

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amoxicillina ratiopharm 1 g compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

*principio attivo*: amoxicillina triidrata 1,15 g (pari ad Amoxicillina 1 g).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Amoxicillina ratiopharm è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni in adulti e bambini (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1):

- Sinusite batterica acuta;
- Otite media acuta;
- Faringite e tonsillite streptococcica acuta;
- Riacutizzazioni di bronchite cronica;
- Polmonite acquisita in comunità;
- Cistite acuta;
- Batteriuria asintomatica in gravidanza;
- Pielonefrite acuta;
- Febbre tifoide e paratifoide;
- Ascesso dentale con cellulite diffusa;
- Infezioni di protesi articolare;
- Eradicazione di *Helicobacter pylori*;
- Malattia di Lyme.

Amoxicillina ratiopharm è indicato anche per la profilassi dell'endocardite.

Tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli antibatterici.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Nel selezionare la dose di Amoxicillina ratiopharm per il trattamento di un'infezione occorre tenere in considerazione:

- I presunti patogeni e la loro probabile sensibilità agli antibatterici (vedere paragrafo 4.4)
- La gravità e la sede dell'infezione
- L'età, il peso e la funzionalità renale del paziente, come di seguito illustrato.

La durata della terapia deve essere determinata in funzione del tipo di infezione e della risposta del paziente e, in linea generale, deve essere la più breve possibile. Alcune infezioni richiedono periodi di trattamento più lunghi (vedere paragrafo 4.4 in merito alla terapia prolungata).

### **Orale:**

#### **Adulti e bambini $\geq 40$ kg**

| <b>Indicazione*</b>                         | <b>Dose*</b>   |
|---|--|
| Sinusite batterica acuta                    | Da 250 mg a 500 mg ogni 8 ore oppure da 750 mg a 1 g ogni 12 ore.<br><br>Per infezioni gravi, da 750 mg a 1 g ogni 8 ore.<br><br>La cistite acuta può essere trattata con 3 g due volte/die, per un giorno.<br><br>500 mg ogni 8 ore, da 750 mg a 1 g ogni 12 ore.<br>Per infezioni gravi, da 750 mg a 1 g ogni 8 ore per 10 giorni. |
| Batteriuria asintomatica in gravidanza      |  |
| Pielonefrite acuta                          |  |
| Ascesso dentale con cellulite diffusa       |  |
| Cistite acuta                               |  |
| Otite media acuta                           |  |
| Faringite e tonsillite streptococcica acuta |  |
| Riacutizzazioni di bronchite cronica        |  |
| Polmonite acquisita in comunità             | Da 500 mg a 1 g ogni 8 ore.  |

| <b>Indicazione*</b>             | <b>Dose*</b>  |
|---------------------------------|---|
| Febbre tifoide e paratifoide    | Da 500 mg a 2 g ogni 8 ore.                                   |
| Infezioni di protesi articolare | Da 500 mg a 1 g ogni 8 ore.                                   |
| Profilassi dell'endocardite     | 2 g per via orale, in dose singola 30 - 60 minuti prima della |

|   |  |
|---|--|
|   | procedura.   |
| Eradicazione di <i>Helicobacter pylori</i>  | Da 750 mg a 1 g due volte/die in associazione con un inibitore di pompa protonica (ad es. omeprazolo, lansoprazolo) e un altro antibiotico (ad es. claritromicina, metronidazolo) per 7 giorni.  |
| Malattia di Lyme (vedere paragrafo 4.4)   | Stadio precoce: da 500 mg a 1 g ogni 8 ore fino a un massimo di 4 g/die in dosi separate per 14 giorni (da 10 a 21 giorni).<br><br>Stadio tardivo (interessamento sistemico): da 500 mg a 2 g ogni 8 ore fino a un massimo di 6 g/die in dosi separate per 10 - 30 giorni. |
| *Tenere in considerazione le linee guida terapeutiche ufficiali per ciascuna indicazione. |  |

Nel caso la posologia indicata non fosse ottenibile con le compresse Amoxicillina ratiopharm, sono disponibili in commercio altre formulazioni e altri dosaggi che consentono di seguire posologie diverse.

### Bambini <40 kg

Ai bambini con un peso pari o superiore a 40 kg deve essere prescritta la stessa posologia usata per gli adulti.

