

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amoxicillina e Acido Clavulanico Teva Generics 875 mg + 125 mg compresse rivestite con film  
Amoxicillina e Acido Clavulanico Teva Generics 875 mg + 125 mg polvere per sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Amoxicillina e Acido Clavulanico Teva Generics 875 mg + 125 mg compresse rivestite con film*

Ogni compressa contiene:

Principi attivi: amoxicillina triidrato corrispondente ad amoxicillina 875 mg.  
potassio clavulanato corrispondente ad acido clavulanico 125 mg.

Eccipiente con effetti noti: sodio.

*Amoxicillina e Acido Clavulanico Teva Generics 875 mg + 125 mg polvere per sospensione orale*

Ogni bustina contiene:

Principi attivi: amoxicillina triidrato corrispondente ad amoxicillina 875 mg.  
potassio clavulanato corrispondente ad acido clavulanico 125 mg.

Eccipiente con effetti noti: aspartame.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

*Amoxicillina e Acido Clavulanico Teva Generics 875 mg + 125 mg compresse rivestite con film*  
Compressa rivestita con film.

*Amoxicillina e Acido Clavulanico Teva Generics 875 mg + 125 mg polvere per sospensione orale*  
Polvere per sospensione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Amoxicillina e Acido Clavulanico Teva Generics è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1):

- Sinusite batterica acuta (diagnosticata 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 cellulite diffusa.
- 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

### Posologia

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 Amoxicillina e Acido Clavulanico Teva Generics 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.

Se necessario, deve essere preso in considerazione l'uso di formulazioni alternative di amoxicillina e acido clavulanico (ad esempio quelle che forniscono dosi più alte di amoxicillina e/o di differenti rapporti di amoxicillina – acido clavulanico) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Per adulti e bambini di peso  $\geq 40$  kg questa formulazione di Amoxicillina e Acido Clavulanico Teva Generics 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 Amoxicillina e Acido Clavulanico Teva Generics 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 amoxicillina e acido clavulanico 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 $> 40$ 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 amoxicillina e acido clavulanico sospensione orale 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)

*Solo per Amoxicillina e Acido Clavulanico Teva Generics 875 mg + 125 mg compresse rivestite con film:*

In considerazione del fatto che le compresse non possono essere divise, i bambini di peso inferiore a 25 kg non devono essere trattati con Amoxicillina e Acido Clavulanico Teva Generics 875 mg + 125 mg compresse rivestite con film.

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)   |

Non sono disponibili dati clinici per le formulazioni 7:1 di amoxicillina e acido clavulanico 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 amoxicillina e acido clavulanico nei bambini di età inferiore ai 2 mesi. Non è possibile pertanto fornire raccomandazioni posologiche in questa popolazione.

### *Popolazioni speciali*

#### 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 amoxicillina e acido clavulanico 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

Amoxicillina e Acido Clavulanico Teva Generics è per uso orale.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Teva Generics deve essere somministrato ai pasti per minimizzare la potenziale intolleranza gastrointestinale e ottimizzare l'assorbimento di amoxicillina/acido clavulanico.

La terapia può iniziare con una formulazione per via parenterale e continuare con una preparazione orale.

*875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine.*

Il contenuto di una bustina a dose singola deve essere sciolto in mezzo bicchiere d'acqua prima di ingerirlo.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Anamnesi positiva per gravi reazioni di ipersensibilità immediata (ad esempio anafilassi) ad altri agenti beta-lattamici (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 d'impiego**

Prima di iniziare la terapia con Amoxicillina e Acido Clavulanico Teva Generics, 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 penicilline sono state segnalate reazioni di ipersensibilità grave e occasionalmente fatale (incluse reazioni anafilattoidi e reazioni avverse cutanee severe). 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). Queste reazioni è più probabile che si verifichino 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 Amoxicillina e Acido Clavulanico Teva Generics 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 beta-lattamasi 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 Amoxicillina e Acido Clavulanico Teva Generics 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 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, la somministrazione di amoxicillina/acido clavulanico deve essere immediatamente sospesa, deve essere consultato un medico e iniziata una appropriata terapia. In questa situazione i farmaci anti-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).

La sindrome enterocolitica indotta da farmaco (DIES) è stata segnalata principalmente in bambini che assumevano amoxicillina/clavulanato (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.

