



Associazioni di penicilline e inibitori delle beta-lattamasi

Scheda di valutazione

*Individuazione della sovrapponibilità clinica negli usi prevalenti
e delle eventuali indicazioni esclusive*

Rapporto tecnico a cura del gruppo di lavoro multidisciplinare Aven

Nell'interno	
Il gruppo di lavoro multidisciplinare	2
1. Indicazioni e dosaggi registrati	3
2. Impiego in specifici sottogruppi di pazienti	4
3. Equivalenze microbiologiche	5
4. Sintesi indicazioni registrate e/o studiate	6-7
5. Valutazione comparata della efficacia clinica e della sicurezza, interazioni, incompatibilità, cinetica	8-9
Considerazioni finali	10
Bibliografia	11

Gruppo di lavoro multidisciplinare Aven

Clinici

Dr. Francesco Alberici (Malattie Infettive - Az. USL di PC)
Dr. Giuseppe Civardi (Medicina Interna - Az. USL di PC)
Dr. Carlo Calzetti (Malattie Infettive - Az. Osp. di PR)
Prof.ssa Adriana Calderaro (Microbiologia - Az. Osp. di PR)
Dr. Giovanni Pedretti (Medicina Interna - Az. USL di PR)
Dr. Giacomo Magnani (Malattie Infettive - Az. Osp. di RE)
Dr. Mirco Lusuardi (Pneumologia - Az. USL di RE)
Prof. Roberto Esposito (Malattie Infettive - Az. Osp. di MO)
Dr. Giuseppe Longo (OBOE - Az. Osp. di MO)
Dr. Paolo Bertolani (Pediatria - Az. Osp. di MO)
Dr. Mario Sarti (Microbiologia - Az. USL di MO)
Dr. Giorgio Cioni (Medicina Interna - Az. USL di MO)

Direzione Sanitaria

Dr.ssa Patrizia Marchegiano (Az. Osp. di MO)

Farmacisti

Dr. Fabio Caliumi (Az. Osp. di PR)

AVEN

Dr.ssa Nilla Viani (Direttore operativo AVEN)

CeVEAS

Dr.ssa Anna Maria Marata
Dr.ssa Susanna Maltoni
Dr.ssa Lisa Daya

NOTE

Nell'interno vengono utilizzati indifferentemente i termini ampicillina/sulbactam e ampicillina/sulb, amoxicillina/acido clavulanico e amoxicillina/clav.

ABBREVIAZIONI

im: intramuscolo
ev: endovena
inf.: infezione
min: minuti
fl: fiala
solv.: solvente

1. Indicazioni e dosaggi registrati

(come riportati testualmente in scheda tecnica)

Principi attivi	Ampicillina/sulbactam J01CR01		Amoxicillina/acido clavulanico J01CR02
Nomi commerciali	AMPICILLINA/SULBACTAM IBI, BETHACIL®, LORICIN®, UNASYN®		AUGMENTIN®, AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO IBI AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO TEVA
Via di somministrazione	im	ev	ev
Trattamento delle infezioni batteriche sostenute da germi sensibili quali comunemente si riscontrano nelle: <ul style="list-style-type: none"> • inf. basse e alte vie respiratorie • inf. vie urogenitali • inf. della pelle e dei tessuti molli • inf. ossee ed articolari • inf. gastrointestinali • setticemie • peritoniti • endocarditi • sepsi postoperatoria 			√ 600mg -1,2g per infusione ev lenta ogni 8 ore <i>infezioni gravi:</i> 2,2g per infusione ev di 30 min ogni 6-8 ore fino a 6 volte/die La terapia non deve protrarsi oltre i 14 giorni.
Profilassi in chirurgia	§		√
- Trattamento dell'infezione da germi divenuti ampicillino-resistenti attraverso la produzione di beta-lattamasi; - Infezioni gravi in cui si sospetti che il germe responsabile possa essere divenuto ampicillino-resistente attraverso la produzione di beta-lattamasi.	√ A seconda della gravità dell'infezione: infezioni lievi: trattamento ambulatoriale con 1,5g im ogni 12 ore gonorrea non complicata: 1,5g/die + 1g di probenecid per os		infezioni lievi-moderate: da 3 a 6g/die in dosi refratte ogni 12, 8 o 6 ore in bolo (3') o infusione (15-30') infezioni gravi: fino a 12g/die in dosi refratte ogni 12, 8 o 6 ore in bolo (3') o infusione (15-30') Non superare 4g/die di sulbactam
	La terapia non deve protrarsi oltre i 14 giorni.		