*Dosi raccomandate:*

| Indicazione <sup>+</sup>   | Dose <sup>+</sup>  |
|--|--|
| Sinusite batterica acuta   | Da 20 a 90 mg/kg/die in dosi separate*.  |
| Otite media acuta  |  |
| Polmonite acquisita in comunità  |  |
| Cistite acuta  |  |
| Pielonefrite acuta   |  |
| Ascesso dentale con cellulite diffusa  |  |
| Faringite e tonsillite streptococcica acuta  | Da 40 a 90 mg/kg/die in dosi separate*.  |
| Febbre tifoide e paratifoide   | 100 mg/kg/die in tre dosi separate.  |
| Profilassi dell'endocardite  | 50 mg/kg per via orale, in dose singola 30 - 60 minuti prima della procedura.  |
| Malattia di Lyme (vedere paragrafo 4.4)  | Stadio precoce: da 25 a 50 mg/kg/die in tre dosi separate per 10 - 21 giorni.<br>Stadio tardivo (interessamento sistemico): 100 mg/kg/die in tre dosi separate per 10 - 30 giorni. |
| + Tenere in considerazione le linee guida terapeutiche ufficiali per ciascuna indicazione. |  |

\*I regimi di duplice somministrazione giornaliera devono essere presi in considerazione soltanto quando la dose rientra nel range superiore.

Nel caso la posologia indicata non fosse ottenibile con le compresse Amoxicillina ratiopharm, sono disponibili in commercio altre formulazioni e altri dosaggi che consentono di seguire posologie diverse.

### **Anziani**

Non si ritiene necessario un aggiustamento della dose.

### **Danno renale**

| <b>VFG (ml/min)</b>   | <b>Adulti e bambini <math>\geq 40</math> kg</b> | <b>Bambini <math>&lt; 40</math> kg#</b>                              |
|-----------------------|---|--|
| <b>maggiore di 30</b> | Nessun aggiustamento necessario.                | Nessun aggiustamento necessario.                                     |
| <b>da 10 a 30</b>     | Massimo 500 mg due volte/die.                   | 15 mg/kg somministrati due volte/die (massimo 500 mg due volte/die). |
| <b>inferiore a 10</b> | Massimo 500 mg/die.                             | 15 mg/kg somministrati in singola dose giornaliera (massimo 500 mg). |

# Nella maggior parte dei casi è preferibile la terapia parenterale.

### *Nei pazienti emodializzati*

Amoxicillina può essere rimossa dalla circolazione mediante emodialisi.

|   | <b>Emodialisi</b>   |
|---|---|
| <b>Adulti e bambini <math>\geq 40</math> kg</b> | 15 mg/kg/die somministrati in un'unica dose giornaliera. Prima dell'emodialisi occorre somministrare una dose aggiuntiva di 15 mg/kg. Per ripristinare i livelli di farmaco circolanti deve essere somministrata un'altra dose da 15 mg/kg dopo l'emodialisi. |

### *Nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale*

Amoxicillina massimo 500 mg/die.

### **Compromissione epatica**

Somministrare con cautela e monitorare la funzionalità epatica a intervalli regolari (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

### Modo di somministrazione

Amoxicillina ratiopharm è per uso orale.

Il cibo non influisce sull'assorbimento di Amoxicillina ratiopharm.

La terapia può essere avviata per via parenterale secondo le raccomandazioni posologiche previste per la formulazione endovenosa e proseguita con un preparato orale.

Deglutire con acqua.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, a una qualsiasi delle penicilline o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Storia di grave reazione di ipersensibilità immediata (ad es. anafilassi) a un altro beta-lattamico (ad es. cefalosporina, carbapenem o monobactam).

Infezioni sostenute da microrganismi produttori di penicillinasi.

Mononucleosi infettiva accertata o sospetta (rischio accresciuto di reazioni cutanee) (vedere paragrafo 4.4).

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

#### Reazioni di ipersensibilità

Prima di avviare la terapia con amoxicillina occorre raccogliere informazioni accurate su eventuali episodi pregressi di reazioni di ipersensibilità alle penicilline, alle cefalosporine o ad altri beta-lattamici (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali (incluse reazioni anafilattoidi e reazioni avverse cutanee severe) sono state documentate in pazienti in trattamento con penicilline (vedere paragrafo 4.8 "Descrizione delle reazioni avverse associate ad ipersensibilità grave"). Le reazioni di ipersensibilità possono anche evolvere nella sindrome di Kounis, una grave reazione allergica che può provocare infarto del miocardio (vedere paragrafo 4.8). L'insorgenza di tali reazioni è più probabile nei soggetti con una storia di ipersensibilità alle penicilline e nei soggetti atopici. Se si sviluppa una reazione allergica, la terapia con amoxicillina deve essere interrotta e va istituita una terapia alternativa appropriata.

