

ALSAL<sup>SA</sup>



Volume n° 1  
2017

INTERNATIONAL JOURNAL OF

# EXPERIMENTAL & CLINICAL RESEARCH

---

Diagnosi, trattamento e profilassi  
delle infezioni delle vie urinarie  
nell'età adulta e in pediatria



EDIZIONE ITALIANA

**Editor in Chief**

Giorgio Lambertenghi Deliliers (Italy)

**Editorial Board**

J. Almeda (Portugal)  
A. Arun (Ireland)  
M. Basaronoglu (Turkey)  
P. Bucher (Switzerland)  
F. Cardia Salman (Brazil)  
A. Ceriello (Spain)  
V. De Leo (Italy)  
A.F. De Rose (Italy)  
J. Freire de Carvalho (Brazil)  
J.C. Kasky (Uk)  
M. Kubal (India)  
J. Reyes Llorena (Cuba)  
M. Miravittles (Spain)  
R. Mendez (Puerto Rico)  
D. Mona (Switzerland)  
G. Popovic (Serbia)  
F. Polverino (Usa)  
M. Scarpellini (Italia)  
T. Sapundzhieva (Bulgaria)  
P. Tonino (Usa)  
C. Trompetto (Italy)  
E. Volpi (Brazil)

**Editorial Office**

Alberto Salini (Production Manager)  
Stefano Salini (Peer Review Manager)

**Editore**

Aisal SA (Ch)

**Norme redazionali per gli Autori**

Gli Autori dei contributi sono gli unici responsabili del loro contenuto e della

riproduzione nelle immagini allegate.

L'accettazione dei contributi è comunque subordinata alla revisione del comitato scientifico, all'esecuzione di eventuali modifiche dettate da esigenze redazionali ed al parere del direttore responsabile.

Il testo dovrà essere editato utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. Gli Autori dovranno effettuare le correzioni ed il riinvio (entro e non oltre 7 giorni dal ricevimento) della prima bozza del lavoro. Gli Autori dovranno ottenere l'autorizzazione di "Copyright" nel caso in cui nel testo sono riportate fotografie, figure, grafici, tabelle od altro materiale iconografico già pubblicato altrove. tale materiale dovrà essere corredato dalla dicitura "per concessione di ..." accompagnato dalla citazione fedele della provenienza.

Il manoscritto dovrebbe essere così composto:  
**Titolo**

- Coinciso e informativo;
- Nome, Cognome degli Autori, istituzione di appartenenza senza abbreviazioni;
- Nome, Cognome, Foto, Indirizzo, Telefono, Fax, E-mail del 1° Autore al quale sarà indirizzata la corrispondenza.

**Introduzione**

- Sintetica ed esauriente per far comprendere lo scopo del manoscritto.

**Parola Chiave**

- È auspicabile indicare un minimo di 3 parole.

**Corpo dell'articolo**

- Il contenuto non può essere inferiore alle

20 cartelle dattiloscritte (2.000 battute cad.) compresa la bibliografia. L'articolo può essere corredato da iconografie in file ad alta risoluzione (formati: jpg, eps, tif). Le citazioni bibliografiche dovranno essere essenziali ma numerate con il numero arabo (1) secondo ordine di comparsa nel testo.

**Bibliografia**

- Si richiede di consultare e aderire alle indicazioni riportate nel sito *International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References.*

**Avvertenze ai lettori**

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio ed impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

**Indirizzo per la corrispondenza**

Il materiale da pubblicare va indirizzato a:  
IJE&CR c/o AISAL SA  
Via Pian Scairolo 11  
6915 Pambio Noranco  
Lugano (Switzerland)

*Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'editore.*



# Diagnosi, trattamento e profilassi delle infezioni delle vie urinarie nell'età adulta e in pediatria

## Razionale

Le infezioni delle vie urinarie (UTI, *Urinary Tract Infection*) ad elevata prevalenza e morbilità costituiscono un importante problema sanitario<sup>(1)</sup>. Il processo infiammatorio di natura infettiva può propagarsi dalle basse vie urinarie al parenchima renale causando glomerulonefrite diffusa e pielonefrite cronica, che rappresentano le cause più comuni di insufficienza renale cronica.

Un diverso aspetto riguarda la progressiva diffusione di patogeni multi-farmaco resistenti (*multidrug resistant organisms* MDROs) una problematica allarmante, che riguarda anche le UTI e che ha motivato la Società Italiana di Urologia (SIU) alla messa a punti di Linee Guida per cercare di rispondere alle esigenze della realtà clinica<sup>(2)</sup>.

Principali cause dello sviluppo delle resistenze batteriche sono l'uso poco razionale degli antibiotici e la trasmissione nosocomiale<sup>(1)</sup>. Pur se non del tutto azzerabili, entrambi possono essere ridotti mediante un impiego appropriato degli antibio-

tici ed una corretta applicazione di misure comportamentali di controllo della diffusione.

Tra le diverse strategie terapeutiche che possono contrastare la diffusione e ricorrenza delle infezioni, comprese quelle urinarie, vi sono gli immunomodulatori (*Biological Response Modifiers*, BRM), endogeni ed esogeni, naturali e di sintesi, in grado di modificare la risposta immunitaria<sup>(3)</sup>. Tra questi Pidotimod, un dipeptide prodotto dagli inizi degli anni '90, ha la capacità di modulare la risposta immunitaria innata e adattativa svolgendo un'azione sulle cellule dendritiche e potenziando le capacità antibatteriche endogene.

Dal punto di vista clinico, diversi *trial* condotti su pazienti adulti e pediatrici con infezioni urogenitali, patologie respiratorie e immunodeficienze, hanno evidenziato che il BRM ha migliorato la sintomatologia e la reattività dell'organismo alle infezioni e all'immunoprofilassi riducendo il numero di episodi infettivi, l'uso di antibiotici e di farmaci sintomatici<sup>(4)</sup>.

**Key words:** UTI, antibiotici, immunomodulatori

## Eziologia ed epidemiologia delle infezioni urinarie

Gli agenti responsabili delle uretriti e delle cistiti sono i microrganismi della flora residente che provocano infezione in presenza di fattori predisponenti che ne permettono l'impianto e la moltiplicazione. I fattori predisponenti alle infezioni della flora endogena possono essere locali o sistemici e sono variabili nelle diverse età della vita e nei due sessi<sup>(2)</sup>. Nella donna fattori predisponenti sono l'attività sessuale l'assunzione di contraccettivi orali e spermicidi che alterano la normale flora batterica, la gravidanza (a causa della compressione della vescica e della congestione delle vie urinarie), il parto, l'aborto e la post-menopausa. Inoltre, la donna è predisposta alle infezioni delle vie urinarie a causa delle dimensioni dell'uretra, che è lunga pochi centimetri e sbocca mediante il meato esterno nella vulva, molto contaminata. Nel-

l'uomo, un fattore predisponente è l'ipertrofia prostatica, che determina uno svuotamento incompleto della vescica<sup>(1)</sup> e un transito rallentato delle urine attraverso l'uretra (Fig. 1). Altri fattori comuni ad entrambi i sessi sono le anomalie anatomiche o funzionali che non consentono un completo svuotamento della vescica (uretrocele, cistocele, stenosi cicatriziali e sindromi neurologiche), indagini strumentali, urolitiasi, affezioni sistemiche debilitanti (ad es. il diabete mellito) e neoplasie dell'apparato urogenitale. Inoltre, le IVU sono molto frequenti nei pazienti ospedalizzati (soprattutto se cateterizzati) e sono dovute spesso a batteri multiresistenti della flora nosocomiale. Le *Enterobacteriaceae* che provengono dall'intestino, sono responsabili di quasi tutte le cistiti aspecifiche, soprattutto nelle donne: *E. coli* è responsabile del 90% degli episodi (acuti e ricorrenti), altri agenti coinvolti sono *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, e *Staphylococcus spp.* (Fig. 2).

