN

[Completare con i dati nazionali]

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Augmentin dopo la data di scadenza riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non usa più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Augmentin

[Completare con i dati nazionali]

Descrizione dell'aspetto di Augmentin e contenuto della confezione

[Completare con i dati nazionali]

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

Belgio – Augmentin Retard
Bulgaria – Augmentin SR
Repubblica Ceca – Augmentin SR
Francia – Duamentin
Grecia – Augmentin SR
Ungheria – Augmentin Extra
Lettonia – Augmentin SR
Lussemburgo – Augmentin Retard
Polonia – Augmentin SR
Romania – Augmentin SR
Repubblica Slovacca – Augmentin SR
Slovenia – Augmentin SR
Spagna – Augmentine Plus

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.

[Completare con i dati nazionali]

Igiene comportamentale

Gli antibiotici sono usati per il trattamento delle infezioni batteriche. Non sono efficaci per le infezioni virali.

Alcune volte un'infezione causata da batteri non risponde alla terapia di un antibiotico. La ragione più comune per cui questo accade è che i batteri che causano l'infezione sono resistenti all'antibiotico che viene utilizzato. Questo significa che i batteri sopravvivono e si moltiplicano nonostante l'antibiotico.

I batteri diventano resistenti agli antibiotici per diverse ragioni. Usando gli antibiotici in maniera appropriata si può ridurre l'insorgenza di resistenza ai batteri.

Quando il medico le prescrive una terapia antibiotica, questa è indicata solo per la malattia che ha in corso. Presti attenzione ai seguenti consigli, al fine di evitare l'emergenza della resistenza batterica che causa il blocco dell'attività antibiotica.

1. È molto importante che lei prenda l'antibiotico alla giusta dose, nei momenti stabiliti e per il giusto numero di giorni. Legga le istruzioni del foglio illustrativo e se qualcosa non le è chiaro, chieda spiegazioni al medico o farmacista.
2. Non prenda antibiotici se non sono stati prescritti espressamente per lei e li usi solo per l'infezione per la quale sono stati prescritti.
3. Non usi gli antibiotici che sono stati prescritti ad altre persone anche se ha un'infezione simile alla loro.
4. Non dia ad altri gli antibiotici che sono stati espressamente prescritti per lei.
5. Se alla fine della cura le avanza dell'antibiotico, lo riporti al farmacista in modo che venga smaltito in maniera appropriata.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg/125 mg compresse dispersibili}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/125 mg compresse dispersibili}

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente (o per il suo figlio). Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale può essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Augmentin e a che cosa serve
2. Prima di prendere Augmentin
3. Come prendere Augmentin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Augmentin
6. Altre informazioni

1. CHE COS'E' AUGMENTIN E A CHE COSA SERVE

Augmentin è un antibiotico che funziona uccidendo i batteri che causano infezioni. Contiene due diversi medicinali chiamati amoxicillina e acido clavulanico. L'amoxicillina appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati "penicilline" la cui attività può a volte essere bloccata (vengono resi inattivi). L'altro componente attivo (acido clavulanico) impedisce che questo avvenga.

Augmentin è utilizzato negli adulti e nei bambini per trattare le seguenti infezioni :

250 mg/125 mg compresse dispersibili

- infezioni dei seni nasali
- infezioni del tratto urinario
- infezioni della pelle
- infezioni dentali

500 mg/125 mg compresse dispersibili

- infezioni dell'orecchio medio e dei seni nasali
- infezioni del tratto respiratorio
- infezioni del tratto urinario
- infezioni della pelle e dei tessuti molli incluse infezioni dentali
- infezioni delle ossa e delle articolazioni

2. PRIMA DI PRENDERE AUGMENTIN

Non prenda Augmentin:

- se è allergico (ipersensibile) ad amoxicillina, acido clavulanico, penicillina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Augmentin (elencati nel paragrafo 6)
- se ha avuto una reazione allergica grave (ipersensibilità) a qualsiasi altro antibiotico. Questo può includere una eruzione cutanea o un gonfiore del viso o del collo
- se ha avuto problemi al fegato o ittero (colorazione gialla della pelle) quando ha preso un antibiotico.

→ Non prenda Augmentin se uno di questi casi la riguarda. Se ha dubbi, parli con il medico o il farmacista prima di prendere Augmentin.

Faccia particolare attenzione con Augmentin

Parli con il medico o il farmacista prima di prendere questo medicinale se lei:

- ha la mononucleosi infettiva
- è stato in trattamento per problemi al fegato o ai reni
- non urina in modo regolare.

Se lei non è sicuro che uno dei casi sopra descritti la riguarda, ne parli al medico o al farmacista prima di prendere Augmentin.

In alcuni casi, il medico può fare un'indagine per valutare il tipo di batterio che ha causato la sua infezione.

Sulla base dei risultati, le può prescrivere un dosaggio diverso di Augmentin o un medicinale diverso.

Condizioni a cui lei deve prestare attenzione

Augmentin può portare al peggioramento di alcune condizioni esistenti, o causare effetti indesiderati gravi. Questi possono includere reazioni allergiche, convulsioni e infiammazioni dell'intestino. Lei deve prestare attenzione ad alcuni sintomi durante l'assunzione di Augmentin, al fine di ridurre qualsiasi rischio. Vedere "*Condizioni a cui lei deve prestare attenzione*" al **Paragrafo 4**.

Esami del sangue e delle urine

Se lei sta per effettuare gli esami del sangue (come per esempio controlli relativi ai globuli rossi o esami di funzionalità del fegato) o esami delle urine (per il glucosio), informi il medico o l'infermiere che sta prendendo Augmentin. Questo perché Augmentin può influenzare i risultati di questo tipo di esami.

Assunzione con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se lei sta usando o ha di recente usato qualsiasi altro medicinale, compresi quelli acquistabili senza prescrizione medica e prodotti erboristici.

Se sta prendendo allopurinolo (usato per la gotta) con Augmentin, è molto probabile che lei possa avere una reazione allergica della pelle.

Se sta prendendo probenecid (usato per la gotta), il medico può decidere di modificare la sua dose di Augmentin.

Se assieme ad Augmentin sta assumendo medicinali (come il warfarin) che aiutano a impedire la formazione di coaguli nel sangue, allora può essere necessario effettuare esami del sangue aggiuntivi.

Augmentin può influenzare il meccanismo d'azione del metotrexato (un medicinale usato per il trattamento di tumori o di malattie reumatiche).

Gravidanza e allattamento

Se lei è in gravidanza, se pensa di esserlo o sta allattando , informi il medico o il farmacista.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Augmentin può avere degli effetti indesiderati ed i sintomi possono renderla inadatta a guidare veicoli.

Non guidi veicoli o utilizzi macchinari a meno che non si senta meglio.

3. COME PRENDERE AUGMENTIN

Prenda sempre Augmentin seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Adulti e bambini di peso pari o superiore a 40 kg

La dose usuale è:

250 mg/125 mg compresse dispersibili

- 1 compressa tre volte al giorno

500 mg/125 mg compresse dispersibili

- 1 compressa tre volte al giorno

Bambini di peso inferiore a 40 kg

Augmentin compresse dispersibili non sono raccomandate per bambini di peso inferiore a 40 kg. Chieda consiglio al medico o farmacista.

Pazienti con problemi ai reni e al fegato

- Se lei ha problemi ai reni, la dose potrebbe essere modificata. Il medico potrebbe scegliere un dosaggio diverso o un diverso medicinale.
- Se lei ha problemi al fegato, potrebbero essere richiesti esami del sangue più frequenti per controllare come funziona il suo fegato.

Come prendere Augmentin

- Immediatamente prima di prendere la compressa, disperderla in un bicchiere d'acqua mescolando.
- Beva la dispersione all'inizio del pasto o subito prima.
- Distanzi le dosi in modo regolare durante il giorno, almeno a distanza di 4 ore. Non prenda 2 dosi in 1 ora.
- Non prenda Augmentin per più di 2 settimane. Se lei continua a non stare bene deve tornare dal medico.

Se prende più Augmentin di quanto deve

Se lei prende troppo Augmentin, i segni possono includere alterazioni dello stomaco (nausea, vomito o diarrea) o convulsioni.. Ne parli al medico non appena possibile. Porti la confezione del medicinale o il flacone per mostrarlo al medico.

Se dimentica di prendere Augmentin

Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena lo ricorda. Non deve prendere la dose successiva troppo presto, ma deve aspettare circa 4 ore prima di prendere la dose successiva.

Se interrompe il trattamento con Augmentin

Continui a prendere Augmentin fino a che il trattamento non sia finito, anche se si sente meglio. Lei ha bisogno di ogni dose per aiutarla a combattere l'infezione. Se alcuni batteri sopravvivono, possono causare il ritorno dell'infezione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Augmentin può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Condizioni a cui lei deve prestare attenzione

Reazioni allergiche:

- eruzioni cutanee
- infiammazione dei vasi sanguigni (*vasculiti*) che possono essere visibili come macchie rosse o violacee sulla pelle, ma che possono interessare altre parti del corpo
- febbre, dolore alle articolazioni, gonfiore delle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine
- gonfiore, a volte del viso o della bocca (*angioedema*), che causa difficoltà nel respirare
- collasso.

→ **Contatti immediatamente il medico** se lei presenta uno di questi sintomi. **Smetta di prendere Augmentin.**

Infiammazione intestinale

Infiammazione intestinale, che causa diarrea acquosa generalmente con sangue e muco, dolore di stomaco e/o febbre.

→ Se lei presenta questi sintomi, **contatti il prima possibile il medico** per un consiglio.

Effetti indesiderati molto comuni

Possono interessare più di 1 su 10 persone

- diarrea (negli adulti).

Effetti indesiderati comuni

Possono interessare fino a 1 su 10 persone

- mugugno (*candida* – un'infezione da funghi della vagina, bocca o pieghe della pelle)
 - nausea, specialmente quando si assumono alte dosi
- se ne soffre, prenda Augmentin prima del cibo
- vomito
 - diarrea (nei bambini).