√: dispone dell'indicazione registrata.

§: non dispone dell'indicazione autorizzata per la profilassi antibiotica in chirurgia e per la terapia dell'endocardite batterica.

Commenti generali alle indicazioni sopra riportate:

Le indicazioni da scheda tecnica per i due antibiotici si possono sintetizzare in:

" trattamento mirato ed empirico delle infezioni sostenute da germi divenuti resistenti alle penicilline (ampicillina e amoxicillina) attraverso la produzione di beta-lattamasi".

Solo per amoxicillina + ac. clavulanico è autorizzato in scheda tecnica l'impiego in profilassi chirurgica e la terapia dell'endocardite batterica.

2. Impiego in specifici sottogruppi di pazienti

Sottogruppo di pazienti	Ampicillina/sulbactam	Amoxicillina/acido clavulanico
Pazienti con IR	<i>IR grave</i> (clearance della creatinina < 30 ml/min): la cinetica di eliminazione di sulbactam e ampicillina è simile e il rapporto delle loro concentrazioni plasmatiche rimane costante: il dosaggio deve essere monitorato con somministrazioni meno frequenti. Il farmaco va somministrato dopo la seduta dialitica.	Dose iniziale di 1,2 g e successivamente 600 mg ogni: <ul style="list-style-type: none"> • 12 ore se clearance della creatinina 10-30ml/min • 24 ore se clearance di creatinina <10 ml/min. In pazienti in emodialisi si raccomanda la somministrazione di una dose iniziale di 1,2 g. Alla fine della dialisi somministrare una dose supplementare di 600 mg, in seguito dosi di 600 mg ogni 24 ore. <i>Bambini con insufficienza renale:</i> 30 mg/kg ogni 12 ore (ogni 24 ore nei pazienti con clearance di creatinina < 10 ml/min).
Neonati e bambini	- <i>neonati</i> (soprattutto nella prima settimana di vita): 75mg/kg ogni 12 ore - <i>bambini</i> : 150 mg/kg ogni 6-8 ore. La sicurezza e l'efficacia della somministrazione im non è stata stabilita.	<i>Da neonati a 3 mesi</i> fino ad un massimo di 55mg/kg ev in 30 min ogni: <ul style="list-style-type: none"> • 12 ore se bambini prematuri • 8 ore se bambini NON prematuri. <i>Bambini da 3 mesi a 12 anni:</i> fino a 27,5mg/kg ev lenta o infusione in 30 min ogni 6 ore. Il dosaggio si raddoppia e la somministrazione è solo in infusione in 30 min in caso di infezioni gravi.
Pazienti con insufficienza epatica		Non vi sono dati sufficienti per suggerire indicazioni posologiche adeguate. Monitorare la funzionalità epatica per durata di trattamento > 14 giorni.
Gravidanza e allattamento	Non è dimostrato che ampicillina/sulbactam possa essere utilizzato con sicurezza in gravidanza e allattamento; utilizzare in caso di reale necessità. Sulbactam attraversa la barriera placentare e ampicillina e sulbactam si ritrovano nel latte materno.	Entrambi i farmaci attraversano la barriera placentare e sono secreti nel latte materno. Studi sull'animale non hanno evidenziato effetti teratogeni ma in uno studio (riportato da TEVA) l'impiego profilattico su donne con amniorexi prematura ha evidenziato un aumentato rischio di enterocolite necrotizzante nei neonati. Non si possono escludere fenomeni di sensibilizzazione, diarrea e infezioni fungine delle membrane mucose in bambini allattati al seno da madri che hanno assunto amoxicillina/acido clavulanico.

NB: quando non diversamente specificato, i dosaggi si riferiscono all'associazione.

