



## Riassunto della Relazione Pubblica di Valutazione

### **AMOCLA**

(AMOXICILLINA E ACIDO CLAVULANICO )

**IBN Savio srl**

**Numero di AIC: 045173**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per AMOCLA. Esso spiega come AMOCLA è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e sue le condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare AMOCLA.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di AMOCLA i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

#### **1) CHE COS'È AMOCLA E A COSA SERVE?**

AMOCLA è un medicinale contenente i principi attivi amoxicillina e acido clavulanico e si usa 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

AMOCLA è un "medicinale generico", cioè è analogo ad un "medicinale di riferimento", Augmentin (Titolare GSK) già autorizzato in Italia e disponibile agli stessi dosaggi e forme farmaceutiche.

#### **2) COME E' PRESCRITTO/USATO AMOCLA?**

AMOCLA può essere ottenuto solo dietro la prescrizione da parte del medico (Ricetta Ripetibile).

AMOCLA è disponibile in:

- compresse rivestite con film contenenti amoxicillina triidrato equivalente a 875 mg di amoxicillina e potassio clavulanato equivalente a 125 mg di acido clavulanico;
- polvere per sospensione orale in bustine contenenti amoxicillina triidrato equivalente a 875 mg di amoxicillina e potassio clavulanato equivalente a 125 mg di acido clavulanico;
- polvere per sospensione orale contenente amoxicillina triidrato equivalente a 400 mg di amoxicillina e potassio clavulanato equivalente a 57 mg di acido clavulanico in 5 ml di sospensione orale ricostituita.

AMOCLA polvere per sospensione orale e AMOCLA polvere per sospensione orale in bustine devono essere ricostituiti con acqua prima dell'assunzione.

Per maggiori informazioni riguardo la posologia raccomandata, la via e la modalità di somministrazione e la durata del trattamento con AMOCLA si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

#### **3) COME FUNZIONA AMOCLA?**

AMOCLA, il cui codice ATC è J01CR02, contiene i principi attivi amoxicillina e acido clavulanico. L'amoxicillina appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati 'penicilline' che agiscono uccidendo i batteri che causano le infezioni. L'attività dell'amoxicillina può a volte essere bloccata (essere resa inattiva). L'altro componente attivo (l'acido clavulanico) impedisce che questo avvenga.

**4) COME È STATO STUDIATO AMOCLA?**

Poiché AMOCLA è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinare la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Augmentin. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell'organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI AMOCLA?**

AMOCLA è un medicinale generico, pertanto i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHÉ AMOCLA È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) nella seduta dell' *11, 12, e 13 giugno 2018* ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Augmentin, i benefici di AMOCLA siano superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (A).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L'EFFICACIA NELL'USO DI AMOCLA?**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a AMOCLA.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A AMOCLA**

Il **06/02/2019** l'AIFA ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio di AMOCLA.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa per AMOCLA segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con AMOCLA si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 25/11/2019.

## **RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

### **INDICE**

- I. INTRODUZIONE**
- II. ASPETTI DI QUALITA'**
- III. ASPETTI NON CLINICI**
- IV. ASPETTI CLINICI**
- V. CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
- VI. CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

## I. INTRODUZIONE

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l'AIFA ha rilasciato a I.B.N. SAVIO S.R.L l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) per il medicinale AMOCLA 875 mg/125 mg compresse rivestite con film, 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine e 400mg/57mg/5ml polvere per sospensione orale il **06/02/2019**.

AMOCLA può essere dispensato solo dietro prescrizione da parte del medico (RR).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell'art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

AMOCLA è un medicinale generico contenente i principi attivi amoxicillina triidrato e potassio clavulanato, presenti nel medicinale di riferimento Augmentin, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Il medicinale AMOCLA 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 ed 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.

L'amoxicillina e l'acido clavulanico appartengono alla categoria farmaco terapeutica Associazione di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi; codice ATC: J01CR02.

L'amoxicillina è una penicillina semisintetica (antibiotico beta-lattamico) che 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.