Effetti indesiderati non comuni

Possono interessare fino a 1 su 100 persone

- eruzioni cutanee, prurito
- eruzione cutanea in rilievo, con prurito (orticaria)
- cattiva digestione
- capogiri
- mal di testa.

Effetti indesiderati non comuni possono essere visibili dagli esami del sangue:

- aumento di alcune proteine (*enzimi*) prodotte dal fegato.

Effetti indesiderati rari

Possono interessare fino a 1 su 1000 persone

- eruzioni cutanee, che possono presentarsi come vescicole e sembrare piccoli bersagli (macchia scura centrale circondata da un'area più pallida, con un anello scuro intorno al bordo – *eritema multiforme*)

➔ se lei nota uno di questi sintomi contatti il medico urgentemente

Effetti indesiderati rari possono essere visibili dagli esami del sangue:

- basso numero delle cellule coinvolte nella coagulazione del sangue
- basso numero di globuli bianchi.

Altri effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati si presentano in un numero molto limitato di persone, ma la loro esatta frequenza non è nota.

- Reazioni allergiche (vedere sopra)
- Infiammazione intestinale (vedere sopra)
- Gravi reazioni della pelle:
 - una diffusa eruzione cutanea con vescicole e distacco della pelle, particolarmente intorno a bocca, naso, occhi e genitali (*sindrome di Stevens-Johnson*), e una forma più grave, che causa un esteso distacco della pelle (più del 30% della superficie del corpo – *necrolisi epidermica tossica*)
 - diffusa eruzione cutanea rossa con piccole vescicole contenenti pus (*dermatite bollosa esfoliativa*)
 - una eruzione cutanea, rossa, con croste e rigonfiamenti sotto la pelle e vescicole (*esantema pustoloso*).

➔ **Se lei presenta uno di questi sintomi contatti il medico immediatamente.**

- infiammazione del fegato (*epatite*)
- ittero, causato dall'aumento nel sangue di bilirubina (una sostanza prodotta nel fegato) che può far apparire di colore giallo la pelle e il bianco degli occhi
- infiammazione dei tubuli dei reni
- il sangue impiega più tempo a coagulare
- iperattività
- convulsioni (nelle persone che assumono alte dosi di Augmentin o che hanno problemi ai reni)
- lingua nera che appare coperta di peli
- macchie sui denti (nei bambini), generalmente rimosse dallo spazzolamento.

Effetti indesiderati che possono essere visibili dagli esami del sangue o delle urine:

- grave riduzione del numero dei globuli bianchi
- basso numero di globuli rossi (*anemia emolitica*)
- cristalli nelle urine.

Se lei presenta effetti indesiderati

➔ Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati **peggiora o diventa fastidioso**, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, **informi il medico o il farmacista.**

5. COME CONSERVARE AUGMENTIN

[Completare con i dati nazionali]

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Augmentin dopo la data di scadenza riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non usa più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Augmentin

[Completare con i dati nazionali]

Descrizione dell'aspetto di Augmentin e contenuto della confezione

[Completare con i dati nazionali]

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

250 mg/125 mg compresse dispersibili

Irlanda – Augmentin

Regno Unito – Augmentin

500 mg/125 mg compresse dispersibili

Austria – Augmentin, Clavamox

Germania – Augmentan

Grecia – Augmentin

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.

[Completare con i dati nazionali]

Igiene comportamentale

Gli antibiotici sono usati per il trattamento delle infezioni batteriche. Non sono efficaci per le infezioni virali.

Alcune volte un'infezione causata da batteri non risponde alla terapia di un antibiotico. La ragione più comune per cui questo accade è che i batteri che causano l'infezione sono resistenti all'antibiotico che viene utilizzato. Questo significa che i batteri sopravvivono e si moltiplicano nonostante l'antibiotico.

I batteri diventano resistenti agli antibiotici per diverse ragioni. Usando gli antibiotici in maniera appropriata si può ridurre l'insorgenza di resistenza ai batteri.

Quando il medico le prescrive una terapia antibiotica, questa è indicata solo per la malattia che ha in corso. Presti attenzione ai seguenti consigli, al fine di evitare l'emergenza della resistenza batterica che causa il blocco dell'attività antibiotica.

1. È molto importante che lei prenda l'antibiotico alla giusta dose, nei momenti stabiliti e per il giusto numero di giorni. Legga le istruzioni del foglio illustrativo e se qualcosa non le è chiaro, chieda spiegazioni al medico o farmacista.
2. Non prenda antibiotici se non sono stati prescritti espressamente per lei e li usi solo per l'infezione per la quale sono stati prescritti.
3. Non usi gli antibiotici che sono stati prescritti ad altre persone anche se ha un'infezione simile alla loro.
4. Non dia ad altri gli antibiotici che sono stati espressamente prescritti per lei.
5. Se alla fine della cura le avanza dell'antibiotico, lo riporti al farmacista in modo che venga smaltito in maniera appropriata.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 1000 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine}

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente (o per il suo figlio). Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale può essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Augmentin e a che cosa serve
2. Prima di prendere Augmentin
3. Come prendere Augmentin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Augmentin
6. Altre informazioni

1. CHE COS'E' AUGMENTIN E A CHE COSA SERVE

Augmentin è un antibiotico che funziona uccidendo i batteri che causano infezioni. Contiene due diversi medicinali chiamati amoxicillina e acido clavulanico. L'amoxicillina appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati "penicilline" la cui attività può a volte essere bloccata (vengono resi inattivi). L'altro componente attivo (acido clavulanico) impedisce che questo avvenga.

Augmentin è utilizzato negli adulti e nei bambini per trattare le seguenti infezioni:

- infezioni dell'orecchio medio e dei seni nasali
- infezioni del tratto respiratorio
- infezioni del tratto urinario
- infezioni della pelle e dei tessuti molli incluse infezioni dentali
- infezioni delle ossa e delle articolazioni

2. PRIMA DI PRENDERE AUGMENTIN

Non prenda Augmentin:

- se è allergico (ipersensibile) ad amoxicillina, acido clavulanico, penicillina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Augmentin (elencati nel paragrafo 6)
- se ha avuto una reazione allergica grave (ipersensibilità) a qualsiasi altro antibiotico. Questo può includere una eruzione cutanea o un gonfiore del viso o del collo

- se ha avuto problemi al fegato o ittero (colorazione gialla della pelle) quando ha preso un antibiotico.

→ **Non prenda Augmentin se uno di questi casi la riguarda.** Se ha dubbi, parli con il medico o il farmacista prima di prendere Augmentin.

Faccia particolare attenzione con Augmentin

Parli con il medico o il farmacista prima di prendere questo medicinale se lei:

- ha la mononucleosi infettiva
- è stato in trattamento per problemi al fegato o ai reni
- non urina in modo regolare.

Se lei non è sicuro che uno dei casi sopra descritti la riguarda, ne parli al medico o al farmacista prima di prendere Augmentin.

In alcuni casi, il medico può fare un'indagine per valutare il tipo di batterio che ha causato la sua infezione.

Sulla base dei risultati, le può prescrivere un dosaggio diverso di Augmentin o un medicinale diverso.

Condizioni a cui lei deve prestare attenzione

Augmentin può portare al peggioramento di alcune condizioni esistenti, o causare effetti indesiderati gravi. Questi possono includere reazioni allergiche, convulsioni e infiammazioni dell'intestino. Lei deve prestare attenzione ad alcuni sintomi durante l'assunzione di Augmentin, al fine di ridurre qualsiasi rischio. Vedere "*Condizioni a cui lei deve prestare attenzione*" al **Paragrafo 4**.

Esami del sangue e delle urine

Se lei sta per effettuare gli esami del sangue (come per esempio controlli relativi ai globuli rossi o esami di funzionalità del fegato) o esami delle urine (per il glucosio), informi il medico o l'infermiere che sta prendendo Augmentin. Questo perché Augmentin può influenzare i risultati di questo tipo di esami.

Assunzione con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se lei sta usando o ha di recente usato qualsiasi altro medicinale, compresi quelli acquistabili senza prescrizione medica e prodotti erboristici.

Se sta prendendo allopurinolo (usato per la gotta) con Augmentin, è molto probabile che lei possa avere una reazione allergica della pelle.

Se sta prendendo probenecid (usato per la gotta), il medico può decidere di modificare la sua dose di Augmentin.

Se assieme ad Augmentin sta assumendo medicinali (come il warfarin) che aiutano a impedire la formazione di coaguli nel sangue, allora può essere necessario effettuare esami del sangue aggiuntivi.

Augmentin può influenzare il meccanismo d'azione del metotrexato (un medicinale usato per il trattamento di tumori o di malattie reumatiche).

Gravidanza e allattamento

Se lei è in gravidanza, se pensa di esserlo o sta allattando, informi il medico o il farmacista.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Augmentin può avere degli effetti indesiderati ed i sintomi possono renderla inadatta a guidare veicoli.

Non guidi veicoli o utilizzi macchinari a meno che non si senta meglio.

Importanti informazioni sugli eccipienti di Augmentin

- Augmentin contiene aspartame (E951) che è fonte di fenilalanina. Può essere nocivo per i pazienti che soffrono di 'fenilchetonuria'.
- Augmentin contiene maltodestrina (glucosio). Se il medico l'ha informata di una sua intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di usare questo medicinale .

3. COME PRENDERE AUGMENTIN

Prenda sempre Augmentin seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Adulti e bambini di peso pari o superiore a 40 kg

500 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine

La dose usuale è:

- 1 bustina tre volte al giorno

875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine

- Dose usuale – 1 bustina due volte al giorno
- Dose più alta – 1 bustina tre volte al giorno

1000 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine

- Dose usuale – 1 bustina tre volte al giorno
- Dose più bassa – 1 bustina due volte al giorno

Bambini di peso inferiore a 40 kg

Augmentin 500 mg/125 mg bustine non sono raccomandate .

