

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**AMOXICILLINA E ACIDO CLAVULANICO DOC**

(amoxicillina e acido clavulanico)

**DOC Generici**

**Numero di AIC: 043845**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Amoxicillina e acido clavulanico DOC i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Amoxicillina e acido clavulanico DOC e a cosa serve?**

Amoxicillina e acido clavulanico DOC è un medicinale contenente i principi attivi amoxicillina ed acido clavulanico; è disponibile in compresse rivestite con film ed in polvere per sospensione orale confezionata in bustine; le compresse e le bustine contengono 875 mg di amoxicillina e 125 mg di acido clavulanico.

Amoxicillina e acido clavulanico DOC è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Augmentin che è stato autorizzato con procedura decentrata con il Regno Unito come stato di riferimento (<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>). Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di Augmentin.

Amoxicillina e acido clavulanico DOC è un medicinale utilizzato negli adulti e nei bambini per trattare infezioni dell’orecchio e dei seni nasali, del tratto respiratorio, del tratto urinario, della pelle e dei tessuti molli comprese infezioni dentali, delle ossa e delle articolazioni.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Amoxicillina e acido clavulanico DOC?**

Amoxicillina e acido clavulanico DOC può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose raccomandata è di una compressa o di una bustina due volte al giorno. Il medico può decidere, in base alle condizioni del paziente e alla gravità dell’infezione, di aumentare queste dosi fino a 3 compresse o 3 bustine al giorno. Le dosi, inoltre, possono essere ridotte per pazienti con gravi problemi al rene e al fegato.

Questo medicinale non è adatto per bambini di peso inferiore a 40 Kg.

Le compresse devono essere deglutite con un po’ di acqua, eventualmente divise in due per facilitare la deglutizione ed assunte immediatamente; il contenuto di una bustina deve essere disciolto in un bicchiere di acqua e assunto immediatamente.

**3) COME FUNZIONA Amoxicillina e acido clavulanico DOC?**

Amoxicillina e acido clavulanico DOC, il cui codice ATC è J01CR02, contiene i principi attivi amoxicillina e acido clavulanico.

L’amoxicillina, che è un antibiotico appartenente al gruppo delle penicilline, esercita la sua azione antibatterica inibendo la funzione di alcune proteine batteriche (enzimi) necessarie alla riproduzione dei batteri stessi e determinando la rottura della parete cellulare batterica e, di conseguenza, la morte del batterio.

L’acido clavulanico da solo non esercita un effetto antibatterico utile, ma agisce proteggendo l’amoxicillina dall’inattivazione da parte di alcune sostanze prodotte dai batteri.

**4) COME È STATO STUDIATO Amoxicillina e acido clavulanico DOC?**

Poiché Amoxicillina e acido clavulanico DOC è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela 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 Amoxicillina e acido clavulanico DOC?**

Amoxicillina e acido clavulanico DOC è un medicinale generico ed è uguale al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Amoxicillina e acido clavulanico DOC E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 11-13 luglio 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Augmentin, i benefici di Amoxicillina e acido clavulanico DOC sono 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 Amoxicillina e acido clavulanico DOC?**

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 Amoxicillina e acido clavulanico DOC.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Amoxicillina e Acido Clavulanico DOC**

Il 1 febbraio 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Amoxicillina e acido clavulanico DOC.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Amoxicillina e acido clavulanico DOC, 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 20.10.2016

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a DOC Generici l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Amoxicillina e acido clavulanico DOC il 1 febbraio 2017.

Amoxicillina e acido clavulanico DOC può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

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

Amoxicillina e acido clavulanico DOC è un medicinale generico contenente i principi attivi amoxicillina ed acido clavulanico, presenti nel medicinale di riferimento Augmentin, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Amoxicillina e acido clavulanico DOC, il cui codice ATC è J01CR02, contiene i principi attivi amoxicillina e acido clavulanico.