La richiesta di AIC delle compresse è supportata da studi di bioequivalenza, condotti a digiuno e con somministrazione a stomaco pieno, che hanno confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test AMOCLA 875 mg/125 mg compresse rivestite con film, 875 mg/125 mg polvere per soluzione orale in bustine e 400 Mg + 57 Mg/5 MI polvere per sospensione orale con quelli del medicinale di riferimento Augmentin negli stessi dosaggi e forme farmaceutiche. Gli studi di bioequivalenza sono stati condotti in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice - GCP).

Poiché AMOCLA contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Augmentin è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (Good Manufacturing Practice - GMP). Le autorità regolatorie competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell'Unione Europea.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell'AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E' stato presentato un Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione per la mancata presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto AMOCLA contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

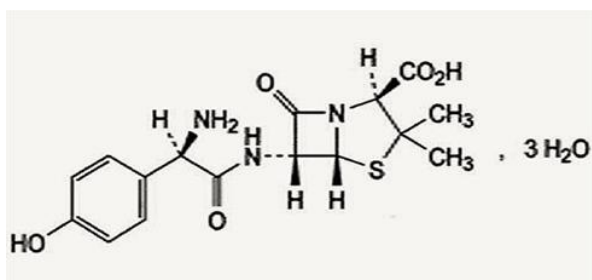
## II. ASPETTI DI QUALITA'

### II.1.1 PRINCIPIO ATTIVO AMOXICILLINA TRIIDRATO

INN: Amoxicillin trihydrate

Nome chimico: (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate

Struttura:



Formula molecolare:  $C_{16}H_{19}N_3O_5 \cdot 3H_2O$

Massa molecolare relativa: 419.4

Aspetto: polvere cristallina bianca o biancastra.

Solubilità: leggermente solubile in acqua, molto solubile in etanolo (96%), praticamente insolubile in solventi oleosi. Si dissolve in acidi diluiti e soluzioni diluite di idrossidi alcalini.

pH: 3.5 -5.5 per la soluzione S.

Acqua: 11.5 %- 14.5 %, determinato su 0,100 g.

Rotazione ottica specifica: + 290° - + 315° (sostanza anidra), determinata sulla soluzione S.

Polimorfismo: Amoxicillina non esibisce polimorfismo.

La qualità del principio attivo amoxicillina triidrato usato nella produzione del medicinale AMOCLA è controllata in accordo alla versione attualmente in vigore della monografia di Farmacopea Europea No 0260. Tutti gli aspetti della produzione e del controllo della sostanza attiva sono stati valutati dal Direttorato Europeo della Qualità dei medicinali (EDQM) prima del rilascio al produttore del relativo CEP (Certificate of Suitability).

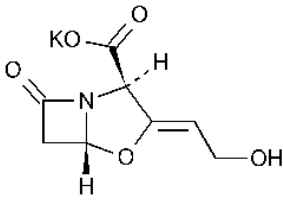
### II.1.2 PRINCIPIO ATTIVO POTASSIO CLAVULANATO\*

\**diluito con silice, colloidale idrata nel rapporto 1:1*

INN: Potassium clavulanate

Nome chimico: Potassium (2R,3Z,5R)-3-(2-hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate

Struttura:



Formula Molecolare: C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>KNO<sub>5</sub>

Massa molecolare relativa: 237.3

Aspetto: polvere cristallina, bianca o biancastra, igroscopica.

Solubilità: liberamente solubile in acqua, poco solubile in etanolo (96%), molto poco solubile in acetone.

pH: 5.5-8.0 per la soluzione S.

Rotazione ottica specifica: + 53° - + 63° (sostanza anidra).

Polimorfismo: Potassio Clavulanato non esibisce polimorfismo. Il potassio clavulanato deve essere mescolato con una sostanza neutra per essere manipolato con sicurezza.

La qualità del principio attivo potassio clavulanato diluito (1:1) con silice colloidale idrata, usato nella produzione del medicinale AMOCLA, è controllata in accordo alla versione attualmente in vigore della monografia di Farmacopea Europea N. 1653 per il Potassio clavulanato, diluito. Tutti gli aspetti della produzione e del controllo della sostanza attiva sono stati valutati dal Direttorato Europeo della Qualità dei medicinali (EDQM) prima del rilascio al produttore del relativo CEP (Certificate of Suitability).