Augmentin 875 mg/125 mg bustine non sono raccomandate.

Augmentin 1000 mg/125 mg bustine non sono raccomandate.

Pazienti con problemi ai reni e al fegato

- Se lei ha problemi ai reni, la dose potrebbe essere modificata. Il medico potrebbe scegliere un dosaggio diverso o un diverso medicinale.
- Se lei ha problemi al fegato, potrebbero essere richiesti esami del sangue più frequenti per controllare come funziona il suo fegato.

Come prendere Augmentin

- Subito prima di prendere Augmentin, aprire la bustina e mescolare il contenuto con mezzo bicchiere di acqua.
- Bere all'inizio del pasto o subito prima
- Distanzi le dosi in modo regolare durante il giorno, almeno a distanza di 4 ore. Non prenda 2 dosi in 1 ora.
- Non prenda Augmentin per più di 2 settimane. Se lei continua a non stare bene deve tornare dal medico

Se prende più Augmentin di quanto deve

Se lei prende troppo Augmentin, i segni possono includere alterazioni dello stomaco (nausea, vomito o diarrea) o convulsioni. Ne parli la medico non appena possibile. Porti la confezione del medicinale o il flacone per mostrarlo al medico.

Se dimentica di prendere Augmentin

Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena lo ricorda. Non deve prendere la dose successiva troppo presto, ma deve aspettare circa 4 ore prima di prendere la dose successiva.

Se interrompe il trattamento con Augmentin

Continui a prendere Augmentin fino a che il trattamento non sia finito, anche se si sente meglio. Lei ha bisogno di ogni dose per aiutarla a combattere l'infezione. Se alcuni batteri sopravvivono, possono causare il ritorno dell'infezione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Augmentin può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Condizioni a cui lei deve prestare attenzione

Reazioni allergiche:

- eruzioni cutanee
- infiammazione dei vasi sanguigni (*vasculiti*) che possono essere visibili come macchie rosse o violacee sulla pelle, ma che possono interessare altre parti del corpo
- febbre, dolore alle articolazioni, gonfiore delle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine
- gonfiore, a volte del viso o della bocca (*angioedema*), che causa difficoltà nel respirare
- collasso.

→ **Contatti immediatamente il medico** se lei presenta uno di questi sintomi. **Smetta di prendere Augmentin.**

Infiammazione intestinale

Infiammazione intestinale, che causa diarrea acquosa generalmente con sangue e muco, dolore di stomaco e/o febbre.

→ Se lei presenta questi sintomi, **contatti il prima possibile il medico** per un consiglio.

Effetti indesiderati molto comuni

Possono interessare più di 1 su 10 persone

- diarrea (negli adulti).

Effetti indesiderati comuni

Possono interessare fino a 1 su 10 persone

- mugugno (*candida* – un'infezione da funghi della vagina, bocca o pieghe della pelle)
 - nausea, specialmente quando si assumono alte dosi
- se ne soffre, prenda Augmentin prima del cibo
- vomito
 - diarrea (nei bambini).

Effetti indesiderati non comuni

Possono interessare fino a 1 su 100 persone

- eruzioni cutanee, prurito
- eruzione cutanea in rilievo, con prurito (orticaria)
- cattiva digestione
- capogiri
- mal di testa.

Effetti indesiderati non comuni possono essere visibili dagli esami del sangue:

- aumento di alcune proteine (*enzimi*) prodotte dal fegato.

Effetti indesiderati rari

Possono interessare fino a 1 su 1000 persone

- eruzioni cutanee, che possono presentarsi come vescicole e sembrare piccoli bersagli (macchia scura centrale circondata da un'area più pallida, con un anello scuro intorno al bordo – *eritema multiforme*)
- ➔ se lei nota uno di questi sintomi contatti il medico urgentemente

Effetti indesiderati rari possono essere visibili dagli esami del sangue:

- basso numero delle cellule coinvolte nella coagulazione del sangue
- basso numero di globuli bianchi

Altri effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati si presentano in un numero molto limitato di persone, ma la loro esatta frequenza non è nota.

- Reazioni allergiche (vedere sopra)
- Infiammazione intestinale (vedere sopra)
- Gravi reazioni della pelle:
 - una diffusa eruzione cutanea con vescicole e distacco della pelle, particolarmente intorno a bocca, naso, occhi e genitali (*sindrome di Stevens-Johnson*), e una forma più grave, che causa un esteso distacco della pelle (più del 30% della superficie del corpo – *necrolisi epidermica tossica*)
 - diffusa eruzione cutanea rossa con piccole vescicole contenenti pus (*dermatite bollosa esfoliativa*)
 - una eruzione cutanea, rossa, con croste e rigonfiamenti sotto la pelle e vescicole (*esantema pustoloso*).

➔ **Se lei presenta uno di questi sintomi contatti il medico immediatamente.**

- infiammazione del fegato (*epatite*)
- ittero, causato dall'aumento nel sangue di bilirubina (una sostanza prodotta nel fegato) che può far apparire di colore giallo la pelle e il bianco degli occhi
- infiammazione dei tubuli dei reni
- il sangue impiega più tempo a coagulare
- iperattività
- convulsioni (nelle persone che assumono alte dosi di Augmentin o che hanno problemi ai reni)
- lingua nera che appare coperta di peli
- macchie sui denti (nei bambini), generalmente rimosse dallo spazzolamento.

Effetti indesiderati che possono essere visibili dagli esami del sangue o delle urine:

- grave riduzione del numero dei globuli bianchi
- basso numero di globuli rossi (*anemia emolitica*)
- cristalli nelle urine.

Se lei presenta effetti indesiderati

➔ Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati **peggiora o diventa fastidioso**, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, **informi il medico o il farmacista.**

5. COME CONSERVARE AUGMENTIN

[Completare con i dati nazionali]

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Augmentin dopo la data di scadenza riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non usa più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Augmentin

[Completare con i dati nazionali]

Descrizione dell'aspetto di Augmentin e contenuto della confezione

[Completare con i dati nazionali]

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

500 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine

Belgio – Augmentin

Lussemburgo – Augmentin

Spagna – Augmentine, Clavumox

875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine

Italia – Augmentin, Neoduplamox, Clavulin

Spagna – Augmentine, Clavumox

1000 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine

Francia – Augmentin

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.

[Completare con i dati nazionali]

Igiene comportamentale

Gli antibiotici sono usati per il trattamento delle infezioni batteriche. Non sono efficaci per le infezioni virali.

Alcune volte un'infezione causata da batteri non risponde alla terapia di un antibiotico. La ragione più comune per cui questo accade è che i batteri che causano l'infezione sono resistenti all'antibiotico che viene utilizzato. Questo significa che i batteri sopravvivono e si moltiplicano nonostante l'antibiotico.

I batteri diventano resistenti agli antibiotici per diverse ragioni. Usando gli antibiotici in maniera appropriata si può ridurre l'insorgenza di resistenza ai batteri.

Quando il medico le prescrive una terapia antibiotica, questa è indicata solo per la malattia che ha in corso. Presti attenzione ai seguenti consigli, al fine di evitare l'emergenza della resistenza batterica che causa il blocco dell'attività antibiotica.

1. È molto importante che lei prenda l'antibiotico alla giusta dose, nei momenti stabiliti e per il giusto numero di giorni. Legga le istruzioni del foglio illustrativo e se qualcosa non le è chiaro, chieda spiegazioni al medico o farmacista.
2. Non prenda antibiotici se non sono stati prescritti espressamente per lei e li usi solo per l'infezione per la quale sono stati prescritti.
3. Non usi gli antibiotici che sono stati prescritti ad altre persone anche se ha un'infezione simile alla loro.
4. Non dia ad altri gli antibiotici che sono stati espressamente prescritti per lei.
5. Se alla fine della cura le avanza dell'antibiotico, lo riporti al farmacista in modo che venga smaltito in maniera appropriata.

Istruzioni per la ricostituzione

[Completare con i dati nazionali]

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 125 mg/31,25 mg polvere per sospensione orale in bustine}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg/62,5 mg polvere per sospensione orale in bustine}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 400 mg/57 mg polvere per sospensione orale in bustine}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg/31,25 mg polvere per sospensione orale in bustine}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/62,5 mg polvere per sospensione orale in bustine}

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

Legga attentamente questo foglio prima di dare a suo figlio questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è generalmente prescritto per neonati o bambini. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale può essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali a quelli di suo figlio.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Augmentin e a che cosa serve
2. Prima di dare Augmentin
3. Come dare Augmentin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Augmentin
6. Altre informazioni

1. CHE COS'E' AUGMENTIN E A CHE COSA SERVE

Augmentin è un antibiotico che funziona uccidendo i batteri che causano infezioni. Contiene due diversi medicinali chiamati amoxicillina e acido clavulanico. L'amoxicillina appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati "penicilline" la cui attività può a volte essere bloccata (vengono resi inattivi). L'altro componente attivo (acido clavulanico) impedisce che questo avvenga.

Augmentin è utilizzato nei bambini per trattare le seguenti infezioni :

- infezioni dell'orecchio medio e dei seni nasali
- infezioni del tratto respiratorio
- infezioni del tratto urinario
- infezioni della pelle e dei tessuti molli incluse infezioni dentali
- infezioni delle ossa e delle articolazioni.

2. PRIMA DI PRENDERE AUGMENTIN

Non dia Augmentin a suo figlio:

- se è allergico (ipersensibile) ad amoxicillina, acido clavulanico, o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Augmentin (elencati nel paragrafo 6)
- se ha avuto una reazione allergica grave (ipersensibilità) a qualsiasi altro antibiotico. Questo può includere una eruzione cutanea o gonfiore del viso o del collo
- se ha avuto problemi al fegato o ittero (colorazione gialla della pelle) quando ha preso un antibiotico.

➔ **Non dia Augmentin se uno di questi casi riguarda suo figlio.** Se ha dubbi, parli con il medico o il farmacista prima di prendere Augmentin.