Nei pazienti con ridotta emissione di urina, è stata osservata molto raramente cristalluria (incluso danno renale acuto), soprattutto con la terapia parenterale. Durante la somministrazione di amoxicillina a dosi elevate, si consiglia di mantenere un'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 paragrafi 4.8 e 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 in Amoxicillina e Acido Clavulanico Teva Generics 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 Platelia *Aspergillus* 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.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Teva Generics 875 mg + 125 mg compresse rivestite con film contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Teva Generics 875 mg + 125 mg polvere per sospensione orale in bustine contiene 12,5 mg di aspartame (E951) per bustina, che è una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con fenilchetonuria.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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. 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 Fertilità, 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 escrete 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. Deve essere presa in considerazione la possibilità di sensibilizzazione. 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 amoxicillina e acido clavulanico, 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 ( $\geq 1/10$ )

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)

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza |
|--------------------------------------|-----------|
|--------------------------------------|-----------|

Agenzia Italiana del Farmaco

|  |              |
|--|--------------|
| <i>Infezioni ed infestazioni</i>                                   |              |
| Candidosi mucocutanea  | Comune       |
| Sviluppo di organismi non-suscettibili                             | Non nota     |
| Meningite asettica   | Non nota     |
| Colite da antibiotici <sup>4</sup>                                 | Non nota     |
| <i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>                      |              |
| Leucopenia reversibile (compresa neutropenia)                      | Raro         |
| Trombocitopenia  | Raro         |
| Agranulocitosi reversibile   | Non nota     |
| Anemia emolitica   | Non nota     |
| <i>Disturbi del sistema immunitario<sup>10</sup></i>               |              |
| Angioedema   | Non nota     |
| Reazione anafilattica  | Non nota     |
| Reazione simile alla malattia da siero                             | Non nota     |
| Vasculite da ipersensibilità                                       | Non nota     |
| <i>Patologie del sistema nervoso</i>                               |              |
| Capogiro   | Non comune   |
| Cefalea  | Non comune   |
| Iperattività reversibile   | Non nota     |
| Crisi convulsiva <sup>2</sup>                                      | Non nota     |
| <i>Patologie cardiache</i>   |              |
| Sindrome di Kounis (vedere paragrafo 4.4)                          | Non nota     |
| <i>Patologie gastrointestinali</i>                                 |              |
| Diarrea  | Molto comune |
| Nausea <sup>3</sup>  | Comune       |
| Vomito   | Comune       |
| Dispepsia  | Non comune   |
| Alterazione del colore della lingua                                | Non nota     |
| Sindrome enterocolitica indotta da farmaco                         | Non nota     |
| Pancreatite acuta  | Non nota     |
| <i>Patologie epatobiliari</i>                                      |              |
| Epatite <sup>6</sup>   | Non nota     |
| Ittero colestatico <sup>6</sup>                                    | Non nota     |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo<sup>7</sup></i> |              |
| Eruzione cutanea   | Non comune   |
| Prurito  | Non comune   |
| Orticaria  | Non comune   |
| Eritema multiforme   | Raro         |
| Sindrome di Stevens-Johnson  | Non nota     |
| Necrolisi epidermica tossica                                       | Non nota     |
| Dermatite esfoliativa e dermatite bollosa                          | Non nota     |
| Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) <sup>9</sup>     | Non nota     |
| Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)    | Non nota     |
| Malattia da IgA lineari  | Non nota     |
| <i>Patologie renali e urinarie</i>                                 |              |
| Nefrite tubulo-interstiziale                                       | Non nota     |
| Cristalluria (compreso danno renale acuto) <sup>8</sup>            | Non nota     |
| <i>Esami diagnostici</i>   |              |
| Aspartato aminotransferasi aumentata e alanina                     | Non comune   |