**II.1.2 PRINCIPIO ATTIVO POTASSIO CLAVULANATO\*\***

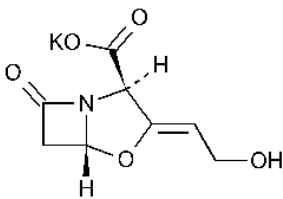
**\*\**diluito con silice, colloidale anidra nel rapporto 1:1***

INN: Potassium clavulanate

Nome chimico: Potassium (2R,3Z,5R)-3-(2-hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate

CAS Registry Number

Struttura:



Formula Molecolare: C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>KNO<sub>5</sub>

Massa molecolare relativa: 237.3

Aspetto: polvere cristallina, bianca o biancastra, igroscopica.

Solubilità: molto solubile in acqua, poco solubile in etanolo (96 %), molto poco solubile in acetone.

Il potassium clavulanato deve essere mescolato con una sostanza neutra per essere manipolato con sicurezza.

La qualità del principio attivo potassio clavulanato diluito (1:1) con silice colloidale anidra, usato nella produzione del medicinale AMOCLA, è controllata in accordo alla versione attualmente in vigore della monografia di Farmacopea Europea N. 1653 per il Potassio clavulanato, diluito. Tutti gli aspetti della produzione e del controllo della sostanza attiva sono stati valutati dal Direttorato Europeo della Qualità dei medicinali (EDQM) prima del rilascio al produttore del relativo CEP (Certificate of Suitability).

## II.2 PRODOTTO FINITO

### Descrizione e composizione

AMOCLA è disponibile come compresse rivestite con film e polvere per sospensione orale in bustine contenenti amoxicillina triidrato equivalente a 875 mg di amoxicillina e potassio clavulanato equivalente a 125 mg di acido clavulanico, e come polvere per sospensione orale contenente amoxicillina triidrato equivalente a 400 mg di amoxicillina e potassio clavulanato equivalente a 57 mg di acido clavulanico in 5 ml di sospensione orale ricostituita.

AMOCLA 875 mg/125 mg compresse rivestite con film è confezionato in blister costituiti da OPA/Al/PVC-Al.

AMOCLA 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine è confezionato in bustine mono-dose multistrato costituite da polietilene tereftalato/alluminio/polietilene (PET/ALU/PE).

AMOCLA 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale è confezionato in un flacone di vetro ambrato chiuso con una capsula a vite bianca di polietilene ad alta densità. I flaconi sono confezionati insieme ad un dispositivo dosatore; o una siringa da 6 ml in polietilene/polistirene, o un cucchiaino da 5 ml di polipropilene o polistirene.

Gli eccipienti utilizzati nelle formulazioni sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea fatta eccezione per l'aroma presente nella polvere per sospensione orale per cui sono proposte adeguate specifiche interne. E' stata fornita una dichiarazione relativa all'assenza del rischio BSE/TSE. Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell'uomo.

### Sviluppo farmaceutico

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Sono stati forniti dati comparativi relativi alle caratteristiche fisico-chimiche e al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento. I dati sono soddisfacenti.

### Produzione

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

### Specifiche del prodotto finito

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

### Contenitore

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per i componenti dei confezionamenti primari.

### Stabilità

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 2 anni per AMOCLA.

La validità dopo la prima apertura del flacone della sospensione orale ricostituita è di 7 giorni se conservata a temperatura tra 2° e 8°C.

## II.3 Discussione sugli aspetti di qualità

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di AMOCLA è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l'approvazione di AMOCLA dal punto di vista chimico-farmaceutico.

## III. ASPETTI NON CLINICI

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto AMOCLA contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento AMOCLA è autorizzato in Italia da oltre 10 anni. Non ci sono obiezioni per l'approvazione dal punto di vista non clinico.