3. Equivalenze microbiologiche

Saggi proposti come equivalenti dal CLSI (ex NCCLS - USA)^a e dal CASFM (Francia)^b

Singolo/Classe di batteri	Saggio Proposto	Note
<i>Enterobacteriaceae</i>	CLSI e CASFM: Ampicillina/sulb, Amoxicillina/clav.	CLSI: attività similare Concordanza fra i due documenti
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Altri Gram negativi non fermentanti (<i>Pseudomonas spp</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>)	n.p.	
<i>Staphylococcus ssp.</i>	n.p.	
<i>Enterococcus spp</i>	n.p.	
<i>Haemophilus spp.</i>	CLSI: Ampicillina/sulb, Amoxicillina/clav. CASFM: Amoxicillina/clav.	CLSI: Ampicillina/sulb. saggio di routine, amoxicillina/clav. saggio supplementare CASFM: Amoxicillina/clav. saggio di routine
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	n.p.	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	CLSI : Amoxicillina o Amoxicillina/clav. CASFM: Ampicillina o Amoxicillina	CLSI: saggio supplementare, senza obbligo di referto CASFM: saggio standard (non considerati gli inibitori delle beta-lattamasi)
<i>Streptococcus spp</i> (tranne pneumococco)	n.p.	
Anaerobi	NCCLS: Ampicillina/sulb. o Amoxicillina/clav. CASFM: Amoxicillina/clavulanico	

a) NCCLS MIC testing Supplemental Tables M100-S13 (M7) January 2003

b) Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie Report 2003

n.p. = SAGGIO NON PREVISTO

Considerazioni conclusive:

Solitamente nei saggi di sensibilità in vitro è consigliato il saggio o di ampicillina/sulbactam o di amoxicillina/ac.clavulanico.

4. Sintesi indicazioni registrate e/o studiate

Via di somministrazione	Ampicillina/sulbactam		Amoxicillina/acido clavulanico
	im	ev	ev
Forme farmaceutiche disponibili	fl 1,5 g + fl solv. 3,2 ml	fl 1,5 g (1 g di ampicillina + 500 mg di sulbactam) fl 3 g (2 g di ampicillina + 1 g di sulbactam)	fl 1200 mg polv. (1 g di amoxicillina + 200 mg di acido clavulanico) + fl solv 20 ml per soluzione ev fl 2200 mg polv. per infusione ev (2 g di amoxicillina + 200 mg di acido clavulanico)
	im – ev: fl 750 mg (500 mg di ampicillina+ 250 mg di sulbactam)		
Indicazioni registrate e/o clinicamente studiate:			
PROFILASSI			
Profilassi antibiotica nella chirurgia colon-rettale		3 g all'induzione (14)	2,2 g all'induzione (5) (13)
Profilassi antibiotica nella chirurgia addominale		1,5 g prima dell'incisione (11)	2,2 g 30 min prima dell'intervento (gastrectomia percutanea endoscopica) (6) 1,2 g all'induzione (colecistectomia e chir. biliare) (7)
Profilassi antibiotica in neurochirurgia		3 g all'induzione (10)	
Profilassi antibiotica nel parto cesareo		1,5 g prima del parto cesareo (1) e (9)	
Profilassi antibiotica in chirurgia ginecologica laparotomica			2,2 g 30 min prima dell'intervento (2)
Profilassi antibiotica nella resezione polmonare		1,5 g in dose singola all'induzione (4)	
Profilassi antibiotica nella chirurgia di testa-collo		1,5 g 1 - 2 ore prima dell'intervento (12)	2 g 30 min prima dell'intervento + 2 g ogni 8 ore (3 dosi totali) dopo l'intervento (8)
TRATTAMENTO			
Trattamento infezioni della pelle e tessuti molli		3g ogni 6 ore (15)	
Trattamento delle endometriti postpartum		3 g ogni 6 ore (16)	
Trattamento infezioni delle basse vie respiratorie		3 g ogni 6 ore (17)	1,2 g ogni 8 ore (18) 2,2 g ogni 8 ore (19) (20)

Commenti alle indicazioni registrate e/o studiate:

entrambi i farmaci presentano studi clinici attestanti la loro efficacia nella profilassi antibiotica perioperatoria, anche se solo amoxicillina/acido clavulanico presenta l'indicazione registrata; le dosi più frequentemente impiegate in tali studi sono: ampicillina/sulbactam 1,5 g o 3 g (pari rispettivamente a 1 e 2 g di ampicillina) e amoxicillina/acido clavulanico 1,2 e 2,2 g ev (pari a 1 e 2 g di amoxicillina) entrambe in monosomministrazione.