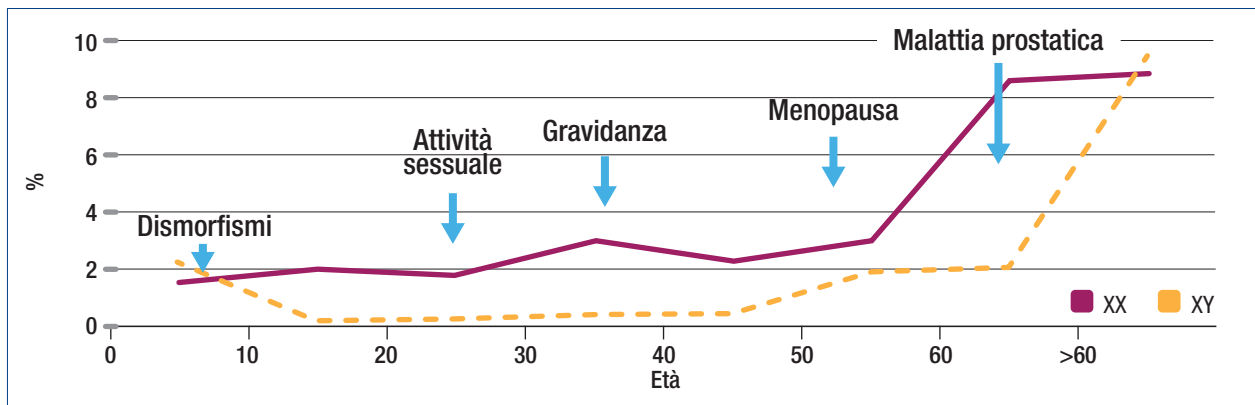


Figura 1 – Incidenza di IVU sintomatiche a seconda dell'età e del sesso<sup>(1)</sup>

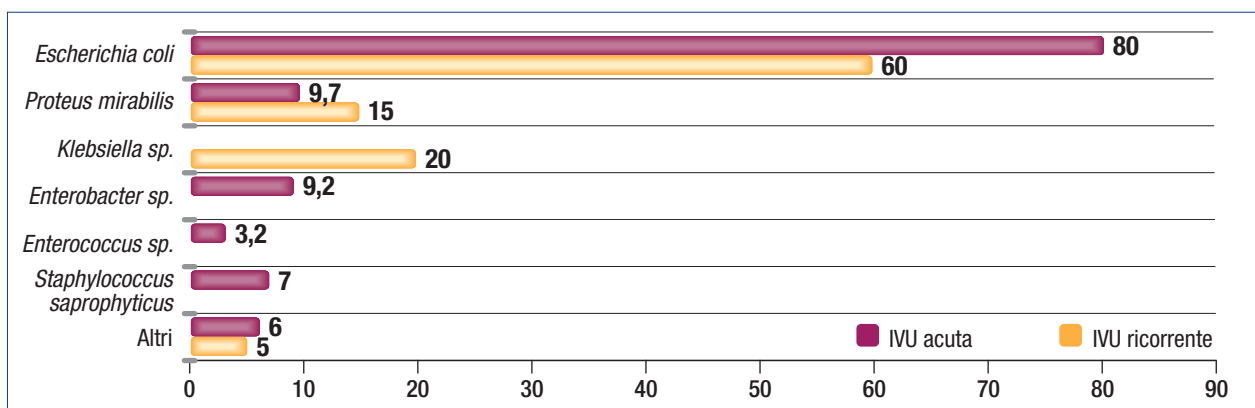


Figura 2 – Agenti eziologici di infezioni urinarie e incidenza dei singoli batteri nelle urinocolture di pazienti con IVU

A seguito di cateterismo, anche *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.*, *Staphylococcus aureus* e gli enterococchi possono determinare infezioni. E ancora, nei soggetti immunodepressi, compromessi o che hanno subito manovre strumentali, le infezioni sono dovute anche a *C. albicans* e *C. glabrata*.

zione delle IVU basata sui seguenti criteri:

- Sede anatomica di infezione
- Grado di severità della infezione
- Presenza di fattori di rischio
- Evidenze microbiologiche<sup>(2)</sup>

### Classificazione delle IVU

La classificazione delle infezioni del tratto urinario (IVU) più utilizzata è stata quella sviluppata dal *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), aggiornata nel 2008 che distingue tra IVU sintomatica e asintomatica e altre infezioni del tratto urinario<sup>(2)</sup>.

Le recenti linee guida italiane suggeriscono una classifica-

### Severità delle IVU

La severità delle infezioni delle vie urinarie viene declinata in 6 gradi progressivi, relativi al rischio di eventi fatali (Fig. 4). Le IVU possono essere classificate come primo episodio o come forme ricorrenti. Il termine ricorrenza è associato a 2 condizioni diverse per patogenesi: le recidive e le re-infezioni<sup>(1)</sup>. Per recidiva s'intende una ricorrenza sostenuta dallo stesso microrganismo che era presente prima dell'inizio della

Grado di severità della infezione							
<b>Sintomi</b>	Nessuno	Locali (disuria, frequenza, urgenza, dolore, tenesmo)	+	Generali (Febbre, dolore al fianco, nausea, vomito)	Risposta sistemica (febbre, brividi, insufficienza circolatoria)	Insufficienza circolatoria e d'organo	
<b>Diagnosi</b>	BAS	CY-1	PN-2	PN-3	Sepsi-4	Sepsi-5	Sepsi-6
<b>Indagini</b>	Stick urine + urinocoltura con ABG	Stick urine + urinocoltura con ABG Ecografia renale / RX / TAC			Stick urine + urinocoltura con ABG Ecografia renale / TAC		
<b>Fattori di rischio</b>	ORENUC						
	IVU non complicate			IVU complicate			
<b>Terapia medica e chirurgica</b>	Nessuna*	Terapia empirica	Terapia empirica + mirata (7-14 gg)	terapia empirica + mirata (7-14 gg) Considerare combinazione di 2 antibiotici		terapia empirica + mirata (10-14 gg) Combinazione di 2 antibiotici	
				Drenaggio / Chirurgia richiesta			
*Eccezioni: gravidanza e pregressa chirurgia urologica							

**Figura 3** – Rivisitazione della classificazione delle IVU, come da proposta della EAU, *European Section of Infection in Urology* (ESIU)<sup>(2)</sup>

Presentazione clinica		Grado di severità	
UR: uretriti	<b>1:</b> basso, CY <b>2:</b> moderato, PN <b>3:</b> severo, PN <b>4:</b> SIRS, US <b>5:</b> disfunzione d'organo, US <b>6:</b> insufficienza d'organo, US	<b>ORENUC</b> <b>O:</b> nessun fattore <b>R:</b> IVU ricorrenti <b>E:</b> extra-genitali <b>N:</b> nefropatie <b>U:</b> fattori urologici <b>C:</b> fattori legati al catetere	<b>Patogeni</b> Specie Grado di sensibilità • Sensibilità • Ridotta sensibilità • Multi-resistente
CY: cistiti			
PN: pielonefriti			
US: urosepsi			
MA: ghiandole genitali maschili			

**Figura 4** – Parametri additivi di classificazione delle IVU, secondo criterio di severità <sup>(2)</sup>

terapia specifica (espressione pertanto di una mancata eradicazione dell'infezione); si definisce re-infezione un quadro clinico analogo ma sostenuto da un germe differente da quello che era risultato associato al primo evento clinico (è una nuova infezione che si manifesta in rapporto alla persistenza dei fattori di rischio)<sup>(1)</sup>.