#### IV. ASPETTI CLINICI

Non sono stati condotti specifici studi clinici, in quanto AMOCLA contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento AMOCLA è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

##### **Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA /(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

##### **Tossicologia**

La tossicologia di amoxicillina e acido clavulanico è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

##### **Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica dell'amoxicillina e dell'acido clavulanico è ben conosciuta. Ad eccezione degli studi di biodisponibilità, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica.

La richiesta di AIC per le formulazioni in compresse e bustine al dosaggio 875 Mg + 125 Mg e polvere per sospensione orale bambini al dosaggio 400mg/57 mg/5 ml è supportata da tre studi di bioequivalenza che hanno confrontato i profili farmacocinetici di Amocla e quelli del medicinale di riferimento Augmentin.

Gli studi erano caratterizzati da un appropriato disegno e sono stati condotti in accordo ai principi GCP. Sono stati forniti certificati analitici per medicinali test e medicinale di riferimento.

##### *Studio di bioequivalenza per le compresse*

Lo studio di bioequivalenza che compara le formulazioni in compresse è uno studio comparativo, controllato, randomizzato, a dose singola (875 mg / 125 mg), 2-periodi, crossover condotto in 38 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a stomaco pieno. Dopo una notte di digiuno e 30 minuti dopo aver assunto un pasto ad alto contenuto di grassi il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 12 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di amoxicillina e acido clavulanico sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite sono state:  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t_r}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $t_{max}$ ,  $t_{1/2}$  e AUC estrapolata. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di  $C_{max}$  e  $AUC_{0-t_r}$  cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

##### Risultati

40 volontari sani sono stati arruolati negli studi, 38 hanno completato fase clinica e sono stati analizzati.

##### Sicurezza

Nel corso dello studio non sono stati rilevati eventi avversi gravi, gli eventi avversi sono stati simili tra medicinale test e medicinali di riferimento.

##### Parametri farmacocinetici

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.



Amoxicillina				
Parametro	Test [LSM]	Reference [LSM]]	T/R Ratio	90% C.I.
AUC <sub>0-t</sub>	43459.191	44906.254	96.8	92.35-101.42
AUC <sub>0-∞</sub>	44256.726	45466.912	97.3	93.25-101.61
C <sub>max</sub>	11989.668	12747.076	94.1	85.57-103.39

Acido clavulanico				
Parametro	Test [LSM]	Reference [LSM]]	T/R Ratio	90% C.I.
AUC <sub>0-t</sub>	4666.044	4614.785	101.1	86.61-118.04
AUC <sub>0-∞</sub>	4785.037	4713.732	101.5	87.37-117.95
C <sub>max</sub>	1794.583	1767.082	101.6	84.81-121.60

#### Studio di bioequivalenza per le bustine

Lo studio di bioequivalenza che compara le formulazioni in bustine è uno studio comparativo, controllato, randomizzato, a dose singola (875 mg / 125 mg), 2-periodi, crossover condotto in 36 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a stomaco pieno. Dopo una notte di digiuno e 30 minuti dopo aver assunto un pasto ad alto contenuto di grassi il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 12 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di amoxicillina e acido clavulanico sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite sono state: C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>, t<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> e AUC estrapolata. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di C<sub>max</sub> e AUC<sub>0-t</sub> cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

#### Risultati

40 volontari sani sono stati arruolati negli studi, 36 hanno completato fase clinica e sono stati analizzati.

#### Sicurezza

Nel corso dello studio non sono stati rilevati eventi avversi gravi, gli eventi avversi sono stati simili tra medicinale test e medicinali di riferimento.