#### Microrganismi non sensibili

Amoxicillina non è adatta per il trattamento di alcuni tipi di infezione a meno che la sensibilità del patogeno sia già documentata e nota o salvo il caso in cui vi sia una probabilità molto elevata che il patogeno si presti al trattamento con amoxicillina (vedere paragrafo 5.1). Ciò vale in particolare quando si valuta il trattamento di pazienti con infezioni delle vie urinarie e infezioni otorinolaringoiatriche gravi.

#### Convulsioni

Nei pazienti con funzionalità renale ridotta o in trattamento con dosi elevate o nei soggetti con fattori predisponenti (ad es. storia di crisi epilettiche, epilessia trattata o patologia meningea) possono verificarsi convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

#### Danno renale

Nei pazienti con danno renale, la dose deve essere aggiustata in base al grado di compromissione (vedere paragrafo 4.2).

### Reazioni cutanee

All'avvio del trattamento, l'insorgenza di un eritema generalizzato con febbre associato a pustola può essere un sintomo di pustolosi esantematica acuta generalizzata (AEGP vedere paragrafo 4.8). Tale reazione impone l'interruzione del trattamento con amoxicillina e costituisce una controindicazione alla successiva risomministrazione. L'uso di amoxicillina deve essere evitato qualora si sospetti una mononucleosi infettiva poiché la comparsa di un esantema morbilliforme è stata associata a tale condizione conseguentemente all'uso di amoxicillina.

Si deve prestare cautela in pazienti che in passato hanno sviluppato DRESS (reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici) con altri farmaci, poiché, a seguito di assunzione di amoxicillina, sono stati riportati casi di comparsa di DRESS.

### Reazione di Jarisch-Herxheimer

In seguito al trattamento della malattia di Lyme con amoxicillina è stata osservata la comparsa di reazione di Jarisch-Herxheimer (vedere paragrafo 4.8). Ciò è la diretta conseguenza dell'attività battericida esercitata da amoxicillina sul batterio responsabile della malattia di Lyme, la spirocheta *Borrelia burgdorferi*. I pazienti devono essere rassicurati in merito al fatto che si tratta di una conseguenza comune e solitamente auto-limitante del trattamento antibiotico della malattia di Lyme.

### Eccessiva proliferazione di microrganismi non sensibili

L'utilizzo prolungato può occasionalmente indurre ad eccessiva proliferazione di organismi non sensibili. Specialmente nei casi di trattamento prolungato o ad alte dosi i pazienti devono essere sorvegliati per individuare l'insorgenza di infezioni di organismi resistenti (ad esempio candidiasi orale o vaginale).

Episodi di colite da antibiotico sono stati documentati con quasi tutti gli agenti antibatterici, con gravità variabile da lieve a potenzialmente fatale (vedere paragrafo 4.8). È dunque importante considerare questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di antibiotici. In caso di insorgenza di una colite da antibiotico è necessaria la sospensione immediata di amoxicillina, la consultazione di un medico e l'avvio di una terapia appropriata. I medicinali antiperistaltici sono controindicati in tale situazione.

### Terapia prolungata

Durante una terapia prolungata è consigliabile valutare periodicamente la funzionalità dei sistemi d'organo, inclusa quella renale, epatica ed emopoietica. Sono stati riportati casi di innalzamento degli enzimi epatici e di alterazione delle conte ematiche (vedere paragrafo 4.8).

### Anticoagulanti

L'allungamento del tempo di protrombina è stato documentato raramente nei pazienti trattati con amoxicillina. In caso di prescrizione concomitante di anticoagulanti si deve attuare un adeguato monitoraggio. Per

mantenere il livello desiderato di anticoagulazione possono essere necessari degli aggiustamenti del dosaggio degli anticoagulanti orali (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

#### Sindrome enterocolitica indotta da farmaco

La sindrome enterocolitica indotta da farmaco (DIES) è stata segnalata principalmente in bambini che assumevano amoxicillina (vedere paragrafo 4.8). La DIES è una reazione allergica con il sintomo principale di vomito prolungato (1-4 ore dopo assunzione) in assenza di sintomi allergici cutanei o respiratori. Ulteriori sintomi potrebbero comprendere dolore addominale, diarrea, ipotensione o leucocitosi con neutrofilia. Si sono verificati casi severi, inclusa la progressione allo shock.