Faccia particolare attenzione con Augmentin

Parli con il medico o il farmacista prima di dare a suo figlio questo medicinale se:

- ha la mononucleosi infettiva
- è stato in trattamento per problemi al fegato o ai reni
- non urina in modo regolare.

Se lei non è sicuro che uno dei casi sopra descritti riguarda suo figlio, ne parli al medico o al farmacista prima di dare Augmentin.

In alcuni casi, il medico può fare un'indagine per valutare il tipo di batterio che ha causato l'infezione di suo figlio.

Sulla base dei risultati, gli può prescrivere un dosaggio diverso di Augmentin o un medicinale diverso.

Condizioni a cui lei deve prestare attenzione

Augmentin può portare al peggioramento di alcune condizioni esistenti, o causare effetti indesiderati gravi. Questi possono includere reazioni allergiche, convulsioni e infiammazioni dell'intestino. Lei deve prestare attenzione ad alcuni sintomi durante la somministrazione di Augmentin a suo figlio, al fine di ridurre qualsiasi rischio. Vedere "*Condizioni a cui lei deve prestare attenzione*" al **Paragrafo 4**.

Esami del sangue e delle urine

Se suo figlio sta per effettuare gli esami del sangue (come per esempio controlli relativi ai globuli rossi o esami di funzionalità del fegato) o esami delle urine (per il glucosio), informi il medico o l'infermiere che sta prendendo Augmentin. Questo perché Augmentin può influenzare i risultati di questo tipo di esami.

Assunzione con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se suo figlio sta usando o ha di recente usato qualsiasi altro medicinale, compresi quelli acquistabili senza prescrizione medica e prodotti erboristici.

Se suo figlio sta prendendo allopurinolo (usato per la gotta) con Augmentin, è molto probabile che suo figlio possa avere una reazione allergica della pelle.

Se suo figlio sta prendendo probenecid (usato per la gotta), il medico può decidere di modificare la sua dose di Augmentin.

Se assieme ad Augmentin sta assumendo medicinali (come il warfarin) che aiutano a impedire la formazione di coaguli nel sangue, allora può essere necessario effettuare esami del sangue aggiuntivi.

Augmentin può influenzare il meccanismo d'azione del metotrexato (un medicinale usato per il trattamento di tumori o di malattie reumatiche).

Gravidanza e allattamento

Se sua figlia è in gravidanza o sta allattando, informi il medico o il farmacista.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Importanti informazioni sugli eccipienti di Augmentin

- Augmentin contiene aspartame (E951) che è fonte di fenilalanina. Può essere nocivo per i bambini nati con una malattia denominata 'fenilchetonuria'.
- Augmentin contiene maltodestrina (glucosio). Se il medico le ha detto che suo figlio ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di usare questo medicinale.

3. COME DARE AUGMENTIN

Dia sempre Augmentin seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Adulti e bambini di peso pari o superiore a 40 kg

- Le bustine non sono raccomandate per adulti e bambini di peso pari o superiore a 40 kg. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Bambini di peso inferiore a 40 kg

Tutte le dosi sono calcolate sulla base del peso corporeo espresso in chilogrammi del bambino.

- Il medico la consiglierà sulla dose di Augmentin da dare al suo neonato o bambino.

125 mg/31,25 mg e 250 mg/62,5 mg polvere per sospensione orale in bustine

- Dose usuale – da 20 mg/5 mg fino a 60 mg/15 mg per kg di peso corporeo al giorno, somministrata in tre dosi successive.

400 mg/57 mg polvere per sospensione orale in bustine

- Dose usuale – da 25 mg/3,6 mg fino a 45 mg/6,4 mg per kg di peso corporeo al giorno, somministrata in due dosi successive.
- Dose più alta – fino a 70 mg/10 mg per kg di peso corporeo al giorno, somministrata in due dosi successive.

250 mg/31,25 mg e 500 mg/62,5 mg polvere per sospensione orale in bustine

- Dose usuale – da 40 mg/5 mg fino a 80 mg/10 mg per kg di peso corporeo al giorno, somministrata in tre dosi successive.

Pazienti con problemi ai reni e al fegato

- Se suo figlio ha problemi ai reni, la dose potrebbe essere diminuita. Il medico potrebbe scegliere un dosaggio diverso o un diverso medicinale.
- Se suo figlio ha problemi al fegato, potrebbero essere richiesti esami del sangue più frequenti per controllare come funziona il suo fegato.

Come dare Augmentin

- Subito prima di dare Augmentin, aprire la bustina e mescolare il contenuto con un bicchiere di acqua
- Faccia bere la sospensione a suo figlio all'inizio del pasto o subito prima
- Distanzi le dosi in modo regolare durante il giorno, almeno a distanza di 4 ore. Non gli faccia prendere 2 dosi in 1 ora.
- Non faccia prendere a suo figlio Augmentin per più di 2 settimane. Se suo figlio non si sente bene deve tornare dal medico

Se suo figlio prende più Augmentin di quanto deve

Se suo figlio prende troppo Augmentin, i segni possono includere alterazioni dello stomaco (nausea, vomito o diarrea) o convulsioni. Ne parli al medico non appena possibile. Porti la confezione del medicinale o il flacone per mostrarlo al medico.

Se dimentica di dare Augmentin

Se lei dimentica di dare a suo figlio una dose, gliela dia non appena lo ricorda. Non deve dargli la dose successiva troppo presto, ma deve aspettare circa 4 ore prima di dargli la dose successiva.

Se il suo bambino interrompe il trattamento con Augmentin

Continui a dare Augmentin a suo figlio fino a che il trattamento non sia finito, anche se le sembra che stia meglio. Suo figlio ha bisogno di ogni dose per combattere l'infezione. Se alcuni batteri sopravvivono, possono causare il ritorno dell'infezione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Augmentin può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Condizioni a cui lei deve prestare attenzione

Reazioni allergiche:

- eruzioni cutanee
- infiammazione dei vasi sanguigni (*vasculiti*) che possono essere visibili come macchie rosse o violacee sulla pelle, ma che possono interessare altre parti del corpo
- febbre, dolore alle articolazioni, gonfiore delle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine
- gonfiore, a volte del viso o della bocca (*angioedema*), che causa difficoltà nel respirare
- collasso.

➔ **Contatti immediatamente il medico** se suo figlio presenta uno di questi sintomi. **Smetta di prendere Augmentin.**

Infiammazione intestinale

Infiammazione intestinale, che causa diarrea acquosa generalmente con sangue e muco, dolore di stomaco e/o febbre.

➔ Se suo figlio presenta questi sintomi, **contatti il prima possibile il medico** per un consiglio.

Effetti indesiderati molto comuni

Possono interessare più di 1 su 10 persone

- diarrea (negli adulti).

Effetti indesiderati comuni

Possono interessare fino a 1 su 10 persone

- mugugno (*candida* – un'infezione da funghi della vagina, bocca o pieghe della pelle)
 - nausea, specialmente quando si assumono alte dosi
- ➔ se ne soffre, prenda Augmentin prima del cibo
- vomito
 - diarrea (nei bambini).

Effetti indesiderati non comuni

Possono interessare fino a 1 su 100 persone

- eruzioni cutanee, prurito
- eruzione cutanea in rilievo, con prurito (*orticaria*)
- cattiva digestione
- capogiri
- mal di testa.

Effetti indesiderati non comuni possono essere visibili dagli esami del sangue:

- aumento di alcune proteine (*enzimi*) prodotte dal fegato.

Effetti indesiderati rari

Possono interessare fino a 1 su 1000 persone

- eruzioni cutanee, che possono presentarsi come vescicole e sembrare piccoli bersagli (macchia scura centrale circondata da un'area più pallida, con un anello scuro intorno al bordo – *eritema multiforme*)
- ➔ se lei nota uno di questi sintomi contatti il medico urgentemente

Effetti indesiderati rari possono essere visibili dagli esami del sangue:

- basso numero delle cellule coinvolte nella coagulazione del sangue
- basso numero di globuli bianchi

Altri effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati si presentano in un numero molto limitato di persone, ma la loro esatta frequenza non è nota.

- Reazioni allergiche (vedere sopra)
- Infiammazione intestinale (vedere sopra)
- Gravi reazioni della pelle:
 - una diffusa eruzione cutanea con vescicole e distacco della pelle, particolarmente intorno a bocca, naso, occhi e genitali (*sindrome di Stevens-Johnson*), e una forma più grave, che causa un esteso distacco della pelle (più del 30% della superficie del corpo – *necrolisi epidermica tossica*)
 - diffusa eruzione cutanea rossa con piccole vescicole contenenti pus (*dermatite bollosa esfoliativa*)
 - una eruzione cutanea, rossa, con croste e rigonfiamenti sotto la pelle e vescicole (*esantema pustoloso*).

➔ **Se suo figlio presenta uno di questi sintomi contatti il medico immediatamente.**

- infiammazione del fegato (*epatite*)
- ittero, causato dall'aumento nel sangue di bilirubina (una sostanza prodotta nel fegato) che può far apparire di colore giallo la pelle e il bianco degli occhi
- infiammazione dei tubuli dei reni
- il sangue impiega più tempo a coagulare
- iperattività
- convulsioni (nelle persone che assumono alte dosi di Augmentin o che hanno problemi ai reni)
- lingua nera che appare coperta di peli
- macchie sui denti (nei bambini), generalmente rimosse dallo spazzolamento.

Effetti indesiderati che possono essere visibili dagli esami del sangue o delle urine:

- grave riduzione del numero dei globuli bianchi
- basso numero di globuli rossi (*anemia emolitica*)
- cristalli nelle urine.