L’amoxicillina, che è un antibiotico appartenente al gruppo delle penicilline, esercita la sua azione antibatterica mediante l’inibizione di uno o più enzimi (spesso riferiti come proteine leganti la penicillina, PBP) che servono alla riproduzione dei batteri, determinando la rottura della parete cellulare batterica e la morte del batterio.

L’acido clavulanico è una sostanza che favorisce l’azione della amoxicillina, ma da solo non esercita un effetto antibatterico clinicamente utile.

Amoxicillina e acido clavulanico DOC è utilizzato nel trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini: Sinusite batterica acuta, otite media acuta, esacerbazioni acute di bronchiti croniche, 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.

Poiché Amoxicillina e acido clavulanico DOC contiene principi attivi noti, 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 europee competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione.

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 della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Amoxicillina e Acido Clavulanico DOC contiene principi attivi noti presenti 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.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1a PRINCIPIO ATTIVO Amoxicillina**

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: C16H19N3O5S.3H2O

Peso molecolare: 419.4 g/mol

CAS: [61336-70-7]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca.

Solubilità: scarsamente solubile in acqua, molto poco solubile in etanolo, praticamente insolubile in olio.

Si scioglie in acidi diluiti ed in soluzioni alcaline

Polimorfismo: amoxicillina non mostra polimorfismo.

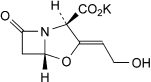
Il principio attivo amoxicillina è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicinals* – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea (CEP).

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il periodo di retest è di 6 anni quando il principio attivo è conservato in contenitore di polietilene inserito in un contenitore in laminato sigillato.

**II.1b PRINCIPIO ATTIVO ACIDO CLAVULANICO**

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

Struttura:



Formula molecolare: C8H8KNO5

Peso molecolare: 237.3

CAS: [61177-45-5]

Aspetto: polvere cristallina, igroscopica bianca o quasi bianca.

Solubilità: solubile in acqua, scarsamente solubile in etanolo, molto solubile in acetone.

Il principio attivo acido clavulanico è fornito diluito con cellulosa microcristallina o con silice colloidale ed è presente in Farmacopea Europea; il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicinals* – EDQM) ha rilasciato ai produttori proposti il certificato di conformità alla Farmacopea Europea (CEP).

Per un produttore, tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il periodo di retest è di 4 anni quando confezionato in contenitore in triplo strato di polietilene inserito in contenitore di cellopolial termosaldato, a sua volta messo in un contenitore di acciaio.

Per il secondo produttore, ad eccezione del confezionamento e della stabilità, gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, per il principio attivo diluito con cellulosa microcristallina è stato approvato un periodo di retest di 4 anni quando è conservato, al riparo della luce e dell’umidità ed a una temperatura compresa tra 2 e 8°C, in un contenitore in triplo strato di polietilene inserito in un contenitore di alluminio. Per il principio attivo diluito con silice colloidale è stato approvato un periodo di retest di 3 anni quando è conservato, al riparo della luce e dell’umidità ed a una temperatura non superiore a 25°C, in contenitore in triplo strato di polietilene inserito in un contenitore di alluminio.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Amoxicillina e acido clavulanico DOC è disponibile in compresse rivestite con film ed in polvere per sospensione orale confezionata in bustine; le compresse e le bustine contengono 875 mg di amoxicillina e 125 mg di acido clavulanico.

Gli eccipienti delle compresse sono: cellulosa microcristallina, crospovidone, sodio croscarmellosa, silice colloidale anidra, magnesio stearato, copolimero metacrilico butilato (Eudragit E), titanio diossido, talco, macrogol 6000.

Gli eccipienti della polvere per sospensione orale sono: aspartame, crospovidone, silice colloidale anidra, magnesio stearato, aroma fragola.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia della Farmacopea Europea, ad eccezione di copolimero metacrilico butilato (Eudragit E) e aroma fragola le cui specifiche sono state adeguatamente definite dal produttore.