### Diagnosi e opzioni di trattamento

Un episodio di IVU deve essere valutato in base alla presentazione clinica del paziente, la categoria di rischio, il grado di severità dell'infezione, il patogeno o i patogeni coinvolti e la disponibilità di antibiotici adeguati. L'utilizzo di un trattamento empirico è ancora oggi consigliato e vantaggioso ma deve essere tenuto ben presente il fatto che ci sono aree geografiche o gruppi di popolazioni in cui i tassi di ESBL sono alti e l'esecuzione di un prelievo di urine per l'analisi microbiologica è assolutamente consigliato<sup>(2)</sup>.

Nel trattamento delle infezioni non complicate delle vie urinarie, tenendo in considerazione il panorama epidemiologico (insorgenza di resistenze), è necessario orientare la prescrizione empirica in prima istanza verso composti quali fosfomicina, nitrofurantoina e amoxicilina-clavulanato<sup>(1)</sup>.

Le infezioni complicate presentano normalmente maggiori difficoltà gestionali e sussiste un maggior rischio di diffusione ematogena o di evoluzione pielonefritica<sup>(1)</sup>.

Poiché l'uso intenso degli antibiotici, soprattutto se impiegato su base empirica in pazienti con infezioni ricorrenti, porterà

alla comparsa di microrganismi resistenti a diverse classi di antibiotici è imperativo limitare e ottimizzare l'utilizzo degli stessi e si ritiene importante, quando possibile, sostituire la terapia empirica con terapia mirata sulla base del risultato dell'urinocoltura. È preferibile scegliere una molecola caratterizzata da un'elevata escrezione cumulativa urinaria tale da permettere concentrazioni urinarie che possono essere parecchie decine di volte superiori rispetto a quelle simultaneamente presenti a livello plasmatico; la terapia inoltre dovrebbe essere basata su evidenze epidemiologiche e microbiologiche, con aggiustamenti posologici nei casi di insufficienza renale (Tab. 1).

Nelle pazienti in post-menopausa è necessario avviare prima la terapia vaginale con estriolo.

### Profilassi antibiotica

La profilassi antibiotica riduce il numero di agenti patogeni urinari presenti nell'intestino e/o nella flora vaginale e riduce "l'idoneità" dei batteri. Data l'indicazione corretta, il tasso di recidiva di rUTI può essere ridotto di circa il 90%<sup>(5)</sup>. A causa di possibili eventi avversi e alla problematica di selezionare agenti patogeni resistenti, secondo le linee guida dell'Associazione Europea di Urologia, la profilassi antimicrobica dovrebbe essere presa in considerazione solo dopo aver tentato gli opportuni interventi di modifica comportamentale e l'utilizzo sinergico di più rimedi, tra cui può essere inclusa una terapia con immunostimolanti.



Antibiotico	Clearance della creatinina	
	CLCr 30-50 ml/min	CLCr < 30 ml/min
Amoxicillina-acido clavulanico	500 mg ogni 8 ore (OS) 1,1 g ogni 6-8 ore (EV)	250 mg ogni 8 ore (OS) 0,55 g ogni 6-8 ore (EV)
Ampicillina-sulbactam	1,54 g ogni 8 ore	0,75 g ogni 8 ore
Azitromicina	500 mg ogni 24 ore	500 mg ogni 24 ore
Cefalexina	500 mg ogni 8-12 ore	250-500 mg ogni 8-12 ore
Cefepime	1 g ogni 8-12 ore	0,5 g ogni 12 ore
Cefotaxime	2 g ogni 8 ore	1 g ogni 8 ore
Ceftriaxone	2 g ogni 24 ore	2 g ogni 24 ore
Ceftazidime	1 g ogni 8-12 ore	0,5 g ogni 12 ore
Ciprofloxacina	750 mg ogni 12 ore (OS) 400 mg ogni 8 ore (EV)	750 mg ogni 12 ore (OS) 400 mg ogni 8 ore (EV)
Claritromicina	500 mg ogni 12 ore	250 mg ogni 12 ore
Clindamicina	600 mg ogni 6-8 ore	600 mg ogni 6-8 ore
Co-trimoxazolo	800/160 mg ogni 12 ore	400/80 mg ogni 12 ore
Doxiciclina	100 mg ogni 12 ore	100 mg ogni 12 ore
Ertapenem	1 g ogni 24 ore	0,5 g ogni 24 ore
Gentamicina	3 mg/kg ogni 48 ore <sup>o</sup>	3 mg/kg ogni 72-96 ore <sup>o</sup>
Imipenem	250 mg ogni 6 ore o 500 mg ogni 8 ore	125 mg ogni 6 ore o 250 mg ogni 8 ore
Levofloxacina	500 mg ogni 24 ore	500 mg ogni 48 ore
Meropenem	250 mg ogni 6 ore o 500 mg ogni 8 ore	125 mg ogni 6 ore o 250 mg ogni 8 ore
Metronidazolo	500 mg ogni 8 ore	500 mg ogni 8 ore
Nitrofurantoina	controindicata	controindicata
Piperacillina/tazobactam	3/0,375 g ogni 6 ore	2/0,25 g ogni 6 ore

*Da stimare in base alla formula CKD-EPI (App eGFR calculation – National Kidney Foundation) (Levey AS, et al.). Ann Intern Med 150(9):604-12. (2009)*  
<sup>o</sup>Raccomandato monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche (TDM)

**Tabella 1** – Aggiustamenti posologici da considerare nei pazienti con insufficienza renale<sup>(2)</sup>

### Le infezioni delle vie urinarie nel bambino

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) sono una patologia estremamente comune in pediatria: si è calcolato che all'età di 6 anni il 2% dei maschi e l'8% delle femmine ha sofferto di almeno un episodio di IVU. Una parte rilevante dei casi viene diagnosticata già nei primi 2 anni di vita, soprattutto nei maschi nei primi 6 mesi e nelle femmine successivamente. La diversa distribuzione temporale nei 2 sessi è legata al fatto che nei maschi sono nettamente più frequenti le malformazioni o i disturbi funzionali delle vie urinarie che, causando stasi, favoriscono una precoce insorgenza delle infezioni. Oltre il 95% delle IVU del bambino sono legate a Gram ne-

gativi. Tra questi il più comune è *E. coli*, seguito da *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*<sup>(2)</sup>.