#### Cristalluria

Nei pazienti con diuresi diminuita è stata osservata molto raramente cristalluria (incluso danno renale acuto), perlopiù con terapia parenterale. Quando si somministrano dosi elevate di amoxicillina è consigliabile mantenere un adeguato apporto di liquidi e un'opportuna diuresi al fine di ridurre la probabilità di cristalluria da amoxicillina. Nei pazienti con catetere vescicale, la pervietà deve essere regolarmente verificata (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

#### Interferenza con i test diagnostici

Livelli sierici e urinari elevati di amoxicillina possono influenzare determinati esami di laboratorio. A causa delle concentrazioni urinarie elevate di amoxicillina è spesso possibile ottenere falsi risultati positivi con le metodiche chimiche.

Quando si esegue il dosaggio della glicosuria in pazienti in trattamento con amoxicillina si raccomanda l'utilizzo della metodica enzimatica con glucosio-ossidasi.

Nelle donne in gravidanza la presenza di amoxicillina può falsare i risultati dei test per l'estriolo.

#### Popolazione pediatrica

Si raccomanda cautela nei neonati prematuri e durante il periodo neonatale: le funzioni renale, epatica e ematologica devono essere monitorate

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Aminoglicosidi

È noto un effetto terapeutico sinergico tra le penicilline semisintetiche e gli aminoglicosidi.

#### Probenecid

L'uso concomitante di probenecid non è raccomandato. Probenecid riduce la secrezione tubulare renale di amoxicillina. L'uso concomitante di probenecid può causare un aumento e un prolungamento dei livelli ematici di amoxicillina.

#### Allopurinolo

La co-somministrazione di allopurinolo durante il trattamento con amoxicillina può accrescere le probabilità di reazioni cutanee allergiche.

#### Tetracicline

Le tetracicline e altri farmaci batteriostatici possono interferire con gli effetti battericidi di amoxicillina.

#### Anticoagulanti orali

Gli anticoagulanti orali e gli antibiotici a base di penicilline sono stati ampiamente utilizzati nella pratica clinica senza interazioni documentate. In letteratura sono tuttavia riportati casi di innalzamento dell'INR (*International Normalised Ratio*) in pazienti a cui è stato prescritto un ciclo di amoxicillina durante il trattamento concomitante con acenocumarolo o warfarin. Se la co-somministrazione è necessaria, monitorare con attenzione il tempo di protrombina o l'INR quando si avvia o si interrompe il trattamento con amoxicillina. Può inoltre rendersi necessario l'aggiustamento 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 della tossicità.

#### Farmaci antiinfiammatori

L'acido acetilsalicilico, il fenilbutazone o altri farmaci antiinfiammatori a forti dosi, somministrati in concomitanza con penicilline, ne aumentano i livelli plasmatici e l'emivita.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva. I dati limitati sull'uso di amoxicillina durante la gravidanza nell'essere umano non indicano un aumento del rischio di malformazioni congenite. Amoxicillina può essere usata in gravidanza quando i potenziali benefici superano i potenziali rischi associati al trattamento.

#### Allattamento

Amoxicillina viene escreta nel latte umano in piccole quantità, con un potenziale rischio di sensibilizzazione. Ne consegue la possibilità di insorgenza di diarrea e infezione micotica delle mucose nel bambino allattato con latte materno, con eventuale necessità di interruzione dell'allattamento. Amoxicillina deve essere utilizzata durante l'allattamento soltanto dopo una valutazione del rapporto beneficio/rischio da parte del medico.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di amoxicillina sulla fertilità umana. Dagli studi di riproduzione condotti sull'animale non sono emersi effetti sulla fertilità.

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Possono tuttavia verificarsi effetti indesiderati (ad es. reazioni allergiche, capogiri, convulsioni) in grado di alterare la capacità di guidare veicoli e usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

## 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate sono diarrea, nausea e rash cutaneo.

Di seguito sono elencate le reazioni avverse al farmaco emerse dagli studi clinici e dall'attività di sorveglianza post-marketing relativamente ad amoxicillina, organizzate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA.

Per classificare la frequenza con cui si manifestano gli effetti indesiderati vengono utilizzati i termini di seguito indicati.