Se suo figlio presenta effetti indesiderati

➔ Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati **peggiora o diventa fastidioso**, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, **informi il medico o il farmacista.**

5. COME CONSERVARE AUGMENTIN

[Completare con i dati nazionali]

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Augmentin dopo la data di scadenza riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non usa più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Augmentin

[Completare con i dati nazionali]

Descrizione dell'aspetto di Augmentin e contenuto della confezione

[Completare con i dati nazionali]

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

125 mg/31,25 mg polvere per sospensione orale in bustine

Svezia – Spektramox

Regno Unito – Augmentin

250 mg/62,5 mg polvere per sospensione orale in bustine

Spagna – Clavumox

400 mg/57 mg polvere per sospensione orale in bustine

Italia – Augmentin, Neoduplamox, Clavulin

250 mg/31,25 mg polvere per sospensione orale in bustine

Francia – Augmentin

500 mg/62,5 mg polvere per sospensione orale in bustine

Francia – Augmentin

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.

[Completare con i dati nazionali]

Igiene comportamentale

Gli antibiotici sono usati per il trattamento delle infezioni batteriche. Non sono efficaci per le infezioni virali.

Alcune volte un'infezione causata da batteri non risponde alla terapia di un antibiotico. La ragione più comune per cui questo accade è che i batteri che causano l'infezione sono resistenti all'antibiotico che viene utilizzato. Questo significa che i batteri sopravvivono e si moltiplicano nonostante l'antibiotico.

I batteri diventano resistenti agli antibiotici per diverse ragioni. Usando gli antibiotici in maniera appropriata si può ridurre l'insorgenza di resistenza ai batteri.

Quando il medico le prescrive una terapia antibiotica, questa è indicata solo per la malattia che ha in corso. Presti attenzione ai seguenti consigli, al fine di evitare l'emergenza della resistenza batterica che causa il blocco dell'attività antibiotica.

1. È molto importante che lei prenda l'antibiotico alla giusta dose, nei momenti stabiliti e per il giusto numero di giorni. Legga le istruzioni del foglio illustrativo e se qualcosa non le è chiaro, chieda spiegazioni al medico o farmacista.
2. Non prenda antibiotici se non sono stati prescritti espressamente per lei e li usi solo per l'infezione per la quale sono stati prescritti.
3. Non usi gli antibiotici che sono stati prescritti ad altre persone anche se ha un'infezione simile alla loro.
4. Non dia ad altri gli antibiotici che sono stati espressamente prescritti per lei.
5. Se alla fine della cura le avanza dell'antibiotico, lo riporti al farmacista in modo che venga smaltito in maniera appropriata.

Istruzioni per la ricostituzione

[Completare con i dati nazionali]

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

- {Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 125 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale}
- {Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 50 mg/12,5 mg/ml polvere per sospensione orale}
- {Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 125 mg/31,25 mg/5 ml polvere per sospensione orale}
- {Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale}
- {Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 200 mg/28,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale}
- {Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale (aroma fragola)}
- {Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale (aroma frutti misti)}
- {Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 100 mg/12,5 mg/ml polvere per sospensione orale}
- {Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 600 mg/42,9 mg/5 ml polvere per sospensione orale}

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

Legga attentamente questo foglio prima di dare a suo figlio questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per neonati o bambini. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale può essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali a quelli di suo figlio.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Augmentin e a che cosa serve
2. Prima di dare Augmentin
3. Come dare Augmentin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Augmentin
6. Altre informazioni

a. CHE COS'E' AUGMENTIN E A CHE COSA SERVE

Augmentin è un antibiotico che funziona uccidendo i batteri che causano infezioni. Contiene due diversi medicinali chiamati amoxicillina e acido clavulanico. L'amoxicillina appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati "penicilline" la cui attività può a volte essere bloccata (vengono resi inattivi). L'altro componente attivo (acido clavulanico) impedisce che questo avvenga.

Augmentin è utilizzato nei neonati e nei bambini per trattare le seguenti infezioni:

125 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale

- infezioni dei seni nasali

- infezioni del tratto urinario
- infezioni della pelle e dei tessuti molli
- infezioni dentali

50 mg/12,5 mg/ml, 125 mg/31,25 mg/5 ml, 250 mg/62,5 mg/5 ml, 200 mg/28,5 mg/5 ml, 400 mg/57 mg/5 ml (aroma fragola), 400 mg/57 mg/5 ml (aroma frutti misti), 100 mg/12,5 mg/ml polvere per sospensione orale

- infezioni dell'orecchio medio e dei seni nasali
- infezioni del tratto respiratorio
- infezioni del tratto urinario
- infezioni della pelle e dei tessuti molli incluse infezioni dentali
- infezioni delle ossa e delle articolazioni

600 mg/42,9 mg/5 ml polvere per sospensione orale

- infezioni dell'orecchio medio
- infezioni polmonari

b. PRIMA DI DARE AUGMENTIN

Non faccia prendere Augmentin a suo figlio:

- se è allergico (ipersensibile) ad amoxicillina, acido clavulanico o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Augmentin (elencati nel paragrafo 6)
- se ha avuto una reazione allergica (ipersensibilità) a qualsiasi altro antibiotico. Questo può includere una eruzione cutanea o un gonfiore del viso o del collo
- se ha avuto problemi al fegato o ittero (colorazione gialla della pelle) quando ha preso un antibiotico.

➔ **Non faccia prendere Augmentin a suo figlio se uno di questi casi riguarda suo figlio.** Se ha dubbi, parli con il medico o il farmacista prima di far prendere Augmentin.

Faccia particolare attenzione con Augmentin

Parli con il medico o il farmacista prima di far prendere questo medicinale a suo figlio se:

- ha la mononucleosi infettiva
- è stato in trattamento per problemi al fegato o ai reni
- non urina in modo regolare.

Se lei non è sicuro che uno dei casi sopra descritti riguarda suo figlio, ne parli al medico o al farmacista prima di far prendere Augmentin.

In alcuni casi, il medico può fare un'indagine per valutare il tipo di batterio che ha causato l'infezione di suo figlio.

Sulla base dei risultati, gli può prescrivere un dosaggio diverso di Augmentin o un medicinale diverso.

Condizioni a cui lei deve prestare attenzione

Augmentin può portare al peggioramento di alcune condizioni esistenti, o causare effetti indesiderati gravi. Questi possono includere reazioni allergiche, convulsioni e infiammazioni dell'intestino. Lei deve prestare attenzione ad alcuni sintomi durante la somministrazione di Augmentin a suo figlio, al fine di ridurre qualsiasi rischio. Vedere "*Condizioni a cui lei deve prestare attenzione*" al **Paragrafo 4**.

Esami del sangue e delle urine

Se suo figlio sta per effettuare gli esami del sangue (come per esempio controlli relativi ai globuli rossi o esami di funzionalità del fegato) o esami delle urine (per il glucosio), informi il medico o l'infermiere che sta prendendo Augmentin. Questo perché Augmentin può influenzare i risultati di questo tipo di esami.

Assunzione con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se suo figlio sta usando o ha di recente usato qualsiasi altro medicinale, compresi quelli acquistabili senza prescrizione medica e prodotti erboristici.

Se suo figlio sta prendendo allopurinolo (usato per la gotta) con Augmentin, è molto probabile che suo figlio possa avere una reazione allergica della pelle.

Se suo figlio sta prendendo probenecid (usato per la gotta), il medico può decidere di modificare la dose di Augmentin.

Se assieme ad Augmentin sta assumendo medicinali (come il warfarin) che aiutano a impedire la formazione di coaguli nel sangue, allora può essere necessario effettuare esami del sangue aggiuntivi.

Augmentin può influenzare il meccanismo d'azione del metotrexato (un medicinale usato per il trattamento di tumori o di malattie reumatiche).

Gravidanza e allattamento

Se sua figlia è in gravidanza o sta allattando, informi il medico o il farmacista.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di far prendere qualsiasi medicinale.

Importanti informazioni sugli eccipienti di Augmentin

- Augmentin contiene aspartame (E951) che è fonte di fenilalanina. Può essere nocivo per i bambini nati con una malattia denominata 'fenilchetonuria'.
- Augmentin contiene maltodestrina (glucosio). Se il medico l'ha informata di una intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di usare questo medicinale.

c. COME DARE AUGMENTIN

Dia sempre Augmentin seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Adulti e bambini di peso pari o superiore a 40 kg

- Questa sospensione non è raccomandata per adulti e bambini di peso pari o superiore a 40 kg. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Bambini di peso inferiore a 40 kg

Tutte le dosi sono calcolate sulla base del peso corporeo espresso in chilogrammi del bambino. Il medico la consiglierà sulla dose di Augmentin da dare al suo neonato o bambino.

125 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale

- Dose usuale – da 9 mg/4,5 mg fino a 18 mg/9 mg per kg di peso corporeo al giorno, somministrata in tre dosi successive.

Augmentin 125 mg/62,5 mg/5 ml sospensione non è usualmente raccomandato per bambini di età inferiore a 6 anni.

50 mg/12,5 mg/ml polvere per sospensione orale

- Deve dotarsi di una siringa di plastica dosatrice. La userà per dare al suo neonato o bambino la giusta dose.
- Dose usuale – da 20 mg/5 mg fino a 60 mg/15 mg per kg di peso corporeo al giorno, somministrata in tre dosi successive.

125 mg/31,25 mg/5 ml e 250 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale

- Deve dotarsi di un cucchiaino dosatore di plastica o di un misurino dosatore. Lo userà per dare al suo neonato o bambino la giusta dose.
- Dose usuale – da 20 mg/5 mg fino a 60 mg/15 mg per kg di peso corporeo al giorno, somministrata in tre dosi successive.

200 mg/28,5 mg/5 ml; 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale (aroma frutti misti)

- Deve dotarsi di un cucchiaino dosatore di plastica o di un misurino dosatore. Lo userà per dare al suo neonato o bambino la giusta dose.
- Dose usuale – da 25 mg/3,6 mg fino a 45 mg/6,4 mg per kg di peso corporeo al giorno, somministrata in due dosi successive.
- Dose più alta – fino a 70 mg/10 mg per kg di peso corporeo al giorno, somministrata in due dosi successive.