|   |          |
|---|----------|
| aminotransferasi aumentata <sup>5</sup>   |          |
| Tempo di sanguinamento prolungato e tempo di protrombina prolungato <sup>1</sup>  | Non nota |
| <sup>1</sup> Vedere paragrafo 4.4.<br><sup>2</sup> Vedere paragrafo 4.4.<br><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 amoxicillina e acido clavulanico all'inizio di un pasto.<br><sup>4</sup> Includere la colite pseudomembranosa e la colite emorragica (vedere paragrafo 4.4).<br><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.<br><sup>6</sup> Questi effetti sono stati riportati con altre penicilline e cefalosporine (vedere paragrafo 4.4).<br><sup>7</sup> Se compare qualsiasi reazione cutanea di ipersensibilità, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4).<br><sup>8</sup> Vedere paragrafo 4.9.<br><sup>9</sup> Vedere paragrafo 4.4.<br><sup>10</sup> Vedere paragrafi 4.3 e 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **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 dell'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, PBPs) della via biosintetica del peptidoglicano batterico, un componente strutturale integrale della parete cellulare batterica. L'inibizione della sintesi del peptidoglicano porta all'indebolimento della struttura, a cui fa seguito in genere la lisi cellulare e la morte batterica.

L'amoxicillina è suscettibile alla degradazione da parte delle beta-lattamasi e pertanto lo spettro di attività dell'amoxicillina da sola non include organismi che producono tali enzimi.

L'acido clavulanico è un beta-lattamico strutturalmente correlato alle penicilline. Inattiva alcuni enzimi beta-lattamici, prevenendo di conseguenza l'inattivazione dell'amoxicillina. L'acido clavulanico da solo non esercita un effetto antibatterico clinicamente utile.

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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 ( $\mu\text{g/mL}$ ) |                       |
|---|--|-----------------------|
|   | Suscettibile                                       | Resistente            |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                   | $\leq 0,001^1$                                     | $> 2^1$               |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                    | $\leq 1^1$   | $> 1^1$               |
| <i>Staphylococcus spp.</i>                      | Nota <sup>2,3,4</sup>                              | Nota <sup>2,3,4</sup> |
| <i>Enterococcus spp</i> <sup>10</sup>           | $\leq 4^{1,5}$                                     | $> 8^{1,5}$           |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>11</sup>   | Nota <sup>6</sup>                                  | Nota <sup>6</sup>     |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>11</sup>   | $\leq 0,5^1$                                       | $> 1^1$               |
| Enterobatteri in UTI non complicate             | $\leq 32^1$  | $> 32^1$              |
| <i>Bacteroides spp.</i>                         | $\leq 2^1$   | $> 2^1$               |
| <i>Prevotella spp.</i>                          | Nota <sup>12,13</sup>                              | Nota <sup>12,13</sup> |
| <i>Fusobacterium necrophorum</i>                | $\leq 0,5^{1,12}$                                  | $> 0,5^{1,12}$        |
| <i>Clostridium perfringens</i>                  | $\leq 0,25^{1,12}$                                 | $> 0,25^{1,12}$       |
| <i>Cutibacterium acnes</i>                      | Nota <sup>12,13</sup>                              | Nota <sup>12,13</sup> |
| Breakpoints non correlati alle specie           | $\leq 2^1$   | $> 8^1$               |
| Streptococchi del gruppo viridans <sup>11</sup> | Nota <sup>7,8</sup>                                | Nota <sup>7,8</sup>   |
| <i>Pasteurella spp.</i>                         | $1^1$  | $1^1$                 |
| <i>Burkholderia pseudomallei</i>                | $0,001^1$  | $8^1$                 |
| <i>Kingella kingae</i>                          | Nota <sup>9</sup>                                  | Nota <sup>9</sup>     |

<sup>1</sup> Ai fini del test di suscettibilità, la concentrazione dell'acido clavulanico è fissata a 2 mg/L.

<sup>2</sup>La maggior parte degli *S. aureus* sono produttori di penicillinasi e alcuni sono resistenti alla meticillina. Entrambi i meccanismi li rendono resistenti a benzilpenicillina, fenossimetilpenicillina, ampicillina, amoxicillina, piperacillina e ticarcillina. Gli isolati che risultano sensibili alla benzilpenicillina e alla cefoxitina possono essere segnalati come sensibili a tutte le penicilline. Gli isolati che risultano resistenti al test alla benzilpenicillina ma sensibili alla cefoxitina sono sensibili alle combinazioni di inibitori delle  $\beta$ -lattamasi, alle isossazolilpenicilline (oxacillina, cloxacillina,

dicloxacillina e flucloxacillina) e alla nafcillina. Per gli agenti somministrati per via orale, occorre prestare attenzione per ottenere un'esposizione sufficiente nel sito dell'infezione. Gli isolati che risultano resistenti alla cefoxitina sono resistenti a tutte le penicilline.