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 ed 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 state fornite, inoltre, informazioni soddisfacenti relative 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 le due formulazioni del 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**

Le compresse sono confezionate in blisters composto da un triplo strato formato da poliammide orientata (OPA), alluminio (Al) e polivinilcloruro (PVC) saldato con un foglio di alluminio.

La povere per sospensione orale è confezionata in bustine di polietilen-tereftalato (PET), Polietilene (PE) ed alluminio (Al).

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**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 con conservazione a temperatura non superiore a 25°C sia per le compresse che per la polvere per sospensione orale.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Amoxicillina e acido clavulanico DOC è considerata adeguata.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Amoxicillina e acido clavulanico DOC dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Amoxicillina e acido clavulanico DOC contiene principi attivi noti: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Augmentin è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Amoxicillina e acido clavulanico DOC è utilizzato nel trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini: Sinusite batterica acuta, otite media acuta, esacerbazioni acute di bronchiti croniche, 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.

**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 di amoxicillina e acido clavulanico è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Amoxicillina e acido clavulanico DOC contiene principi attivi noti e presenti nel medicinale di riferimento Augmentin autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studi di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da due studi di bioequivalenza che hanno confrontato i profili farmacocinetici di Amoxicillina e acido clavulanico DOC 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.

1. *Studio di bioequivalenza – compresse*

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, controllato, randomizzato, a dose singola (875 mg *I* 125mg), 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: Cmax, AUC0-t, AUC0-∞, tmax, t½ 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 Cmax e AUC0-t, 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.** |
| **AUC0-t** | 43459.191 | 44906.254 | 96.8 | 92.35-101.42 |
| **AUC0-∞** | 44256.726 | 45466.912 | 97.3 | 93.25-101.61 |
| **Cmax** | 11989.668 | 12747.076 | 94.1 | 85.57-103.39 |
| **Acido clavulanico** | | | | |
| **Parametro** | **Test**  **[LSM]** | **Reference**  **[LSM]]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 4666.044 | 4614.785 | 101.1 | 86.61-118.04 |
| **AUC0-∞** | 4785.037 | 4713.732 | 101.5 | 87.37-117.95 |
| **Cmax** | 1794.583 | 1767.082 | 101.6 | 84.81-121.60 |

1. *Studio di bioequivalenza – polvere per sospensione orale*

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, controllato, randomizzato, a dose singola (875 mg *I* 125mg), 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: Cmax, AUC0-t, AUC0-∞, tmax, t½ 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 Cmax e AUC0-t, 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** | | | | |
| **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 |

*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 dei due principi attivi di Amoxicillina e acido alavulanico DOC sono ben conosciuti.

**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 Amoxicillina e Acido Clavulanico DOC.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Anafilassi * Reazioni allergiche severe a carico della pelle (Sindrome di Stevens-Johnson, Necrolisi epidermica tossica, Dermatite esfoliativa bollosa, Pustolosi esantematosa generalizzata acuta-AGEP) * Patologie dl sistema epatico e biliare (aumento di AST e/o ALT, epatite ed ittero colestatico) * Colite associata ad antibiotici * Patologie renali ed urinarie (Nefrite interstiziale, Cristalluria) * Infezioni (Candidosi muco cutanea, Sviluppo di organismi non-suscettibili) |
| Rischi importanti potenziali | * Interazioni tra farmaci |
| Informazioni mancanti | * NA |

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 addizionali di minimizzazione del rischio.

**Conclusioni**

Le informazioni cliniche relative alla Amoxicillina e acido clavulanico DOC sono sufficienti per rilasciare la AIC.

Il rapporto beneficio/rischio di Amoxicillina e acido clavulanico DOC è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

In accordo alla normativa vigente, il foglio Illustrativo è redatto in conformità al modello (modello QRD) secondo il formato europeo leggibile per il paziente, confermato dai risultati del test di leggibilità condotto in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Amoxicillina e acido clavulanico DOC è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

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>).