Poiché non esistono studi clinici, se si fa eccezione per uno studio disponibile solo in portoghese, che confrontano direttamente i due antibiotici nel trattamento delle infezioni sostenute da germi divenuti resistenti alle penicilline (ampicillina e amoxicillina) attraverso la produzione di beta-lattamasi, l'individuazione delle dosi equivalenti è stata effettuata esaminando gli studi esistenti che confrontano il farmaco in esame con altri farmaci di riferimento.

I dosaggi giornalieri considerati ai fini della gara sono:

ampicillina/sulbactam 3 g ogni 6 ore (corrispondenti a 8 g/die di ampicillina) e

amoxicillina/ac. clavulanico 2,2 g ogni 8 ore (corrispondenti a 6 g/die di amoxicillina)

5. Valutazione comparata della efficacia clinica e della sicurezza, interazioni, incompatibilità, cinetica

Via di somministrazione	Ampicillina/sulbactam		Amoxicillina/acido clavulanico
	im	ev	ev
Efficacia clinica	<p>In letteratura sono presenti studi che attestano l'efficacia dei due farmaci nelle indicazioni relative al trattamento delle infezioni causate da batteri divenuti resistenti alle penicilline attraverso la produzione di beta-lattamasi anche se non esistono studi di confronto diretto.</p> <p>Si segnala inoltre che anche per l'ampicillina/sulbactam vi sono evidenze di efficacia nella profilassi delle infezioni in chirurgia, anche se il principio attivo non risulta registrato per tale indicazione.</p>		
Sicurezza / effetti indesiderati gravi e rari	<p>Le reazioni avverse riportate si riferiscono ad entrambi i farmaci e riguardano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reazioni di ipersensibilità (rash, prurito, eritema maculopapuloso, dermatite esfoliativa, eosinofilia..); per amoxicillina/acido clavulanico viene segnalata una maggiore incidenza di reazioni cutanee rispetto ad altre penicilline e soprattutto in pazienti con mononucleosi infettiva o leucemia linfatica; • reazioni gastrointestinali (comuni: nausea , vomito, diarrea; rari casi di colite pseudomembranosa, ecc...); 		
Effetti indesiderati frequenti	<ul style="list-style-type: none"> • effetti sulla funzionalità epatica (soprattutto per pazienti > 60 anni e per trattamenti > 14 giorni: epatite, ittero colestatico, aumento transitorio di SGOT e SGPT); • effetti sull'apparato emolinfopoietico (anemia emolitica, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosi reversibili, ecc...). 		
Interazioni	<ul style="list-style-type: none"> + <i>allopurinolo</i>: rash cutanei più frequenti; + <i>aminoglicosidi</i>: inattivazione in vitro, somministrare in sedi differenti; + <i>anticoagulanti cumarinici</i>: aumento effetto anticoagulante; + <i>batteriostatici</i> (es. CAF, eritromicina, sulfonamidi, tetracicline): effetto antagonista in vitro; + <i>contraccettivi orali</i>: riduzione della loro efficacia; + <i>probenecid</i>: aumento concentrazione ematica di ampicillina/sulbactam; + <i>metotrexato</i>: aumento tossicità metotrexato. 		<ul style="list-style-type: none"> + <i>altri antibiotici/batteriostatici</i> (es. tetracicline, macrolidi ecc): effetto antagonista in vitro; + <i>aminoglicosidi</i>: effetto sinergico; + <i>allopurinolo</i>: rash cutanei più frequenti; + <i>contraccettivi orali</i>: riduzione della loro efficacia; + <i>probenecid</i>: aumento concentrazione ematica di amoxicillina; + <i>metotrexato</i>: aumento tossicità metotrexato; + <i>digossina</i>: aumento assorbimento della digossina; + <i>anticoagulanti cumarinici</i>: aumento effetto anticoagulante; + <i>ASA/FANS ad alte dosi</i>: aumentano i livelli plasmatici e l'emivita di amoxicillina. <p>Falsi positivi ai test non enzimatici della glicosuria e dell'urobilinogeno</p>
Incompatibilità	<ul style="list-style-type: none"> - se si utilizzano per la ricostituzione solventi contenenti destrosio o altri carboidrati, anziché fisiologica, sodio lattato e ringer lattato, la soluzione risulta meno stabile; - la soluzione contenente l'antibiotico non dovrebbe essere mescolata con emoderivati e idrolisati proteici. 		<ul style="list-style-type: none"> - non miscelare con aminoglicosidi; - non ricostituire la polvere o miscelare con soluzioni di glucosio, destrosio, bicarbonato di sodio, idrolisati di proteine o altri liquidi, sangue, plasma o lipidi endovenosi