<sup>3</sup>La maggior parte degli stafilococchi sono produttori di penicillinasi ed alcuni sono meticillino resistenti. Entrambi i meccanismi li rendono resistenti a benzilpenicillina, fenossimetilpenicillina, ampicillina, amoxicillina, piperacillina e ticarcillina. Nessun metodo attualmente disponibile può rilevare in modo affidabile la produzione di penicillinasi in tutte le specie di stafilococchi, ma la resistenza alla meticillina può essere rilevata con cefoxitina come descritto.

<sup>4</sup>*S. saprophyticus* sensibile all'ampicillina è mecA-negativo e sensibile all'ampicillina, amoxicillina e piperacillina (senza o con un inibitore della beta-lattamasi).

<sup>5</sup>In *E. faecalis*, la suscettibilità ad ampicillina, amoxicillina e piperacillina (con e senza inibitore della beta-lattamasi) è il fenotipo atteso, mentre in *E. faecium* la resistenza è comune. Gli isolati resistenti all'ampicillina possono essere segnalati come resistenti all'ampicillina, all'amoxicillina e alla piperacillina (con o senza inibitore). Per *E. faecalis* che risulta resistente all'ampicillina con diffusione del disco, confermare con un test MIC.

<sup>6</sup>La sensibilità degli streptococchi di gruppo A, B, C e G alle penicilline è dedotta dalla sensibilità alla benzilpenicillina (indicazioni diverse dalla meningite) ad eccezione della fenossimetilpenicillina e delle isossazolilpenicilline per lo streptococco di gruppo B, per le quali la terapia con uno di questi agenti è considerata inadeguata.

<sup>7</sup>La benzilpenicillina (MIC o diffusione del disco) può essere utilizzata per lo screening della resistenza ai beta-lattamici negli streptococchi del gruppo viridans. Gli isolati classificati come negativi allo screening possono essere segnalati suscettibili agli agenti beta-lattamici per i quali sono elencati i breakpoint clinici (inclusi quelli con "Nota"). Gli isolati classificati come positivi allo screening devono essere testati per la sensibilità ai singoli agenti o segnalati come resistenti.

<sup>8</sup>Per gli isolati sensibili alla benzilpenicillina, la suscettibilità può essere dedotta dalla benzilpenicillina o dall'ampicillina. Per gli isolati resistenti alla benzilpenicillina, la suscettibilità è dedotta dall'ampicillina.

<sup>9</sup>L'attività intrinseca dell'acido clavulanico è tale che l'organismo viene inibito da 2 mg/L di acido clavulanico.

<sup>10</sup>I breakpoint dell'aminopenicillina negli enterococchi si basano sulla somministrazione endovenosa. La somministrazione orale è rilevante solo per le infezioni del tratto urinario.

<sup>11</sup>L'aggiunta di un inibitore della beta-lattamasi non aggiunge beneficio clinico.

<sup>12</sup>Gli isolati sensibili alla benzilpenicillina possono essere segnalati come sensibili a tutti gli agenti beta-lattamici con breakpoint (inclusi quelli con Nota) senza ulteriori test. Gli isolati resistenti alla benzilpenicillina devono essere testati per la sensibilità ai singoli agenti.

<sup>13</sup>A concentrazioni molto basse di ampicillina, amoxicillina e piperacillina quando si trovano in combinazioni di inibitori, l'attività antimicrobica in vitro della concentrazione fissa di inibitore (2 mg/L per l'acido clavulanico e 4 mg/L per sulbactam e tazobactam) è tale che si possono ottenere valori di una MIC artefattuale bassa. Pertanto non è possibile fornire punti di breakpoints. Ciò non influisce sulla diffusione su disco in cui la concentrazione dell'inibitore diminuisce proporzionalmente alla concentrazione dell'agente.