400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale (aroma fragola)

- Deve dotarsi di una siringa di plastica dosatrice, cucchiaino dosatore o di un misurino dosatore. Li userà per dare al suo neonato o bambino la giusta dose.
- Dose usuale – da 25 mg/3,6 mg fino a 45 mg/6,4 mg per kg di peso corporeo al giorno, somministrata in due dosi successive.
- Dose più alta – fino a 70 mg/10 mg per kg di peso corporeo al giorno, somministrata in due dosi successive.

100 mg/12,5 mg/ml polvere per sospensione orale

- Deve dotarsi di una siringa di plastica dosatrice. La userà per dare al suo neonato o bambino la giusta dose.
- Dose usuale – da 40 mg/5 mg fino a 80 mg/10 mg per kg di peso corporeo al giorno, somministrata in tre dosi successive.

600 mg/42,9 mg/5 ml polvere per sospensione orale

- Deve dotarsi di un cucchiaino dosatore di plastica o di un misurino dosatore. Lo userà per dare al suo neonato o bambino la giusta dose.
- Dose usuale – 90 mg/6,4 mg per kg di peso corporeo al giorno, somministrata in due dosi successive.

Augmentin non è raccomandato per bambini con meno di tre mesi.

Pazienti con problemi ai reni e al fegato

- Se suo figlio ha problemi ai reni, la dose potrebbe essere diminuita. Il medico potrebbe scegliere un dosaggio diverso o un diverso medicinale.
- Se suo figlio ha problemi al fegato, potrebbero essere richiesti esami del sangue più frequenti per controllare come funziona il suo fegato.

Come dare Augmentin

- Agiti sempre la confezione prima di prelevare ogni singola dose
- Somministrare la dose all'inizio del pasto o subito prima
- Distanzi le dosi in modo regolare durante il giorno, almeno a distanza di 4 ore. Non faccia prendere 2 dosi in 1 ora.
- Non faccia prendere a suo figlio Augmentin per più di 2 settimane. Se suo figlio non si sente bene deve tornare dal medico.

Se fa prendere più Augmentin di quanto deve

Se suo figlio prende troppo Augmentin, i segni possono includere alterazioni dello stomaco (nausea, vomito o diarrea) o convulsioni. Ne parli al medico non appena possibile. Porti la confezione del medicinale o il flacone per mostrarlo al medico.

Se dimentica di far prendere Augmentin

Se dimentica di far prendere una dose a suo figlio, gliela dia non appena lo ricorda. Non deve dare a suo figlio la dose successiva troppo presto, ma deve aspettare circa 4 ore prima di fargli prendere la dose successiva.

Se suo figlio interrompe il trattamento con Augmentin

Continui a far prendere Augmentin a suo figlio fino a che il trattamento non sia finito, anche se le sembra che stia meglio. Suo figlio ha bisogno di ogni dose per combattere l'infezione. Se alcuni batteri sopravvivono, possono causare il ritorno dell'infezione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Augmentin può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Condizioni a cui lei deve prestare attenzione

Reazioni allergiche:

- eruzioni cutanee
- infiammazione dei vasi sanguigni (*vasculiti*) che possono essere visibili come macchie rosse o violacee sulla pelle, ma che possono interessare altre parti del corpo
- febbre, dolore alle articolazioni, gonfiore delle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine
- gonfiore, a volte del viso o della bocca (*angioedema*), che causa difficoltà nel respirare
- collasso.

➔ **Contatti immediatamente il medico** se suo figlio presenta uno di questi sintomi. **Smetta di fargli prendere Augmentin.**

Infiammazione intestinale

Infiammazione intestinale, che causa diarrea acquosa generalmente con sangue e muco, dolore di stomaco e/o febbre.

➔ Se suo figlio presenta questi sintomi, **contatti il prima possibile il medico** per un consiglio.

Effetti indesiderati molto comuni

Possono interessare più di 1 su 10 persone

- diarrea (negli adulti).

Effetti indesiderati comuni

Possono interessare fino a 1 su 10 persone

- mugugno (*candida* – un'infezione da funghi della vagina, bocca o pieghe della pelle)
 - nausea, specialmente quando si assumono alte dosi
- ➔ se ne soffre, prenda Augmentin prima del cibo
- vomito
 - diarrea (nei bambini).

Effetti indesiderati non comuni

Possono interessare fino a 1 su 100 persone

- eruzioni cutanee, prurito
- eruzione cutanea in rilievo, con prurito (*orticaria*)
- cattiva digestione
- capogiri
- mal di testa.

Effetti indesiderati non comuni possono essere visibili dagli esami del sangue:

- aumento di alcune proteine (*enzimi*) prodotte dal fegato.

Effetti indesiderati rari

Possono interessare fino a 1 su 1000 persone

- eruzioni cutanee, che possono presentarsi come vescicole e sembrare piccoli bersagli (macchia scura centrale circondata da un'area più pallida, con un anello scuro intorno al bordo – *eritema multiforme*)

➔ se lei nota uno di questi sintomi contatti il medico urgentemente

Effetti indesiderati rari possono essere visibili dagli esami del sangue:

- basso numero delle cellule coinvolte nella coagulazione del sangue
- basso numero di globuli bianchi.

Altri effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati si presentano in un numero molto limitato di persone, ma la loro esatta frequenza non è nota.

- Reazioni allergiche (vedere sopra)
- Infiammazione intestinale (vedere sopra)
- Gravi reazioni della pelle:
 - una diffusa eruzione cutanea con vescicole e distacco della pelle, particolarmente intorno a bocca, naso, occhi e genitali (*sindrome di Stevens-Johnson*), e una forma più grave, che causa un esteso distacco della pelle (più del 30% della superficie del corpo – *necrolisi epidermica tossica*)
 - diffusa eruzione cutanea rossa con piccole vescicole contenenti pus (*dermatite bollosa esfoliativa*)
 - una eruzione cutanea, rossa, con croste e rigonfiamenti sotto la pelle e vescicole (*esantema pustoloso*).

➔ **Se suo figlio presenta uno di questi sintomi contatti il medico immediatamente.**

- infiammazione del fegato (*epatite*)
- ittero, causato dall'aumento nel sangue di bilirubina (una sostanza prodotta nel fegato) che può far apparire di colore giallo la pelle e il bianco degli occhi
- infiammazione dei tubuli dei reni
- il sangue impiega più tempo a coagulare
- iperattività
- convulsioni (nelle persone che assumono alte dosi di Augmentin o che hanno problemi ai reni)
- lingua nera che appare coperta di peli
- macchie sui denti (nei bambini), generalmente rimosse dallo spazzolamento.

Effetti indesiderati che possono essere visibili dagli esami del sangue o delle urine:

- grave riduzione del numero dei globuli bianchi
- basso numero di globuli rossi (*anemia emolitica*)
- cristalli nelle urine.

Se suo figlio presenta effetti indesiderati

➔ Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati **peggiora o diventa fastidioso**, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, **informi il medico o il farmacista.**

5. COME CONSERVARE AUGMENTIN

[Completare con i dati nazionali]

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non usa più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Augmentin

[Completare con i dati nazionali]

Descrizione dell'aspetto di Augmentin e contenuto della confezione

[Completare con i dati nazionali]

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

125 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale
Irlanda – Augmentin, Clavamel

50 mg/12,5 mg/ml polvere per sospensione orale
Germania – Augmentan

125 mg/31,25 mg/5 ml polvere per sospensione orale
Austria – Clavamox
Belgio – Augmentin
Bulgaria – Augmentin
Cipro – Noprilam
Repubblica Ceca – Augmentin
Danimarca – Spektramox
Germania – Augmentan
Grecia – Augmentin
Ungheria – Augmentin
Irlanda – Augmentin, Clavamel
Lussemburgo – Augmentin
Olanda – Augmentin, Amoxicilline/clavulaanzuur
Polonia – Augmentin
Portogallo – Augmentin, Clavamox, Noprilam, Penilan
Spagna – Clavumox
Svezia – Spektramox
Regno Unito – Augmentin

250 mg/62,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale
Austria – Clavamox
Belgio – Augmentin
Bulgaria – Augmentin
Cipro – Augmentin, Noprilam
Repubblica Ceca – Augmentin
Danimarca – Spektramox
Germania – Augmentan
Grecia – Augmentin

Ungheria – Augmentin
Islanda – Augmentin
Lussemburgo – Augmentin
Olanda – Augmentin, Amoxicilline/clavulaanzuur
Polonia – Augmentin
Portogallo – Augmentin Forte, Clavamox, Noprilam, Penilan Forte
Svezia – Spektramox
Regno Unito – Augmentin

200 mg/28,5 mg/5 ml polvere per sospensione orale

Finlandia – Clavurion
Lituania – Augmentin
Regno Unito – Augmentin Duo

400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale (aroma frutti misti)

Bulgaria – Augmentin
Germania – Augmentan
Lituania – Augmentin

400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale (aroma fragola)

Austria – Augmentin, Clavamox Duo
Cipro – Augmentin, Noprilam DT
Repubblica Ceca – Augmentin Duo
Estonia – Augmentin
Finlandia – Augmentin, Clavurion
Grecia – Augmentin
Ungheria – Augmentin Duo
Islanda – Augmentin
Irlanda – Augmentin Duo
Italia – Augmentin, Neoduplamox, Clavulin
Lettonia – Augmentin
Malta – Augmentin, Noprilam DT
Polonia – Augmentin
Portogallo – Augmentin Duo, Clavamox DT
Romania – Augmentin BIS
Repubblica Slovacca – Augmentin DUO
Slovenia – Augmentin
Svezia – Spektramox
Regno Unito – Augmentin Duo

100 mg/12,5 mg/ml polvere per sospensione orale

Francia – Augmentin
Olanda – Augmentin
Spagna – Augmentine

600 mg/42,9 mg/5 ml polvere pe sospensione orale

Bulgaria – Augmentin ES
Cipro – Augmentin ES
Grecia – Augmentin ES
Ungheria – Augmentin Extra
Lettonia – Augmentin ES
Lituania – Augmentin ES
Polonia – Augmentin ES
Portogallo – Augmentin ES, Clavamox ES
Romania – Augmentin ES
Repubblica Slovacca – Augmentin ES

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.