(segue)

(segue) **5. Valutazione comparata della efficacia clinica e della sicurezza, interazioni, incompatibilità, cinetica**

Via di somministrazione	Ampicillina/sulbactam		Amoxicillina/acido clavulanico
	im	ev	ev
Cinetica	<p>Emivita di circa 1 ora. Legame con le proteine plasmatiche: 28% per ampicillina e 38% per sulbactam. Il 75% del farmaco viene escreto immodificato nelle urine</p>		<p>Emivita di circa 1 ora. Legame con le proteine plasmatiche: 25% per amoxicillina e 18% per acido clavulanico. Viene eliminato prevalentemente per via renale, in buona parte immodificato.</p>
Modalità di ricostituzione, diluizione e somministrazione	<p>Iniezione profonda a livello di masse muscolari voluminose. La fiala va diluita con 3,2 ml di solvente (lidocaina cloridrato allo 0,5%) o anche con acqua sterile. Somministrare entro 1 ora dalla ricostituzione.</p>	<p>Bolo ev in 3 min diluendo il farmaco in 3,2 ml di solvente. Infusione ev in 15 - 30 minuti diluendo il farmaco in una maggiore quantità di solvente (fisiologica, ringer, lattato di sodio). Il farmaco ricostituito risulta stabile anche per parecchie ore (da 3 a 72 ore), in base al solvente utilizzato, alla concentrazione e alla temperatura di conservazione.^o</p>	<p>Per le confezioni da 1200 mg è possibile la somministrazione ev (entro 15 minuti dalla ricostituzione) o l'infusione ev della durata di 30 minuti. Le confezioni da 2200 mg devono essere infuse ev in 30 minuti. Il flacone da 2200 mg deve essere diluito in almeno 100 ml di fisiologica o ringer. Una volta ricostituito va somministrato al paziente entro 60 minuti (secondo le indicazioni della scheda tecnica) . Dosi elevate richiedono un adeguato apporto idrico.</p>

^o: Drug Facts and Comparisons

Considerazioni finali:

Amoxicillina/ac.clavulanico e ampicillina/sulbactam si ritengono clinicamente sovrapponibili nel trattamento delle infezioni sensibili sostenute da germi divenuti resistenti alle penicilline (ampicillina e amoxicillina) attraverso la produzione di beta-lattamasi.

Si propone pertanto la formulazione di un lotto di gara che confronti i due principi attivi nel seguente rapporto:

**3 fiale di amoxicillina/ac.clavulanico da 2,2 g verso
4 fiale di ampicillina/sulbactam da 3 g**

**3 fiale di amoxicillina/ac.clavulanico da 1,2 g verso
4 fiale di ampicillina/sulbactam da 1,5 g**

La quantità di farmaco da mettere in gara dovrà corrispondere all'80% del fabbisogno complessivo; il restante 20% dovrà essere riservato (eventualmente) all'acquisto in privata del principio attivo da utilizzare per le indicazioni esclusive (profilassi in chirurgia, endocardite batterica).

Alla gara potranno partecipare solo quei prodotti che dispongono di tutte le indicazioni terapeutiche, le vie di somministrazione e i dosaggi richiesti.