Anche in ambito pediatrico la grande maggioranza delle IVU ha origine ascendente, deriva cioè, dalla risalita dei germi dal perineo nelle vie urinarie e spiega la maggiore frequenza assoluta delle IVU nelle bambine. Lo stesso meccanismo patogenetico rende ragione della maggiore frequenza delle IVU basse (cistiti) rispetto alle alte (pielonefriti)<sup>(2)</sup>.

Oltre che dalla stipsi cronica, le IVU sono favorite dalla presenza di malformazioni che determinano una alterazione al regolare deflusso delle urine, tra queste le più comuni sono le deformità delle valvole uretrali e le stenosi del giunto uretero-pelvico. La causa più comune di IVU è infatti il reflusso

vescico-ureterale (RVU), una condizione che dipende in alcuni casi da una vera malformazione del giunto uretero-vescicale e, in altri, da un semplice difetto di maturazione del giunto stesso. Il rischio di danno renale è alto nel primo caso e assai meno consistente nel secondo<sup>(2)</sup>.

## Clinica

La sintomatologia clinica delle IVU nel bambino varia in modo sensibile sia in funzione della sede dell'infezione, sia, soprattutto con l'età del soggetto. Le infezioni delle vie urinarie inferiori (cistiti) hanno sintomatologia sovrapponibile a quella riscontrata nell'adulto, nel bambino grande capace di riferire stranguria, disuria e pollachiuria<sup>(2)</sup>. Le forme a localizzazione alta (pielonefriti) sono pressochè costantemente accompagnate da febbre anche molto elevata e, nel bambino grande, dal classico dolore lombare, talora associato a nausea, vomito e malessere generale. Specie nel bambino piccolo la febbre è l'unico elemento clinico di rilievo. Nei primi mesi di vita, oltre il 95% dei casi di febbre elevata senza apparente causa sono espressione di una IVU<sup>(2)</sup>.

Il riscontro, nella pratica medica, di infezioni ricorrenti che riguardano il ripetersi di IVU causate da germi differenti in sequenza (es.: *E. coli*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*), piuttosto che recidivanti, fornisce un'indicazione sul problema: il riscontro di patogeni diversi da *E. coli* può significare una uropatia malformativa sottostante.

## Terapia

La terapia delle IVU mira a eliminare i segni e sintomi della malattia attraverso l'eradicazione dell'infezione batterica, riducendo allo stesso tempo il rischio di formazione di danni renali, per questo si basa essenzialmente sull'uso di antibiotici<sup>(2)</sup>. Le infezioni che interessano le vie urinarie basse possono prevedere un trattamento di durata limitata, mentre le pielonefriti necessitano di un trattamento più prolungato. Nelle tabelle 2 e 3 sono riportati i farmaci e la posologia da utilizzare nelle diverse situazioni<sup>(2)</sup>.

Infezione	Farmaco
Bassa	<b>Amoxicillina-acido clavulanico*</b>
	• < 3 mesi: 30 mg/kg/die in 2 dosi
	• ≥ 3 mesi: 50 mg/kg/die in 2 dosi
	• Adolescenti 1 g/die in 2 dosi per 3-7 giorni
Alta	<b>Cefixime</b>
	• 16 mg/kg/die il primo giorno in dose singola, poi 8 mg/kg/die per 3-7 giorni
	<b>Co-trimossazolo**</b>
	• ≥ 2 mesi: 8-10 mg/kg/die in 2 dosi
	• Adolescenti: 160 mg 2 volte al giorno per 3-7 giorni
	Stessi farmaci usati per le forme basse con terapia prolungata a 10 giorni

\* Il dosaggio è quello dell'amoxicillina; \*\* Il dosaggio è quello del trimethoprim

Tabella 2 – Terapia orale delle IVU del bambino

Farmaco	Dosaggio
<b>Ampicillina + Gentamicina</b>	• Ampicillina 100-200 mg/kg/die in 4 dosi (massimo 4 g) • Gentamicina 5-7 mg/Kg/die in dose unica per 10-14 giorni
<b>Cefepime**</b>	• Neonati < 14 giorni: 60 mg/kg/die in 2 dosi • Lattanti e bambini: 100 mg/kg/die in 2 dosi (massimo 4 g) • Adolescenti: 3-6 g/die in 3 dosi per 10-14 giorni
<b>Cefotaxime</b>	• Neonati < 28 giorni: 100-150 mg/kg/die in 2 dosi • Lattanti e bambini: 100-200 mg/kg/die in 3-4 dosi (massimo 4 g) • Adolescenti: 4-8 g/die in 4 dosi per 10-14 giorni
<b>Ceftriaxone*</b>	• Lattanti e bambini: 50 mg/kg/die una volta al giorno • Adolescenti: 1-2 g/die una volta al giorno per 10-14 giorni

\*Il ceftriaxone è controindicato nel neonato; \*\* Potenziale rischio di nefrotossicità

Tabella 3 – Terapia parenterale delle IVU del bambino

## Prevenzione delle ricorrenze

Nei bambini senza malformazioni o anomalie funzionali non è indicata la profilassi antibiotica. Si raccomanda il controllo della stipsi e, se presente, la sua eliminazione. Il piccolo paziente deve essere sensibilizzato sull'importanza dell'abbondante apporto di liquidi che facilitano la diuresi e del frequente svuotamento della vescica<sup>(2)</sup>.

In presenza di malformazioni o di anomalie funzionali è invece indicato valutare caso per caso l'assunzione di antibiotici, anche se in molti casi l'uso di questi farmaci non può essere addirittura controproducente. Uno studio recente sembra indicare una maggiore efficacia della profilassi nelle femmine, ma questo dato merita ulteriori controlli. Se la profilassi viene attuata, devono essere somministrati bassi dosaggi di farmaci attivi sulla flora delle IVU somministrati in dose unica serale. La scelta può andare dalla nitrofurantoina (1 mg/kg) al trimethoprim (0,5-2 mg/kg) al cotrimossazolo (0,5-2 mg/kg come trimethoprim). La preferenza andrebbe al primo di questi per la minore tendenza a selezionare la flora enterica favorendo l'emergenza di patogeni resistenti.

## Pidotimod

Gli immuno-modulanti (IM) rappresentano una vasta categoria di prodotti farmacologici da banco, di origine estrattiva o di sintesi, ad azione stimolante sul sistema immunitario e per questo impiegati per la prevenzione delle UTI del bambino e dell'adulto<sup>(6)</sup>.

Tra i farmaci immunomodulatori, pidotimod è un composto timico sintetico (un dipeptide dell'acido tiazolidincarbossilico) (Figura 5) con un ampio range di effetti regolatori sull'immunità innata e adattativa nell'animale da esperimento e nell'uomo<sup>(6)</sup>.

La molecola prodotta dagli inizi degli anni '90 è stata descritta e utilizzata in diversi studi pubblicati, che hanno riguardato anche popolazioni pediatriche con infezioni delle vie urinarie<sup>(7)</sup>.