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Molto raro ( $< 1/10\ 000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

|   |   |
|---|---|
| <b>Infezioni ed infestazioni</b>              |   |
| Molto raro                                    | Candidiasi mucocutanea.   |
| Non nota                                      | Superinfezioni da organismi resistenti.   |
| <i>Dati Post-Marketing</i>                    |   |
| Molto raro                                    | Colite da antibiotici (inclusa colite pseudomembranosa e colite emorragica) <sup>(1)</sup> .  |
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b> |   |
| Molto raro                                    | Leucopenia reversibile (inclusa grave neutropenia o agranulocitosi), trombocitopenia reversibile e anemia emolitica.  |
| Non nota                                      | Anemia, porpora trombocitopenica.   |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>       |   |
| Molto raro                                    | Gravi reazioni allergiche, compresi angioedema, reazione anafilattica, malattia da siero e vasculite da ipersensibilità <sup>(1)</sup> <sup>(2)</sup> . Vedere sotto "Descrizione delle reazioni avverse associate ad ipersensibilità grave". |
| Non nota                                      | Reazione di Jarisch-Herxheimer <sup>(1)</sup> .   |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>          |   |

|  |  |
|--|--|
| Molto raro   | Ipercinesia, capogiro e crisi convulsiva <sup>(1) (3)</sup> .  |
| Non nota   | Cefalea, meningite asettica.   |
| <b>Patologie cardiache</b>                             |  |
| Non nota   | Sindrome di Kounis (vedere paragrafo 4.4).   |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                     |  |
| Non nota   | Sindrome enterocolitica indotta da farmaco.  |
| <i>Dati da Studi Clinici<sup>(4)</sup></i>             |  |
| Comune   | Diarrea e nausea.  |
| Non comune   | Vomito.  |
| <i>Dati Post-Marketing</i>                             |  |
| Molto raro   | Variazione della colorazione superficiale dei denti nei bambini. <sup>5</sup><br><br>Alterazione del colore della lingua (lingua nera villosa).  |
| Non nota   | Dolore addominale superiore, glossite, stomatite, gastrite.  |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>     |  |
| Non nota   | Appetito ridotto.  |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                          |  |
| Molto raro   | Epatite e ittero colestatico.  |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> |  |
| Non nota   | Malattia da IgA lineari.   |
| <i>Dati da Studi Clinici<sup>(4)</sup></i>             |  |
| Comune   | Eruzione cutanea.  |
| Non comune   | Orticaria e prurito.   |
| <i>Dati Post-Marketing</i>                             |  |
| Molto raro   | Reazioni della cute come eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, dermatite esfoliativa bollosa e pustolosi esantematica acuta generalizzata <sup>(1)</sup> e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) <sup>(7)</sup> . |
| Non nota   | Prurito.   |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>                     |  |
| Molto raro   | Nefrite tubulo-interstiziale, cristalluria (compreso danno renale acuto) <sup>(1) (8)</sup> .  |
| <b>Esami diagnostici</b>                               |  |
| Molto raro   | Tempo di sanguinamento prolungato; tempo di protrombina prolungato <sup>(1)</sup> , moderato innalzamento dei valori di AST e/o ALT <sup>(6)</sup> .   |

|  |   |
|--|---|
| Non nota   | Test di Coombs diretto positivo, aggregazione piastrinica anormale, tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato. |
| <p>(1) Vedere paragrafo 4.4.</p> <p>(2) In caso di reazione di ipersensibilità, si deve sospendere il trattamento (vedere anche “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo”).</p> <p>(3) Le convulsioni possono verificarsi in pazienti con funzionalità renale compromessa o in pazienti trattati con dosi elevate di farmaco.</p> <p>(4) L’incidenza di questi eventi avversi è stata calcolata sulla base di studi clinici che hanno coinvolto in totale circa 6.000 pazienti pediatrici e adulti trattati con amoxicillina.</p> <p>5) Solitamente tale effetto può essere eliminato (o anche prevenuto) con le normali operazioni di igiene orale.</p> <p>(6) L’incremento delle AST/ALT è di incerto significato.</p> <p>(7) In caso di qualsiasi reazione di ipersensibilità, si deve sospendere il trattamento (vedere anche “Patologie del sistema immunitario”).</p> <p>(8) Vedere paragrafo 4.9.</p> |   |