[Completare con i dati nazionali]

Igiene comportamentale

Gli antibiotici sono usati per il trattamento delle infezioni batteriche. Non sono efficaci per le infezioni virali.

Alcune volte un'infezione causata da batteri non risponde alla terapia di un antibiotico. La ragione più comune per cui questo accade è che i batteri che causano l'infezione sono resistenti all'antibiotico che viene utilizzato. Questo significa che i batteri sopravvivono e si moltiplicano nonostante l'antibiotico.

I batteri diventano resistenti agli antibiotici per diverse ragioni. Usando gli antibiotici in maniera appropriata si può ridurre l'insorgenza di resistenza ai batteri.

Quando il medico le prescrive una terapia antibiotica, questa è indicata solo per la malattia che ha in corso. Presti attenzione ai seguenti consigli, al fine di evitare l'emergenza della resistenza batterica che causa il blocco dell'attività antibiotica.

1. È molto importante che lei prenda l'antibiotico alla giusta dose, nei momenti stabiliti e per il giusto numero di giorni. Legga le istruzioni del foglio illustrativo e se qualcosa non le è chiaro, chieda spiegazioni al medico o farmacista.
2. Non prenda antibiotici se non sono stati prescritti espressamente per lei e li usi solo per l'infezione per la quale sono stati prescritti.
3. Non usi gli antibiotici che sono stati prescritti ad altre persone anche se ha un'infezione simile alla loro.
4. Non dia ad altri gli antibiotici che sono stati espressamente prescritti per lei.
5. Se alla fine della cura le avanza dell'antibiotico, lo riporti al farmacista in modo che venga smaltito in maniera appropriata.

Istruzioni per la ricostituzione

[Completare con i dati nazionali]

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg/25 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/50 mg polvere per soluzione per iniezione/infusione}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg/100 mg polvere per soluzione per iniezione/infusione}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 1000 mg/100 mg polvere per soluzione per iniezione/infusione}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 1000 mg/200 mg polvere per soluzione per iniezione/infusione}

{Augmentin e denominazioni associate (vedere Allegato I) 2000 mg/200 mg polvere per soluzione per infusione}

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amoxicillina/acido clavulanico

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista o l'infermiere.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Augmentin e a che cosa serve
2. Prima di prendere Augmentin
3. Come prendere Augmentin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Augmentin
6. Altre informazioni

1. CHE COS'E' AUGMENTIN E A CHE COSA SERVE

Augmentin è un antibiotico che funziona uccidendo i batteri che causano infezioni. Contiene due diversi medicinali chiamati amoxicillina e acido clavulanico. L'amoxicillina appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati "penicilline" la cui attività può a volte essere bloccata (vengono resi inattivi). L'altro componente attivo (acido clavulanico) impedisce che questo avvenga.

Augmentin è utilizzato negli adulti e nei bambini per trattare le seguenti infezioni:

- infezioni gravi dell'orecchio, naso e gola
- infezioni del tratto respiratorio
- infezioni del tratto urinario
- infezioni della pelle e dei tessuti molli incluse le infezioni dentali
- infezioni delle ossa e delle articolazioni
- infezioni addominali
- infezioni degli organi genitali femminili

Augmentin è utilizzato negli adulti e nei bambini per prevenire le infezioni associate ai maggiori interventi chirurgici.

2. PRIMA DI PRENDERE AUGMENTIN

Non prenda Augmentin:

- se è allergico (ipersensibile) ad amoxicillina, acido clavulanico, penicillina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Augmentin (elencati nel paragrafo 6)
- se ha avuto una reazione allergica grave (ipersensibilità) a qualsiasi altro antibiotico. Questo può includere una eruzione cutanea o un gonfiore del viso o del collo
- se ha avuto problemi al fegato o ittero (colorazione gialla della pelle) quando ha preso un antibiotico.

➔ **Non prenda Augmentin se uno di questi casi la riguarda.** Se ha dubbi, parli con il medico o il farmacista o l'infermiere prima di prendere Augmentin.

Faccia particolare attenzione con Augmentin

Parli con il medico o il farmacista o l'infermiere prima di prendere questo medicinale se lei:

- ha la mononucleosi infettiva
- è stato in trattamento per problemi al fegato o ai reni
- non urina in modo regolare.

Se lei non è sicuro che uno dei casi sopra descritti la riguarda, ne parli al medico o al farmacista o all'infermiere prima di prendere Augmentin.

In alcuni casi, il medico può fare un'indagine per valutare il tipo di batterio che ha causato la sua infezione.

Sulla base dei risultati, le può prescrivere un dosaggio diverso di Augmentin o un medicinale diverso.

Condizioni a cui lei deve prestare attenzione

Augmentin può portare al peggioramento di alcune condizioni esistenti, o causare effetti indesiderati gravi. Questi possono includere reazioni allergiche, convulsioni e infiammazioni dell'intestino. Lei deve prestare attenzione ad alcuni sintomi durante l'assunzione di Augmentin, al fine di ridurre qualsiasi rischio. Vedere "*Condizioni a cui lei deve prestare attenzione*" al **Paragrafo 4**.

Esami del sangue e delle urine

Se lei sta per effettuare gli esami del sangue (come per esempio controlli relativi ai globuli rossi o esami di funzionalità del fegato) informi il medico o l'infermiere che sta prendendo Augmentin. Questo perché Augmentin può influenzare i risultati di questo tipo di esami.

Assunzione con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista o l'infermiere se lei sta usando o ha di recente usato qualsiasi altro medicinale, compresi quelli acquistabili senza prescrizione medica e prodotti erboristici.

Se sta prendendo allopurinolo (usato per la gotta) con Augmentin, è molto probabile che lei possa avere una reazione allergica della pelle.

Se sta prendendo probenecid (usato per la gotta), il medico può decidere di modificare la sua dose di Augmentin.

Se assieme ad Augmentin sta assumendo medicinali (come il warfarin) che aiutano a impedire la formazione di coaguli nel sangue, allora può essere necessario effettuare esami del sangue aggiuntivi.

Augmentin può influenzare il meccanismo d'azione del metotrexato (un medicinale usato per il trattamento di tumori o di malattie reumatiche).

Gravidanza e allattamento

Se lei è in gravidanza o sta allattando, chiedi consiglio al medico o al farmacista o all'infermiere.

Importanti informazioni sugli eccipienti di Augmentin

250 mg/25 mg polvere per iniezione o infusione

- Augmentin 250 mg/25 mg contiene approssimativamente 15,7 mg (0,7 mmol) di sodio. Questo deve essere tenuto in considerazione se lei segue una dieta iposodica.
- Augmentin 250 mg/25 mg contiene approssimativamente 4,9 mg (0,1 mmol) di potassio. Questo deve essere tenuto in considerazione per pazienti con problemi renali o per pazienti con una dieta controllata in contenuto di potassio.

500 mg/50 mg polvere per iniezione o infusione

- Augmentin 500 mg/50 mg contiene approssimativamente 31,5 mg (1,4 mmol) di sodio. Questo deve essere tenuto in considerazione se lei segue una dieta iposodica.
- Augmentin 500 mg/50 mg contiene approssimativamente 9,8 mg (0,3 mmol) di potassio. Questo deve essere tenuto in considerazione per pazienti con problemi renali o per pazienti con una dieta controllata in contenuto di potassio.

500 mg/100 mg polvere per iniezione o infusione

- Augmentin 500 mg/100 mg contiene approssimativamente 31,4 mg (1,4 mmol) di sodio. Questo deve essere tenuto in considerazione se lei segue una dieta iposodica.
- Augmentin 500 mg/100 mg contiene approssimativamente 19,6 mg (0,5 mmol) di potassio. Questo deve essere tenuto in considerazione per pazienti con problemi renali o per pazienti con una dieta controllata in contenuto di potassio.

1000 mg/100 mg polvere per iniezione o infusione

- Augmentin 1000 mg/100 mg contiene approssimativamente 62,9 mg (2,7 mmol) di sodio. Questo deve essere tenuto in considerazione se lei segue una dieta iposodica.
- Augmentin 1000 mg/100 mg contiene approssimativamente 19,6 mg (0,5 mmol) di potassio. Questo deve essere tenuto in considerazione per pazienti con problemi renali o per pazienti con una dieta controllata in contenuto di potassio.

1000 mg/200 mg polvere per iniezione o infusione

- Augmentin 1000 mg/200 mg contiene approssimativamente 62,9 mg (2,7 mmol) di sodio. Questo deve essere tenuto in considerazione se lei segue una dieta iposodica.
- Augmentin 1000 mg/200 mg contiene approssimativamente 39,3 mg (1,0 mmol) di potassio. Questo deve essere tenuto in considerazione per pazienti con problemi renali o per pazienti con una dieta controllata in contenuto di potassio.

2000 mg/200 mg polvere per infusione

- Augmentin 2000 mg/200 mg contiene approssimativamente 125,9 mg (5,5 mmol) di sodio. Questo deve essere tenuto in considerazione se lei segue una dieta iposodica.
- Augmentin 2000 mg/200 mg contiene approssimativamente 39,3 mg (1,0 mmol) di potassio. Questo deve essere tenuto in considerazione per pazienti con problemi renali o per pazienti con una dieta controllata in contenuto di potassio.

3. COME PRENDERE AUGMENTIN

Non prenda mai questo medicinale di sua iniziativa. Questo medicinale le verrà somministrato da una persona qualificata, medico o infermiere.