Dal punto di vista farmacocinetico, pidotimod è rapidamente assorbito nel tratto gastroenterico, con una biodisponibilità del 45% e un'emivita di 4 ore, venendo poi eliminato immutato per via renale. Numerose sono le attività biologiche descritte nell'uomo, tra cui un aumento della produzione delle IgA secretorie, il potenziamento della fagocitosi e del *killing* batterico da parte dei macrofagi alveolari e dei neutrofili, l'attivazione delle APC e lo stimolo della secrezione del fattore chemiotattico dei macrofagi MCP-1 e del TNF- $\alpha$ , nonché un'azione mitogena diretta sulle cellule T, in particolare sui linfociti CD4+ e uno stimolo sulla produzione di IFN- $\alpha$ . Il macrofago attivato stimola il linfocita T causando una ridotta apoptosi dei timociti, un aumento di risposta ad alcuni fattori come il lipopolisaccaride, l'aumento dell'interferon  $\alpha$  e  $\gamma$ , delle interleuchine 2 e 6. La stimolazione del linfocita B, inoltre, determina una risposta anticorpale (Figura 6)<sup>(6)</sup>.

Recentemente è stata descritta un'attività di up-regolazione di numerosi geni dell'immunità innata e adattativa in bambini di età compresa tra 3 e 10 anni con sindrome di Down, affetti da deficit immunitario trattati con pidotimod (400 mg, per via orale, una volta al giorno per 90 giorni) in associazione a

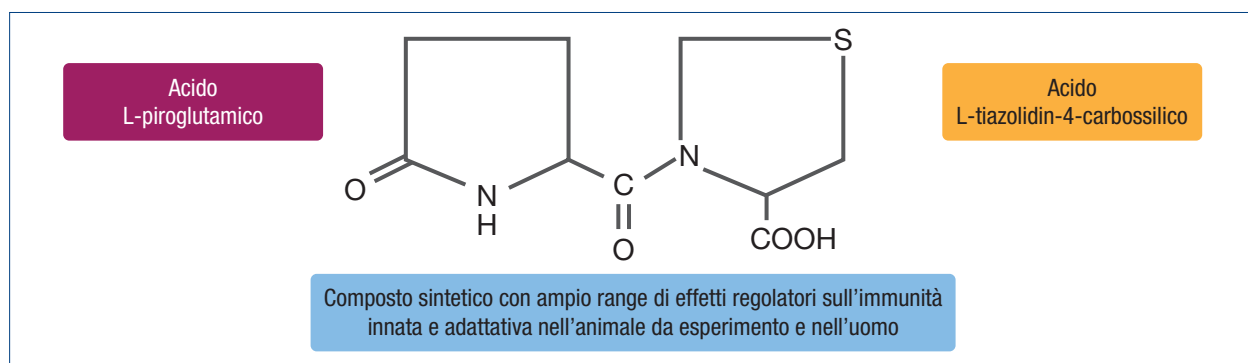


Figura 5 – Struttura chimica del pidotimod (Migliorati et al., 1994)<sup>(7)</sup>

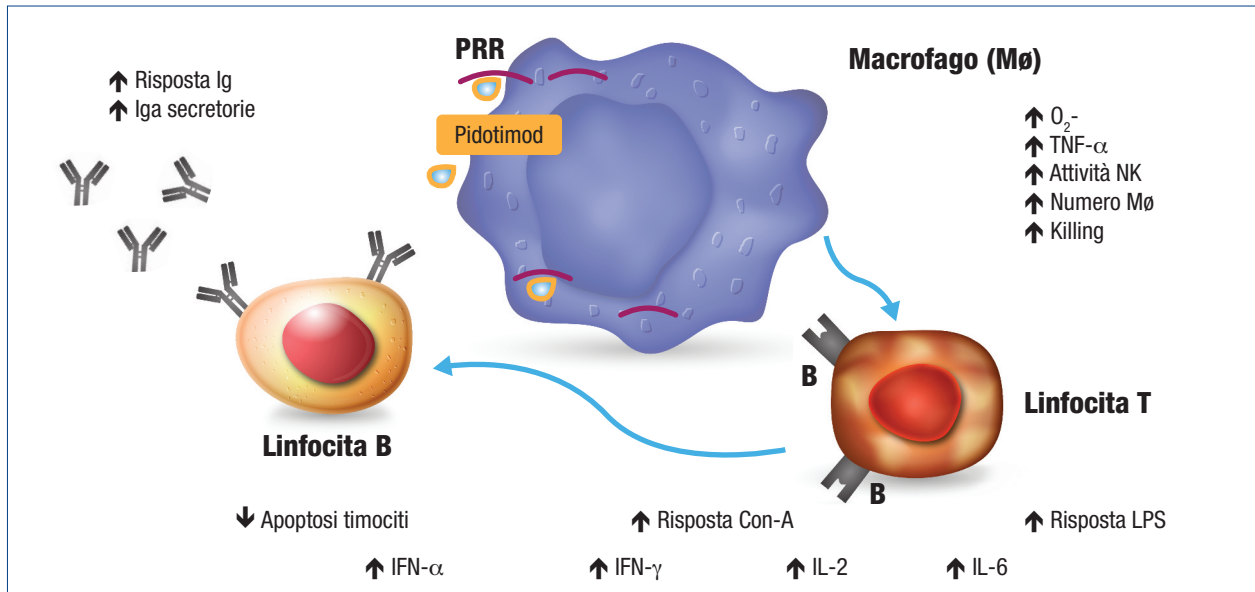


Figura 6 – Sede di legame e cascata di eventi in cui è coinvolto pidotimod (da Migliorati et al., 1994, mod.).

una dose singola di vaccino anti-influenzale adiuvato (al basale). L'uso di pidotimod è risultato associato a un aumento della produzione di una serie di proteine dell'immunità innata ad attività antibatterica. La sua efficacia sull'attività dei macrofagi e dei linfociti B nonché quella sulle cellule dendritiche si è dimostrata correlata alla concentrazione plasmatica del farmaco.

Pidotimod è stato utilizzato con successo nelle infezioni ricorrenti delle alte e delle basse vie urinarie soprattutto in età pediatrica, avendo dimostrato di avere un'ottima sicurezza di impiego e di essere in grado di offrire protezione dalle infezioni, anche respiratorie.

L'attività di pidotimod è stata studiata in uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco vs placebo, che ha coinvolto 60 pazienti pediatrici con infezione ricorrenti del tratto urinario<sup>(8)</sup>. La guarigione dagli eventi acuti è stata più veloce con pidotimod rispetto al controllo (9,6 vs 12,3 giorni). Nei pazienti trattati la terapia antibiotica è stata meno protratta (6,9 vs 8,3 giorni) e la sintomatologia (temperatura corporea, tenesmo vescicale, pollachiuria totale e intensità dei sintomi, tasso di pazienti asintomatici) è regredita velocemente. In entrambe i gruppi si sono osservati variazioni nei parametri di laboratorio che hanno indicato la guarigione dell'infezione acuta mentre un trend verso la normalizzazione

		Pidotimod	Placebo
Pazienti con recidive	NO	26	17
	SI	4*	13
Numero di episodi		5	19
Numero di recidive sul numero totale di pazienti		0,167*	0,633
Numero di recidive per paziente		1,250	1,462
Durata della recidiva		5,400**	10,474
Durata della iperpiressia		1,800*	4,579
Durata dell'antibioticoterapia		6,500	8,278

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

Tabella 4 – Analisi delle recidive. Studio clinico su bambini con UTI trattati con pidotimod<sup>(9)</sup>

della risposta immunitaria espressa dalla chemiotassi e dall'indice della fagocitosi dei leucociti è stata rilevato solo nei pazienti trattati con pidotimod (69%). Dopo l'episodio acuto si è evidenziata una riduzione significativa del rischio di recidiva (Tab. 4).