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.

|  |
|--|
| <u>Specie comunemente suscettibili</u>   |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-positivi</u><br>Enterococcus faecalis<br>Gardnerella vaginalis<br>Staphylococcus aureus (meticillino-suscettibili) ‡<br>Stafilococchi coagulasi-negativi (meticillino-suscettibili)<br>Streptococcus agalactiae<br>Streptococcus pneumoniae <sup>1</sup><br>Streptococcus pyogenes e altri streptococchi beta-emolitici<br>Streptococcus viridans gruppo  |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u><br>Capnocytophaga spp.<br>Eikenella corrodens<br>Haemophilus influenzae <sup>2</sup><br>Moraxella catarrhalis<br>Pasteurella multocida   |
| <u>Micro-organismi anaerobici</u><br><i>Kingella kingae</i>  |
| <u>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</u>  |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-positivi</u><br>Enterococcus faecium <sup>§</sup>   |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u><br>Escherichia coli<br>Klebsiella oxytoca<br>Klebsiella pneumoniae<br>Proteus mirabilis<br>Proteus vulgaris  |
| <u>Organismi intrinsecamente resistenti</u>  |
| <u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u><br>Acinetobacter sp.<br>Citrobacter freundii<br>Enterobacterales sp.<br>Legionella pneumophila<br>Morganella morganii<br>Providencia spp.<br>Pseudomonas sp.<br>Serratia sp.<br>Stenotrophomonas maltophilia   |
| <u>Altri micro-organismi</u><br>Chlamydomyces pneumoniae<br>Chlamydomyces psittaci<br>Coxiella burnetii<br>Mycoplasma pneumoniae   |
| <sup>§</sup> Suscettibilità intermedia naturale in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza<br><sup>‡</sup> Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti a amoxicillina/acido clavulanico<br><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).<br><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 ( $T_{max}$ ) 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 somministrati due volte al giorno) è stato somministrato a digiuno a gruppi di volontari sani.

| Media ( $\pm$ DS) dei parametri farmacocinetici |      |                  |                |                   |                 |
|---|------|------------------|----------------|-------------------|-----------------|
| Principio attivo somministrato                  | Dose | Cmax             | Tmax *         | AUC (0-24h)       | T 1/2           |
|   | (mg) | ( $\mu$ g/mL)    | (ore)          | ( $\mu$ g.h/mL)   | (ore)           |
| Amoxicillina                                    |      |                  |                |                   |                 |
| AMX/CA 875 mg/125 mg                            | 875  | 11,64 $\pm$ 2,78 | 1,50 (1,0-2,5) | 53,52 $\pm$ 12,31 | 1,19 $\pm$ 0,21 |
| Acido clavulanico                               |      |                  |                |                   |                 |
| AMX/CA 875 mg/125 mg                            | 125  | 2,18 $\pm$ 0,99  | 1,25 (1,0-2,0) | 10,16 $\pm$ 3,04  | 0,96 $\pm$ 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.

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 ed il 40-65% circa dell'acido clavulanico sono escreti immodificati nelle urine durante le prime 6 ore successive alla somministrazione di una singola compressa da 250/125 mg o 500/125 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 escretata durante le prime 2 ore successive alla somministrazione.

L'uso concomitante di probenecid ritarda l'escrezione renale 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 escretata 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 rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, genotossicità, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Gli studi di tossicità a dosi ripetute di amoxicillina/acido clavulanico condotti nei cani hanno dimostrato irritazione gastrica e vomito, e del cambiamento di colorazione della lingua.

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con amoxicillina e acido clavulanico o con i suoi componenti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Comprese rivestite con film*

Silice colloidale anidra, magnesio stearato, sodio amido glicolato, cellulosa microcristallina, idrossipropilmetilcellulosa, talco, titanio diossido, dietilftalato, dimeticone.

#### *Polvere per sospensione orale*

Silice colloidale idrata, aroma gusto arancia, aspartame.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

Astuccio di 12 compresse da 875 mg + 125 mg.

Astuccio di 12 bustine da 875 mg + 125 mg.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **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. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amoxicillina e Acido Clavulanico Teva Generics 875 mg + 125 mg Compresse rivestite con film – 12 compresse - A.I.C. n. 039743024

Amoxicillina e Acido Clavulanico Teva Generics 875 mg + 125 mg Polvere per sospensione orale – 12 bustine - A.I.C. n. 039743012

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

Data della prima autorizzazione: 11 ottobre 2011.

Data del rinnovo più recente: 28 febbraio 2017.

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