Le dosi usuali sono:

250 mg/25 mg, 500 mg/50 mg, 1000 mg/100 mg, 2000 mg/200 mg polvere per iniezione o infusione

Adulti e bambini di peso uguale o superiore a 40 kg

| | |
|--|---|
| Dose standard | 1000 mg/100 mg ogni 8 - 12 ore. |
| Dose più alta | 1000 mg/100 mg ogni 8 ore o 2000 mg/200 mg ogni 12 ore Per infezioni molto severe, la dose può essere aumentata fino a 2000 mg/200 mg ogni 8 ore. |
| Per fermare un'infezione durante e dopo un intervento chirurgico | Da 1000 mg/100 mg a 2000 mg/200 mg prima dell'intervento quando sta prendendo l'anestetico. La dose può essere diversa a seconda dell'intervento che lei deve fare. Il medico può ripetere la dose se l'intervento dura più di un'ora. |

Bambini di peso inferiore a 40 kg

- Tutte le dosi sono calcolate sulla base del peso corporeo espresso in chilogrammi del bambino.

| | |
|--|--|
| Bambini di 3 mesi e oltre: | 50 mg/5 mg per kg di peso corporeo ogni 8 ore |
| Bambini con meno di 3 mesi o di peso inferiore ai 4 kg | 50 mg/5 mg per kg di peso corporeo ogni 12 ore |

500 mg/100 mg, 1000 mg/200 mg polvere per iniezione o infusione

Adulti e bambini di peso uguale o superiore a 40 kg

| | |
|--|---|
| Dose standard | 1000 mg/200 mg ogni 8 ore. |
| Per fermare un'infezione durante e dopo un intervento chirurgico | 1000 mg/200 mg prima dell'intervento quando sta prendendo l'anestetico La dose può essere diversa a seconda dell'intervento che lei deve fare. Il medico può ripetere la dose se l'intervento dura più di 1 ora. |

Bambini di peso inferiore a 40 kg

- Tutte le dosi sono calcolate sulla base del peso corporeo espresso in chilogrammi del bambino.

| | |
|--|--|
| Bambini di 3 mesi e oltre: | 25 mg/5 mg per kg di peso corporeo ogni 8 ore |
| Bambini con meno di 3 mesi o di peso inferiore ai 4 kg | 25 mg/5 mg per kg di peso corporeo ogni 12 ore |

Pazienti con problemi ai reni e al fegato

- Se lei ha problemi ai reni, la dose potrebbe essere modificata. Il medico potrebbe scegliere un dosaggio diverso o un diverso medicinale.
- Se lei ha problemi al fegato, potrebbero essere richiesti esami del sangue più frequenti per controllare come funziona il suo fegato.

Come Augmentin le verrà somministrato

- Augmentin le verrà somministrato per iniezione endovenosa o per infusione endovenosa.
- Si assicuri di bere una quantità sufficiente di liquidi mentre le viene somministrato Augmentin.
- Non prenda Augmentin per più di 2 settimane. Se non si sente bene deve tornare dal medico

Se prende più Augmentin di quanto deve

E' molto improbabile che questo accada, ma se lei crede che ciò sia accaduto chiami subito il medico, il farmacista o l'infermiere. I segni possono includere alterazioni dello stomaco (nausea, vomito o diarrea) o convulsioni.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Augmentin può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Condizioni a cui lei deve prestare attenzione

Reazioni allergiche:

- eruzioni cutanee
- infiammazione dei vasi sanguigni (*vasculiti*) che possono essere visibili come macchie rosse o violacee sulla pelle, ma che possono interessare altre parti del corpo
- febbre, dolore alle articolazioni, gonfiore delle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine
- gonfiore, a volte del viso o della bocca (*angioedema*), che causa difficoltà nel respirare
- collasso.

➔ **Contatti immediatamente il medico** se lei presenta uno di questi sintomi. **Smetta di prendere Augmentin.**

Infiammazione intestinale

Infiammazione intestinale, che causa diarrea acquosa generalmente con sangue e muco, dolore di stomaco e/o febbre.

➔ Se lei presenta questi sintomi, **contatti il prima possibile il medico** per un consiglio.

Effetti indesiderati comuni

Possono interessare fino a 1 su 10 persone

- mugugno (*candida* – un'infezione da funghi della vagina, bocca o pieghe della pelle)
- diarrea.

Effetti indesiderati non comuni

Possono interessare fino a 1 su 100 persone

- eruzioni cutanee, prurito
 - eruzione cutanea in rilievo, con prurito (*orticaria*)
 - nausea, specialmente quando si assumono alte dosi
- se ne soffre, prenda Augmentin prima del cibo
- vomito
 - cattiva digestione
 - capogiri
 - mal di testa.

Effetti indesiderati non comuni possono essere visibili dagli esami del sangue:

- aumento di alcune proteine (*enzimi*) prodotte dal fegato.

Effetti indesiderati rari

Possono interessare fino a 1 su 1000 persone

- eruzioni cutanee, che possono presentarsi come vescicole e sembrare piccoli bersagli (macchia scura centrale circondata da un'area più pallida, con un anello scuro intorno al bordo – *eritema multiforme*)

➔ se lei nota uno di questi sintomi contatti il medico urgentemente

- gonfiore e arrossamento lungo la vena, con dolore più marcato se toccata

Effetti indesiderati rari possono essere visibili dagli esami del sangue:

- basso numero delle cellule coinvolte nella coagulazione del sangue
- basso numero di globuli bianchi

Altri effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati si presentano in un numero molto limitato di persone, ma la loro esatta frequenza non è nota.

- Reazioni allergiche (vedere sopra)
- Infiammazione intestinale (vedere sopra)
- Gravi reazioni della pelle:
 - una diffusa eruzione cutanea con vescicole e distacco della pelle, particolarmente intorno a bocca, naso, occhi e genitali (*sindrome di Stevens-Johnson*), e una forma più grave, che causa un esteso distacco della pelle (più del 30% della superficie del corpo – *necrolisi epidermica tossica*)
 - diffusa eruzione cutanea rossa con piccole vescicole contenenti pus (*dermatite bollosa esfoliativa*)
 - una eruzione cutanea, rossa, con croste e rigonfiamenti sotto la pelle e vescicole (*esantema pustoloso*).

➔ Se lei presenta uno di questi sintomi contatti il medico immediatamente.

- infiammazione del fegato (*epatite*)
- ittero, causato dall'aumento nel sangue di bilirubina (una sostanza prodotta nel fegato) che può far apparire di colore giallo la pelle e il bianco degli occhi
- infiammazione dei tubuli dei reni
- il sangue impiega più tempo a coagulare
- convulsioni (nelle persone che assumono alte dosi di Augmentin o che hanno problemi ai reni)

Effetti indesiderati che possono essere visibili dagli esami del sangue o delle urine:

- grave riduzione del numero dei globuli bianchi
- basso numero di globuli rossi (*anemia emolitica*)
- cristalli nelle urine.

Se lei presenta effetti indesiderati

➔ Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati **peggiora o diventa fastidioso**, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, **informi il medico o il farmacista**.

5. COME CONSERVARE AUGMENTIN

[Completare con i dati nazionali]

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Augmentin dopo la data di scadenza riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non usa più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Augmentin

[Completare con i dati nazionali]

Descrizione dell'aspetto di Augmentin e contenuto della confezione

[Completare con i dati nazionali]

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

250 mg/25 mg polvere per soluzione per iniezione o infusione

Germania – Augmentan

Olanda – Augmentin

500 mg/50 mg polvere per soluzione per iniezione o infusione

Austria – Augmentin intravenös, Clavamox intravenös

Belgio – Augmentin

Francia – Augmentin IV

Lussemburgo – Augmentin

Olanda – Augmentin

Spagna – Augmentine Intravenoso

500 mg/100 mg polvere per soluzione per iniezione o infusione

Cipro – Augmentin

Repubblica Ceca – Augmentin

Francia – Augmentin IV

Germania – Augmentan IV

Grecia – Augmentin

Ungheria – Augmentin

Islanda – Augmentin IV

Irlanda – Augmentin Intravenous

Malta – Augmentin Intravenous

Olanda – Augmentin

Polonia – Augmentin

Slovenia – Augmentin

Regno Unito – Augmentin Intravenous

1000 mg/100 mg polvere per soluzione per iniezione o infusione

Austria – Augmentin intravenös, Clavamox intravenös

Belgio – Augmentin

Francia – Augmentin IV

Lussemburgo – Augmentin

Olanda – Augmentin

1000 mg/200 mg polvere per soluzione per iniezione o infusione

Belgio – Augmentin

Cipro – Augmentin

Repubblica Ceca – Augmentin

Estonia – Augmentin

Francia – Augmentin IV
Germania – Augmentan IV
Grecia – Augmentin
Ungheria – Augmentin
Islanda – Augmentin IV
Irlanda – Augmentin Intravenous
Italia – Augmentin
Lettonia – Augmentin
Lussemburgo – Augmentin
Malta – Augmentin Intravenous
Olanda – Augmentin
Polonia – Augmentin
Romania – Augmentin Intravenous
Slovenia – Augmentin
Spagna – Augmentine Intravenoso
Regno Unito – Augmentin Intravenous

2000 mg/200 mg polvere per soluzione per infusione
Austria – Augmentin intravenös, Clavamox intravenös
Belgio – Augmentin
Francia – Augmentin IV
Germania – Augmentan IV
Italia – Augmentin
Lussemburgo – Augmentin
Olanda – Augmentin
Polonia – Augmentin
Romania – Augmentin Intravenous
Spagna – Augmentine Intravenoso

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.

[Completare con i dati nazionali]

Le seguenti informazioni sono rivolte al medico e al personale specializzato:

Fate riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per ulteriori informazioni

Somministrazione

Augmentin può essere somministrato o per via endovenosa (infusione lenta di 3 – 4 minuti) o direttamente in vena tramite flebo o per infusione della durata da 30 a 40 minuti. Augmentin non è somministrabile per via intramuscolare

Ricostituzione

[Completare con i dati nazionali]

Stabilità della soluzione preparata

[Completare con i dati nazionali]