Nel loro insieme i dati ottenuti negli studi suggeriscono la possibilità di utilizzare pidotimod come molecola adiuvante per facilitare l'attivazione del sistema immunitario.

## Conclusioni

In caso di IVU l'antibioticoterapia rappresenta la prima opzione terapeutica. Inoltre, nel paziente a rischio, con infezioni ricorrenti/recidivanti, nel paziente anziano, con riduzione fisiologica dell'immunità innata e adattativa, o ancora nel paziente immunodepresso può essere indicato associare un BRM o instaurare una profilassi con una terapia immunostimolante. In questo ambito pidotimod, un prodotto di sintesi presente sin dagli anni '90, rappresenta una opportunità in quanto ha dimostrato in studi *in vitro*, *in vivo* e su *trial* clinici di stimolare la risposta immunitaria, essere associato a una riduzione degli episodi di cistiti ricorrenti e di riuscire a procurare una miglior risposta terapeutica nei casi di infezioni clinicamente rilevanti.

## Bibliografia essenziale

1. Zamparini E et al. G Ital Nefrol 2012;29 (S56): S3-S7.
2. Linee Guida della Società Italiana di Urologia 2015;1:1-149.
3. Zuccotti G et al. Italian Journal of Pediatrics 2013;39:75.
4. Ferrario BE et al. Clinical and Molecular Allergy 2015;13:8.
5. Wagenlehner FM et al. Minerva Urol Nefrol. 2013;65(1):9-20.
6. Cardinale F. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2015; 1(S)8-12.
7. Riboldi P et al. Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2009; 22( 2):255-262.
8. Clemente E et al. Arzneimittel-Forschung Arzneimittelforschung 1994; 44(12A):1490-4.
9. Di Marco R. Medicina Multimediale 2013;8(2):3-11.

# Clavulin

Amoxicillina/acido clavulanico

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clavulin 875 mg/125 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

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

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- Sinusite batterica acuta (diagnosticate in modo adeguato)
  - Otite media acuta
  - Esacerbazioni acute di bronchiti croniche (diagnosticate in modo adeguato)
  - Polmonite acquisita in comunità
  - Cistite
  - Pielonefrite
  - Infezioni della pelle e dei tessuti molli in particolare cellulite, morsi di animale, ascesso dentale grave con celluliti diffuse
  - Infezioni ossee ed articolari, in particolare osteomielite.
- Si devono tenere in considerazione le linee-guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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 Clavulin 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 Clavulin (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  $\geq 40$  kg questa formulazione di Clavulin 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 Clavulin 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 Clavulin 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 $\geq 40$ 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 Clavulin 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).

In considerazione del fatto che le compresse non possono essere divise, i bambini di peso inferiore a 25 kg non devono essere trattati con Clavulin compresse. La tabella riportata di seguito presenta la dose ricevuta (mg/kg/peso corporeo) nei bambini di peso compreso tra 25 kg e 40 kg a seguito di una somministrazione singola di una compressa da 875/125 mg.

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

I bambini di peso inferiore a 25 kg devono preferibilmente essere trattati con Clavulin sospensione o bustine pediatriche. Non sono disponibili dati clinici per le formulazioni 7:1 di Clavulin 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 Clavulin 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 Clavulin 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

Clavulin 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.

### 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 betalattamici (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 Clavulin, 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 verificano 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 Clavulin 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 betalattamasi suscettibili all'inibizione da parte dell'acido clavulanico. Questa formulazione non deve essere usata per trattare S. pneumoniae penicillino-resistente. Si possono presentare convulsioni in pazienti con insufficienza della funzionalità renale o in quelli che ricevono alte dosi (vedere paragrafo 4.8). Si deve evitare la somministrazione di amoxicillina/acido clavulanico qualora si sospetti la mononucleosi infettiva, in quanto in questa condizione l'utilizzo di amoxicillina è stato associato alla comparsa di rash morbilliforme. L'uso concomitante di allopurinolo durante il trattamento con amoxicillina può aumentare la probabilità di reazioni allergiche cutanee. L'uso prolungato può causare occasionalmente lo sviluppo di organismi resistenti. La comparsa di un eritema generalizzato con pustole causato da febbre durante la fase iniziale del trattamento, può essere un sintomo di pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) (vedere paragrafo 4.8). Questa reazione richiede una sospensione di Clavulin 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



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

##### Anticoagulanti orali

Gli anticoagulanti orali e le penicilline sono stati ampiamente usati nella pratica clinica senza segnalazioni di interazioni. Tuttavia, in letteratura vi sono casi di aumentato rapporto internazionale normalizzato in pazienti in corso di mantenimento con acenocumarolo o warfarin, ai quali era stato prescritto un trattamento con amoxicillina. Se è necessaria la co-somministrazione, il tempo di protrombina o il rapporto internazionale normalizzato devono essere attentamente monitorati nel caso di aggiunta o sospensione di amoxicillina. Inoltre, possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio degli anticoagulanti orali (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

##### Metotrexato

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

##### Probenecid

L'uso concomitante di probenecid non è raccomandato. Il probenecid riduce la secrezione tubulare renale di amoxicillina. Dall'uso concomitante di probenecid può conseguire un prolungato aumento dei livelli di amoxicillina nel sangue ma non di acido clavulanico.

##### Micofenolato mofetile

Nei pazienti trattati con micofenolato mofetile, a seguito dell'inizio di trattamento con amoxicillina ed acido clavulanico orale, si è riscontrata la riduzione della concentrazione pre-dose di acido micofenolico metabolita attivo (MPA) di circa il 50%. La variazione del livello pre-dose può non rappresentare accuratamente le modifiche dell'esposizione complessiva di MPA. Pertanto, un cambiamento della dose di micofenolato mofetile non dovrebbe di norma essere necessario in assenza di segni clinici di disfunzione del trapianto. Tuttavia, deve essere eseguito uno stretto monitoraggio clinico durante la combinazione e subito dopo il trattamento antibiotico.

#### 4.6 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 escluse 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 Clavulin, 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 (.1/10)

Comune (da .1/100 a <1/10)

Non comune (da .1/1.000 a <1/100)

Rara (da .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
<b>Infezioni e infestazioni</b> Candidosi mucocutanea Sviluppo di organismi non-suscettibili	Comune Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b> Leucopenia reversibile (compresa neutropenia) Trombocitopenia Agranulocitosi reversibile Anemia emolitica Prolungamento del tempo di sanguinamento e di protrombina <sup>1</sup>	Rara Rara Non nota Non nota Non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario<sup>10</sup></b> Edema angioneurotico Anafilassi Sindrome tipo da malattia da siero Vasculite da ipersensibilità	Non nota Non nota Non nota Non nota
<b>Patologie del sistema nervoso</b> Vertigini Cefalea Iperattività reversibile Convulsioni <sup>2</sup> Meningite asettica	Non comune Non comune Non nota Non nota Non nota
<b>Patologie gastrointestinali</b> Diarrea Nausea <sup>3</sup> Vomito Cattiva digestione Colite associata ad antibiotici <sup>4</sup> Lingua nera villosa	Molto comune Comune Comune Non comune Non nota Non nota
<b>Patologie epatobiliari</b> Aumento delle AST e/o ALT <sup>5</sup> Epatite <sup>6</sup> Ittero colestatico <sup>6</sup>	Non comune Non nota Non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo<sup>7</sup></b> Rash cutaneo Prurito Orticaria Eritema multiforme Sindrome di Stevens-Johnson Necrosi epidermica tossica Dermatite esfoliativa bollosa Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) <sup>9</sup>	Non comune Non comune Non comune Raro Non nota Non nota Non nota Non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b> Nefrite interstiziale Cristalluria <sup>8</sup>	Non nota Non nota