#### Parametri farmacocinetici

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

Amoxicillina
--------------

Novità Sanitarie di VDA Net srl

Parametro	Test [LSM]	Reference [LSM]]	T/R Ratio	90% C.I.
AUC0-t	43013.819	44368.967	96.9	93.93 - 100.06
AUC0-∞	43527.328	44948.038	96.8	93.81 - 99.97
Cmax	10297.992	10609.386	97.1	91.55 - 102.91

Acido clavulanico				
Parametro	Test [LSM]	Reference [LSM]]	T/R Ratio	90% C.I.
AUC0-t	4059.009	3964.960	102.4	92.93 - 113.89
AUC0-∞	4137.621	4076.220	101.5	92.47 - 111.43
Cmax	1552.439	1516.557	102.4	92.01 - 113.89

*Studio di bioequivalenza per la polvere per sospensione orale bambini*

Lo studio di bioequivalenza che compara le formulazioni in bustine è uno studio comparativo, controllato, randomizzato, a dose singola (400mg / 57 mg), 2-periodi, crossover condotto in 42 volontari sani con somministrazione in condizione di digiuno. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 12 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di amoxicillina e acido clavulanico sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite sono state:  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $t_{max}$ ,  $t_{1/2}$  e AUC estrapolata. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di  $C_{max}$  e  $AUC_{0-t}$  cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

42 volontari sani sono stati arruolati negli studi, 41 hanno completato fase clinica e sono stati analizzati.

Sicurezza

Nel corso dello studio non sono stati rilevati eventi avversi gravi, gli eventi avversi sono stati simili tra medicinale test e medicinali di riferimento.

Parametri farmacocinetici

Amoxicillina				
Parametro	Test [LSM]	Reference [LSM]]	T/R Ratio	90% C.I.

## Novità Sanitarie di VDA Net srl

<b>AUC0-t</b>	22806.55	22176.19	104.82	100.26-105.49
<b>Cmax</b>	7945.51	8024.02	99.020	94.96-103.26

Acido clavulanico				
Parametro	Test [LSM]	Reference [LSM]]	T/R Ratio	90% C.I.
<b>AUC0-t</b>	3122.18	3196.90	96.66	91.79-103.91
<b>Cmax</b>	1380.56	1454.14	94.93	88.16-102.24

### Conclusioni sulla bioequivalenza.

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

### Efficacia e sicurezza clinica

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l'efficacia del principio attivo di AMOCLA è ben conosciuto.

### Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)

E' stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all'uso di AMOCLA. Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

Rischi identificati importanti	Colite associata agli antibiotici
	Danno renale e rischio di convulsioni
	Interazione con anticoagulanti orali
	Pazienti con ridotta escrezione di urine
	Falsi positivi dei risultati di laboratorio
	Reazioni allergiche cutanee gravi (inclusa la pustolosi esantematica acuta generalizzata - AGEP)
	Reazioni di ipersensibilità alle penicilline e storia di ipersensibilità immediata ad altro beta-lattamico (cefalosporine, carbapenem, monobactam)
	Compromissione epatica e storia di compromissione epatica dovuta a amoxicillina/acido clavulanico
	Reazioni avverse al farmaco (ADR) ematologiche (leucopenia, agranulocitosi)
	Insorgenza di rash morbilliforme se l'amoxicillina/acido clavulanico è usato nella mononucleosi infettiva
Rischi importanti potenziali	Proliferazione di organismi non sensibili e antibiotico resistenza – uso prolungato
	Uso concomitante con allopurinolo
	Uso concomitante con metotressato

	Uso concomitante con probenecid
	Aumentato rischio di enterocolite necrotizzante (quando amoxicillina/acido clavulanico è usato in profilassi nelle donne con parto pre-termine o rottura prematura della membrana fetale)
Informazioni mancanti	Esposizione in Gravidanza
	Esposizione attraverso latte umano
	Rapporti 7:1 e 14:1 nei dosaggi di amoxicillina/acido clavulanico in pazienti con danno renale con clearance di creatinina inferiore a 30 ml/min.

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza. Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività aggiuntive di minimizzazione del rischio.

### Conclusioni

Per la richiesta di AIC di AMOCLA sono state presentate sufficienti informazioni cliniche. Il rapporto beneficio/rischio di AMOCLA è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

### V. CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell'art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

### VI. CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI

La qualità di AMOCLA è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico. La bioequivalenza di Amocla rispetto al medicinale di riferimento Augmentin è stata dimostrata per tutti i dosaggi e le forme farmaceutiche proposte.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).