### *Descrizione di reazioni avverse selezionate*

#### Descrizione delle reazioni avverse associate ad ipersensibilità grave

Reazioni anafilattiche con sintomi caratteristici: ipotensione grave ed improvvisa, accelerazione e rallentamento del battito cardiaco, stanchezza o debolezza insolite, ansia, agitazione, vertigine, perdita di coscienza, difficoltà della respirazione o della deglutizione, prurito generalizzato specialmente alle piante dei piedi e ai palmi delle mani, orticaria con o senza angioedema (aree cutanee gonfie e pruriginose localizzate più frequentemente alle estremità, ai genitali esterni e al viso, soprattutto nella regione degli occhi e delle labbra), arrossamento della cute specialmente intorno alle orecchie, cianosi, sudorazione abbondante, nausea, vomito, dolori addominali crampiformi, diarrea; reazioni simil malattia da siero (orticaria o eruzioni cutanee accompagnate da artrite, artralgia, mialgia e febbre. Il riconoscimento corretto di queste reazioni e la diagnosi differenziale è di vitale importanza allo scopo di mettere in atto le misure di trattamento adeguate (vedere paragrafo 4.4).

#### **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: [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi e segni di sovradosaggio

Possono manifestarsi sintomi gastrointestinali (ad es. nausea, vomito e diarrea) e alterazione degli equilibri idroelettrolitici. È stata osservata cristalluria da amoxicillina, che in alcuni casi ha portato a insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con una ridotta funzionalità

renale o in trattamento con dosi elevate possono manifestarsi convulsioni (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### Trattamento dell'intossicazione

I sintomi gastrointestinali possono essere gestiti con trattamento sintomatico, prestando attenzione all'equilibrio idroelettrolitico.

Amoxicillina può essere rimossa dalla circolazione mediante emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: penicilline ad ampio spettro; codice ATC: J01CA04.

#### Meccanismo d'azione

Amoxicillina è una penicillina semisintetica (antibiotico beta-lattamico) che inibisce uno o più enzimi (spesso indicati con il nome di proteine leganti le penicilline, o PBP) nella via di biosintesi del peptidoglicano batterico, un componente strutturale integrante della parete cellulare batterica. Con l'inibizione della sintesi del peptidoglicano la parete cellulare si indebolisce, e ciò porta in genere alla lisi della cellula e alla sua morte.

Amoxicillina è vulnerabile alla degradazione a opera delle beta-lattamasi prodotte da batteri resistenti e, pertanto, lo spettro di attività della sola amoxicillina non include gli organismi che producono tali enzimi.

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Il tempo sopra la minima concentrazione inibente ( $T > MIC$ ) è considerato il principale parametro determinante l'efficacia di amoxicillina.

#### Meccanismi di resistenza

I principali meccanismi di resistenza ad amoxicillina sono:

- L'inattivazione a opera delle beta-lattamasi batteriche.
- L'alterazione delle PBP, con conseguente riduzione dell'affinità dell'agente antibatterico al proprio bersaglio.

L'impermeabilità batterica o i meccanismi delle pompe di efflusso possono causare resistenza batterica o contribuirvi, in particolare nei batteri Gram-negativi.

#### **Breakpoint**

I breakpoint per le MIC di amoxicillina sono quelli della versione 5.0 dello European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

| <b>Microrganismo</b> | <b>Breakpoint MIC (mg/L)</b>       |                                     |
|----------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
|                      | <b>Sensibile <math>\leq</math></b> | <b>Resistente <math>&gt;</math></b> |
| Enterobacteriaceae   | 8 <sup>1</sup>                     | 8                                   |

|  |                    |                    |
|--|--------------------|--------------------|
| <i>Staphylococcus</i> spp.   | Nota <sup>2</sup>  | Nota <sup>2</sup>  |
| <i>Enterococcus</i> spp. <sup>3</sup>                                    | 4                  | 8                  |
| <i>Streptococcus</i> gruppi A, B, C e G                                  | Nota <sup>4</sup>  | Nota <sup>4</sup>  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>  | Nota <sup>5</sup>  | Nota <sup>5</sup>  |
| Streptococchi del gruppo <i>viridans</i>                                 | 0,5                | 2                  |
| <i>Haemophilus influenzae</i>  | 2 <sup>6</sup>     | 2 <sup>6</sup>     |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>   | Nota <sup>7</sup>  | Nota <sup>7</sup>  |
| <i>Neisseria meningitidis</i>  | 0,125              | 1                  |
| Anaerobi Gram-positivi eccetto <i>Clostridium difficile</i> <sup>8</sup> | 4                  | 8                  |
| Anaerobi Gram-negativi <sup>8</sup>                                      | 0,5                | 2                  |
| <i>Helicobacter pylori</i>   | 0,125 <sup>9</sup> | 0,125 <sup>9</sup> |
| <i>Pasteurella multocida</i>   | 1                  | 1                  |
| Breakpoint non correlati alla specie <sup>10</sup>                       | 2                  | 8                  |

<sup>1</sup>Le Enterobacteriaceae wild-type sono classificate come sensibili alle aminopenicilline. In alcuni paesi si preferisce classificare gli isolati wild-type di *E. coli* e *P. mirabilis* come intermedi. In tale circostanza, utilizzare il breakpoint MIC S ≤ 0,5 mg/L.