<sup>1</sup> Vedere paragrafo 4.4

<sup>2</sup> Vedere paragrafo 4.4

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

<sup>4</sup> Includa la colite pseudomembranosa e la colite emorragica (vedere paragrafo 4.4)

<sup>5</sup> 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

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

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

<sup>8</sup> Vedere paragrafo 4.9

<sup>9</sup> Vedere paragrafo 4.3

<sup>10</sup> Vedere paragrafo 4.4

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi e segni di sovradosaggio

Possono essere evidenti sintomi gastrointestinali e alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico. È stata osservata cristalluria da amoxicillina, che in alcuni casi ha portato ad insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4). Convulsioni possono verificarsi in pazienti con funzionalità renale compromessa o in pazienti che ricevono dosi elevate. È stata segnalata la precipitazione dell'amoxicillina nei cateteri vescicali, prevalentemente dopo somministrazione per via endovenosa di ampie dosi. Un controllo regolare della pervietà deve essere mantenuto (vedere paragrafo 4.4).

### Trattamento della intossicazione

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

### Meccanismo d'azione

L'amoxicillina, una penicillina semisintetica (antibiotico beta-lattamico), inibisce uno o più enzimi (spesso riferiti come proteine leganti la penicillina, 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 betalattamici, 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
Haemophilus influenzae <sup>1</sup>	≤1	-	>1
Moraxella catarrhalis <sup>1</sup>	≤1	-	>1
Staphylococcus aureus <sup>2</sup>	≤2	-	>2
Stafilococchi coagulanti-negativi <sup>2</sup>	≤0,25	-	>0,25
Enterococcus <sup>1</sup>	≤4	8	>8
Streptococcus A, B, C, G <sup>5</sup>	≤0,25	-	>0,25
Streptococcus pneumoniae <sup>3</sup>	≤0,5	1-2	>2
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	>8
Anaerobi Gram-negativi <sup>1</sup>	≤4	8	>8
Anaerobi Gram-positivi <sup>1</sup>	≤4	8	>8
Breakpoints non correlati alle specie <sup>1</sup>	≤2	4-8	>8

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> I valori riportati sono per oxacillina

<sup>3</sup> I valori di breakpoint nella tabella sono basati sui breakpoints per l'ampicillina

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

<sup>5</sup> I valori di breakpoint nella tabella sono basati sui breakpoints della benzilpenicillina. La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate ed è desiderabile una informazione locale sulla resistenza, particolarmente in caso di trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve chiedere il consiglio di un esperto nel caso la prevalenza locale della resistenza sia tale che l'utilità dell'agente, in almeno alcuni tipi di infezione, sia discutibile.

### Specie comunemente suscettibili

#### Micro-organismi aerobici Gram-positivi

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

#### Micro-organismi aerobici Gram-negativi

*Capnocytophaga* spp.; *Eikenella corrodens*; *Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>; *Moraxella catarrhalis*; *Pasteurella multocida*

#### Micro-organismi anaerobici

*Bacteroides fragilis*; *Fusobacterium nucleatum*; *Prevotella* spp.

### Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema

#### Micro-organismi aerobici Gram-positivi

*Enterococcus faecium*<sup>5</sup>

#### 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

*Chlamydomyxa pneumoniae*; *Chlamydomyxa psitaci*; *Coxiella burnetti*; *Mycoplasma pneumoniae*

<sup>5</sup> Suscettibilità intermedia naturale in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza

<sup>6</sup> Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti a amoxicillina/acido clavulanico

<sup>1</sup> *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).

<sup>2</sup> 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<sub>max</sub>) 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 somministrate due volte al giorno) è stato somministrato a digiuno a gruppi di volontari sani.

Media (±DS) dei parametri farmacocinetici					
Principio attivo somministrato	Dose	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> *	AUC (0-24h)	T 1/2
	(mg)	(µg/ml)	(ore)	(µg.h/ml)	(ore)
Amoxicillina					
Amoxicillina AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ± 0,21
Acido clavulanico					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 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.



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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 Clavulin da 250 mg/125 mg o da 500 mg/125 mg. Diversi studi hanno rilevato che l'escrezione urinaria era del 50-85% per l'amoxicillina e tra 27-60% per l'acido clavulanico durante un periodo di 24 ore. Nel caso dell'acido clavulanico, la maggiore quantità di farmaco è escreta durante le prime 2 ore successive alla somministrazione. L'uso concomitante di probenecid ritarda l'escrezione di amoxicillina ma non ritarda l'escrezione renale di acido clavulanico (vedere paragrafo 4.5).

### Età

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

### Genere

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

### Insufficienza renale

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

### Insufficienza epatica

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

a dosi ripetute di amoxicillina/acido clavulanico condotti nei cani hanno dimostrato irritazione gastrica e vomito, e cambiamento di colorazione della lingua. Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con Clavulin o con i suoi componenti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa: Magnesio stearato; Carbossimetilamido sodico A; Silice colloidale anidra; Cellulosa microcristallina  
Filmatura della compressa: Titanio diossido (E171); Ipmellosa; Macrogol (4000, 6000)  
Dimeticone

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nel contenitore originale per proteggere dall'umidità

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Bliester in laminato PVC/Alluminio/Poliammide con foglio di copertura di alluminio fissato a freddo (CFB) contenente 12 compresse.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE**

### **ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

Concessionario per la vendita: SAVIO Pharma Italia Srl

Via del Mare, 36 - Pomezia (RM)

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE**

### **ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CLAVULIN 875 mg + 125 mg: 12 compresse A.I.C.: 026138139

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/**

### **RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

CLAVULIN 875 mg + 125 mg -12 compresse 11.12.87/01.06.10

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

1° Gennaio 2017

CLAVULIN 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml polvere per sosp. orale - bambini:

1 flacone da 35 ml Classe A-RR € 3,52

CLAVULIN 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml polvere per sosp. orale - bambini:

1 flacone da 70 ml Classe A-RR € 7,07

CLAVULIN 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml polvere per sosp. orale - bambini:

1 flacone da 140 ml Classe A-RR € 14,53

### 1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

ONAKA 800 mg granulato per soluzione orale ONAKA 400 mg soluzione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ONAKA 800 mg granulato per soluzione orale Una bustina contiene: principio attivo: pidotimod mg 800.

ONAKA 400 mg soluzione orale Un flaconcino monodose contiene: principio attivo: pidotimod mg 400.

Eccipienti con effetti noti:

ONAKA 800 mg granulato per soluzione orale  
Sodio, giallo tramonto (E 110), rosso cocciniglia A (E 124) e saccarosio.

ONAKA 400 mg soluzione orale

Sodio, sorbitolo, rosso cocciniglia A (E 124), metile paraidrossibenzoato sodico e propile paraidrossibenzoato sodico.