Bibliografia

1. Bracero LA. Ampicillina /sulbactam vs cefotetan for the prevention of infection following cesarean delivery in high-risk patients: a randomized double-blind trial. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 44 (1):21-5.
2. Cormio G et al. Antimicrobial prophylaxis in laparotomic gynecologic surgery: a prospective randomized study comparing amoxicillin-clavulanic acid with cefazolin. *J Chemother* 2002; 14 (6):618-22.
3. Mosimann F et al. Amoxicillin/clavulanic acid prophylaxis in elective colorectal surgery: a prospective randomized trial. *J Hosp Infect* 1997; 37 (1):55-64.
4. Boldt J. Preoperative microbiologic screening and antibiotic prophylaxis in pulmonary resection operations. *Ann Thorac Surg* 1999; 68 (1): 208-11.
5. Arnaud JP. Single dose amoxicillin-clav vs cefotetan for prophylaxis in elective colorectal surgery: a multicentre, prospective, randomized study. *J Hosp Infection* 1992; 22 (suppl):23-32.
6. Preclik G. Prospective, randomized, double blind trial of prophylaxis with single dose of co-amoxiclav before percutaneous endoscopic gastrostomy. *BMJ* 1999; 319 (7214):881-4.
7. Orozco H et al. Comparison of ceftibuten vs. amoxicillin/clavulanic acid as antibiotic prophylaxis in cholecystectomy and/or biliary tract Surgery. *J Gastrointest Surg* 2000; 4 (6):606-10.
8. Rodrigo JP et al. Comparison of three prophylactic antibiotic regimens in clear and contaminated head and neck surgery. *Head Neck* 1997; 19(3):188-93.
9. Noyes N. Incidence of postpartum endomyometritis following single dose of antibiotic prophylaxis with either ampicillin/sulbactam, cefazolin, or cefotetan in high-risk caesarean section patients. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998; 6 (5):2202-3.
10. Zhu XL et al. A randomized, double-blind comparison of ampicillin/sulbactam and ceftriaxone in the prevention of surgical-site infections after neurosurgery. *Clin Ther* 2001; 23 (8):1281-91.
11. Yerdel MA et al. Effect of single dose prophylactic ampicillin /sulbactam in wound infection after tension-free inguinal hernia repair with a polypropylene mesh: the randomized, double-blind, prospective trial. *Ann.Surg* 2001; 233 (1):26-33.
12. Johnson JT et al. Comparison of ampicillin/sulbactam vs clindamycin in the prevention of infection in patients undergoing head and neck surgery. *Head Neck* 1997; 19(5):367-71.
13. Tonelli F et al. Amoxicillin/clav vs cefotaxime for antimicrobial prophylaxis in abdominal surgery: a randomized trial. *J Chemother* 2002; 14 (4):366-372.
14. Martin C et al. Comparison of concentrations of sulbactam-ampicillin administered by bolus injections or bolus plus continuous infusion in tissues of patients undergoing colonrectal surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42 (5):1093-7.
15. Talan DA et al. Ampicillin/sulbactam and ceftioxin in the treatment of cutaneous and other soft-tissue abscesses in patients with or without histories of injection drug abuse. *Clin Infect.Dis* 2000;31(2):464-71.
16. Gall S et al. Ampicillin/sulbactam vs clindamycin/gentamicin in the treatment of postpartum endometritis. *J Reprod Med* 1996; 41(8):575-80.
17. Jauregui L et al. A comparison of Ampicillin/sulbactam vs cefotaxime in the therapy of lower respiratory tract infections in hospitalized patients. *J Chemother* 1995; 7(2):153-6.
18. Finch R et al. Randomized Controlled trial of sequential intravenous and oral moxifloxacin compared with sequential iv and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(6):1746-54.
19. Roson B et al. Usefulness of betalactam therapy for community-acquired pneumonia in the era of drug-resistant Streptococcus. *Micr Drug Resist* 2001; 7(1):85-96.
20. Klerk GJ et al. A randomized, multicentre study of ceftriaxone vs standard therapy in the treatment of lower respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12(2):121-7.