<sup>2</sup>La maggior parte degli stafilococchi produce penicillinasi ed è resistente ad amoxicillina. Fatte salve poche eccezioni, gli isolati resistenti a meticillina sono resistenti a qualsiasi beta-lattamico.

<sup>3</sup>La sensibilità ad amoxicillina può essere desunta sulla base della sensibilità ad ampicillina.

<sup>4</sup>La sensibilità alle penicilline dei gruppi di streptococchi A, B, C e G può essere desunta sulla base della sensibilità alla benzilpenicillina.

<sup>5</sup>I breakpoint fanno riferimento unicamente a isolati non di meningite. Per gli isolati classificati come intermedi per ampicillina, evitare il trattamento orale con amoxicillina. Sensibilità desunta sulla base della MIC di ampicillina.

<sup>6</sup>Breakpoint basati sulla somministrazione endovenosa. Gli isolati positivi per le beta-lattamasi devono essere classificati come resistenti.

<sup>7</sup>I microrganismi produttori di beta-lattamasi devono essere classificati come resistenti.

<sup>8</sup>La sensibilità ad amoxicillina può essere desunta sulla base della sensibilità alla benzilpenicillina.

<sup>9</sup>Breakpoint basati sui valori di cut-off epidemiologico (ECOFF), che distinguono gli isolati wild-type da quelli con ridotta sensibilità.

<sup>10</sup>I breakpoint non correlati alla specie si basano su dosi di almeno 0,5 g x 3 o 4 dosi al giorno (da 1,5 a 2 g/die).

La prevalenza della resistenza può variare su base geografica e nel tempo per specie selezionate ed è auspicabile disporre di informazioni locali sulla resistenza, specialmente quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, si richiederà la consulenza di uno specialista qualora la prevalenza locale della resistenza sia tale da rendere dubbia l'utilità dell'agente per il trattamento di almeno alcuni tipi di infezione.

| <b>Sensibilità <i>in vitro</i> dei microrganismi ad amoxicillina</b>   |
|--|
| <b>Specie Comunemente Sensibili</b>  |
| <u>Aerobi Gram-positivi:</u><br><i>Enterococcus faecalis</i><br>Streptococchi beta-emolitici (gruppi A, B, C e G)<br><i>Listeria monocytogenes</i>   |
| <b>Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema</b>  |
| <u>Aerobi Gram-negativi:</u><br><i>Escherichia coli</i><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Helicobacter pylori</i><br><i>Proteus mirabilis</i><br><i>Salmonella typhi</i><br><i>Salmonella paratyphi</i><br><i>Pasteurella multocida</i> |
| <u>Aerobi Gram-positivi:</u><br>Stafilococco coagulasi-negativo<br><i>Staphylococcus aureus</i> <sup>f</sup><br><i>Streptococcus pneumoniae</i><br>Streptococco del gruppo <i>viridans</i>   |
| <u>Anaerobi Gram-positivi:</u><br><i>Clostridium</i> spp.  |
| <u>Anaerobi Gram-negativi:</u><br><i>Fusobacterium</i> spp.  |
| Altro:<br><i>Borrelia burgdorferi</i>  |
| <b>Microrganismi dotati di resistenza intrinsecat†</b>   |
| <u>Aerobi Gram-positivi:</u><br><i>Enterococcus faecium</i> †  |
| <u>Aerobi Gram-negativi:</u><br><i>Acinetobacter</i> spp.<br><i>Enterobacter</i> spp.<br><i>Klebsiella</i> spp.<br><i>Pseudomonas</i> spp.   |
| <u>Anaerobi Gram-negativi:</u><br><i>Bacteroides</i> spp. (numerosi ceppi di <i>Bacteroides fragilis</i> sono resistenti).   |
| Altri:<br><i>Chlamydia</i> spp.<br><i>Mycoplasma</i> spp.<br><i>Legionella</i> spp.  |
| † Sensibilità intermedia naturale in assenza di un meccanismo di resistenza acquisita.   |

£ Quasi tutti i batteri *S. aureus* sono resistenti ad amoxicillina in quanto produttori di penicillinasi. Inoltre, tutti i ceppi resistenti a meticillina sono resistenti ad amoxicillina.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Amoxicillina si dissocia completamente in soluzione acquosa a pH fisiologico. Viene rapidamente e ben assorbita con la somministrazione per via orale. In seguito a somministrazione orale ha una biodisponibilità del 70% circa. Il tempo alla concentrazione plasmatica massima ( $T_{max}$ ) è di circa 1 ora.