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

### 3. FORME FARMACEUTICHE

Granulato per soluzione orale. Soluzione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Onaka è indicato negli adulti sopra i 3 anni di età per la terapia immunostimolante in soggetti con documentata immunodepressione cellulo-mediata in corso di infezioni delle vie respiratorie ed urinarie.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

*Adulti* 1 bustina da 800 mg due volte al dì o secondo prescrizione medica.

*Popolazione pediatrica (bambini oltre i 3 anni)* 1 flaconcino monodose da 400 mg due volte al dì o secondo prescrizione medica.

#### 4.3 Controindicazioni

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

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Poiché esiste un'interferenza del cibo sull'assorbimento del prodotto, la somministrazione di Onaka deve avvenire lontano dai pasti. Nei pazienti con sindromi da iper-IgE il farmaco deve essere usato con cautela. Nei soggetti atopici o con precedenti di reazioni allergiche, il preparato deve essere somministrato con prudenza.

ONAKA 800 mg granulato per soluzione orale contiene:

- sodio, questo medicinale contiene 3,3 mmol (75,9 mg) di sodio per bustina. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio;
- giallo tramonto (E 110), rosso cocciniglia A (E 124), che possono causare reazioni allergiche;
- saccarosio, per cui se siete intolleranti a qualche zucchero, contattate il vostro medico prima di prendere questo medicinale.

ONAKA 400 mg soluzione orale contiene:

- sodio, questo medicinale contiene 0,2 mmol (4,6 mg) di sodio per flaconcino, cioè è praticamente senza sodio;
- sorbitolo, per cui se siete intolleranti a qualche zucchero, contattate il vostro medico prima di prendere questo medicinale;
- rosso cocciniglia A (E 124), che può causare reazioni allergiche;
- metile paraidrossibenzoato sodico e propile paraidrossibenzoato sodico, che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il prodotto può interferire con farmaci che bloccano o stimolano l'attività dei linfociti.

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

Anche se gli studi sul ciclo riproduttivo con Onaka nell'animale non hanno evidenziato alcun effetto, tuttavia, come per altri farmaci, se ne sconsiglia l'uso nei primi tre mesi di gravidanza.

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

ONAKA non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Ad oggi non si sono evidenziati effetti indesiderati nei pazienti trattati con pidotimod.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunostimolanti, codice ATC: L03AX05.

Onaka è costituito da pidotimod (D.C.I.), sostanza immunostimolante che agisce mediante la stimolazione e la regolazione della risposta immunitaria cellulare. Sostituendo parzialmente o potenziando le funzioni timiche, il pidotimod induce la maturazione e l'assunzione di una piena immunocompetenza da parte del linfocita T deficitario al quale, in condizioni fisiologiche, è affidato il ruolo di coordinatore dell'immunità specifica. Il pidotimod, inoltre, stimola i macrofagi che sono deputati essenzialmente a captare l'antigene ed a presentarlo sulla loro membrana in associazione con gli antigeni di istocompatibilità. All'efficienza delle difese immunitarie specifiche, cellulari ed anticorpali, viene riconosciuta la capacità di difesa dell'organismo contro gli agenti infettivi.

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi di farmacocinetica nel volontario sano hanno dimostrato un rapido assorbimento orale, biodisponibilità orale pari al 45% della dose somministrata, emivita di 4 ore, eliminazione urinaria della sostanza immodificata pari al 95% della dose somministrata per via endovenosa.

#### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Onaka presenta una tossicità acuta molto bassa: la DL50 per via i.v. è nel topo >4000 mg/kg, nel ratto >4000 mg/kg e nel cane >2000 mg/kg.

Studi di tossicità cronica condotti sul ratto e sul cane per via orale e parenterale con trattamenti fino a 6 mesi non hanno evidenziato alcun effetto tossico fino a dosi pari a 40-50 volte la dose terapeutica massima pro kg giornaliera. Onaka non è mutageno, non è teratogeno nel ratto e nel coniglio, non modifica la fertilità maschile e femminile e non ha tossicità peri- e post-natale nel ratto.

### 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

#### 6.1 Lista degli eccipienti

*Onaka 800 mg granulato per soluzione orale*

Una bustina contiene: mannitolo, polossameri, poliaccrilato dispersione 30 per cento, etilcellulosa, saccarina sodica, aroma arancio, sodio carbonato anidro, silice colloidale idrata, giallo tramonto (E 110), rosso cocciniglia A (E 124), saccarosio.

*Onaka 400 mg soluzione orale*

Un flaconcino monodose contiene: sodio cloruro, saccarina sodica, disodio edato, trometamina, metile paraidrossibenzoatosodico, propile paraidrossibenzoato sodico, sorbitolo soluzione 70%, soluzione aromatica ai frutti di bosco, antociano 55, rosso cocciniglia A (E 124), acqua depurata.

#### 6.2 Incompatibilità

Non sono note.

#### 6.3 Periodo di validità

3 anni a confezionamento integro, correttamente conservato.

#### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

*Onaka 800 mg granulato per soluzione orale:* bustine di triplice accoppiato carta/alluminio/politene sigillate per termosaldatura, in astuccio di cartone litografato contenente il foglio illustrativo. 10 bustine da 800 mg.

*Onaka 400 mg soluzione orale:* flaconcini monodose in vetro tipo III, sigillati con capsula di polietilene in astuccio di cartone litografato contenente il foglio illustrativo. 10 flaconcini monodose da 400 mg.

#### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

### 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

I. B. N. Savio S.r.l. - Via del Mare, 36 Pomezia (RM)

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

10 bustine di granulato per soluzione orale da 800 mg A.I.C. n. 027946033

10 flaconcini monodose di soluzione orale da 400 mg A.I.C. n. 027946045

### 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 Gennaio 1993 Data del rinnovo più recente: 16 Gennaio 2008

### 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Febbraio 2017

ONAKA 800 mg granulato per soluzione orale - 10 bustine Classe C-RR € 29,00

ONAKA 400 mg soluzione orale - 10 contenitori monodose Classe C-RR € 25,00



# ONAKA

## Pidotimod

immunostimolazione  
in corso di  
INFEZIONI URINARIE

### Adulti Classe C - RR

10 bustine 800 mg € 29,00

Gusto Arancia

**1 bustina al giorno per 30 gg consecutivi**

(o una bustina al giorno per 15 giorni al mese per 2 mesi) (1)

### Bambini Classe C - RR

10 flaconcini monodose 400 mg € 25,00

Gusto Frutti di Bosco

**1 flaconcino al giorno per 30-60 gg consecutivi (2)**

1) Cogo et al MINERVA PNEUMOJ, 2014;53:21-6

2) Licari et al MINERVA PEDIATR 2014;66:363-7



TERAPIA ANTIBIOTICA con  
marchio originale al prezzo di  
riferimento

# Clavulin

## Amoxicillina/acido clavulanico



**Adulti:** Classe A- RR prezzi allineati a quelli di riferimento

12 cpr rivestite 875 mg + 125 mg € 7,90

12 bustine 875 mg + 125 mg € 7,90

**Bambini:** Classe A- RR

12 bustine 400 mg + 57 mg € 7,98

polvere per sospensione orale 400mg/57mg/5ml

flacone 140 ml con cucchiaino € 14,53

flacone 70 ml con cucchiaino € 7,07

flacone 35 ml con siringa € 3,52