Di seguito vengono illustrati i risultati di farmacocinetica ottenuti in uno studio che prevedeva la somministrazione di amoxicillina alla dose di 250 mg tre volte al giorno a digiuno in gruppi di volontari sani.

| $C_{max}$<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | $T_{max}$ *<br>(h) | AUC (0-24 h)<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ) | $T_{1/2}$<br>(h) |
|-----------------------------------|--------------------|---|------------------|
| 3,3 $\pm$ 1,12                    | 1,5 (1,0 - 2,0)    | 26,7 $\pm$ 4,56                                   | 1,36 $\pm$ 0,56  |
| *Mediana (range)                  |                    |   |                  |

Nel range da 250 a 3000 mg la biodisponibilità è lineare in proporzione alla dose (misurata in termini di  $C_{max}$  e AUC). L'assorbimento non è influenzato dalla contemporanea assunzione di cibo. Per eliminare amoxicillina è possibile ricorrere all'emodialisi.

### Distribuzione

Il 18% circa dell'amoxicillina plasmatica totale è legato a proteine e il volume apparente di distribuzione è approssimativamente di 0,3 - 0,4 l/kg. A seguito della somministrazione per via endovenosa, amoxicillina è stata rinvenuta nella cistifellea, nel tessuto addominale, nella pelle, nel tessuto adiposo, nei tessuti muscolari, nei liquidi sinoviali e peritoneali, nella bile e nel pus. Amoxicillina non si distribuisce adeguatamente nel liquido cerebrospinale.

Gli studi sull'animale non hanno fornito evidenze di significativa ritenzione a livello tissutale di materiale derivato dal farmaco. Amoxicillina, come la maggior parte delle penicilline, può essere rinvenuta nel latte materno (vedere paragrafo 4.6).

È stato dimostrato che amoxicillina attraversa la barriera placentare (vedere paragrafo 4.6).

### Biotrasformazione

Amoxicillina è in parte escreta nelle urine come acido penicilloico inattivo in quantità equivalenti al 10 - 25% della dose iniziale.

### Eliminazione

La principale via di eliminazione di amoxicillina è quella renale.

Amoxicillina ha un'emivita di eliminazione media di circa un'ora e una clearance totale media di circa 25 l/h in soggetti sani. Il 60 - 70% circa di amoxicillina viene escreto immodificato nelle urine durante le 6 ore

immediatamente successive alla somministrazione di una dose singola di amoxicillina da 250 mg o 500 mg. Vari studi hanno rilevato un'escrezione urinaria di amoxicillina del 50 - 85% nelle 24 ore. L'uso concomitante di probenecid ritarda l'escrezione di amoxicillina (vedere paragrafo 4.5).

### Età

L'emivita di eliminazione di amoxicillina è simile nei bambini di età indicativamente compresa tra i 3 mesi e i 2 anni, nei bambini più grandi e negli adulti. Nei bambini molto piccoli (compresi i neonati prematuri) l'intervallo di somministrazione nella prima settimana di vita non deve superare la somministrazione due volte al giorno poiché la via di eliminazione renale è ancora immatura. Dal momento che nei pazienti anziani è più probabile osservare una ridotta funzionalità renale, la selezione della dose richiede cautela e può essere utile monitorare la funzionalità renale.

### Sesso

A seguito della somministrazione orale di amoxicillina a maschi e femmine sani, il sesso non ha un impatto significativo sulla farmacocinetica di amoxicillina.

### Danno renale

La clearance sierica totale di amoxicillina diminuisce in maniera proporzionale alla riduzione della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica la somministrazione di amoxicillina richiede cautela e la funzionalità epatica deve essere monitorata a intervalli regolari.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Non sono stati condotti studi di potenziale cancerogeno con amoxicillina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina, talco, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

Confezionamento integro:  
3 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Astuccio contenente 12 compresse da 1 g in blister accoppiato alluminio-PVC.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

A.I.C. n. 034614026

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

Data della prima autorizzazione: 28 febbraio 2002

Data del rinnovo più recente: 28 febbraio 2012

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