

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Amoxicillina e Acido Clavulanico ratiopharm 875 mg/125 mg compresse rivestite con film

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 compressa rivestita con film contiene 1004,5 mg di amoxicillina triidrato corrispondenti a 875 mg di amoxicillina e 148,9 mg di potassio clavulanato corrispondenti a 125 mg di acido clavulanico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film

Compressa oblunga, con linea di frattura, di colore da bianco a giallo chiaro

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Amoxicillina e Acido Clavulanico ratiopharm 875 mg/125 mg compresse rivestite con film

è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1)

- Sinusite acuta batterica (diagnosticata in modo adeguato)
- Otite media acuta
- Esacerbazioni acute di bronchi croniche (diagnosticata 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 ratiopharm che viene scelta per il trattamento di ogni singola infezione deve tenere conto di:

- Patogeni attesi e la 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, si deve considerare l'uso di formulazioni alternative di amoxicillina/acido clavulanico (ad esempio quelle che forniscono dosi più alte di amoxicillina e/o di diversi 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 ratiopharm fornisce una dose totale giornaliera pari a 1750 mg di amoxicillina/250 mg di acido clavulanico con dosaggio di due volte al giorno e 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  $\leq 40$  kg, questa formulazione di Amoxicillina e Acido Clavulanico ratiopharm 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 preparazione di amoxicillina/acido clavulanico per evitare la somministrazione di dosi elevate non necessaria 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 osteomieliti) richiedono periodi di trattamento più lunghi. Il trattamento non deve essere proseguito oltre 14 giorni senza un controllo (vedere paragrafo 4.4 riguardo alla terapia prolungata).

#### Adulti e bambini di peso $\geq 40$ kg

Dosi raccomandate:

- dose standard (per tutte le indicazioni): 875 mg/125 mg due volte al giorno;
- dose più alta - (in particolare per infezioni quali otite media, sinusite, infezioni del tratto respiratorio inferiore ed infezioni del tratto urinario): 875 mg/125 mg tre volte al giorno

#### Bambini di peso $< 40$ kg

Si raccomanda che i bambini siano trattati con amoxicillina e acido clavulanico compresse, sospensione o bustine pediatriche.

Dosi raccomandate:

- 25 mg/3,6 mg/kg/al giorno a 45 mg/6,4 mg/kg/al giorno assunti in due dosi suddivise;
- fino a 70 mg/10mg/kg/giorno suddivise in due dosi possono essere considerate per alcune infezioni (come otite media, sinusite e infezioni del tratto respiratorio inferiore).

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

#### Anziani

Non si considera necessario un aggiustamento del dosaggio.

#### Insufficienza renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con clearance della creatinina (CrCl) maggiore di 30 ml/min.

Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, non c'è raccomandazione per l'uso di presentazioni 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 ratiopharm 875 mg/125 mg compresse rivestite con film* è per uso orale.

Somministrare il prodotto all'inizio di un pasto, per minimizzare la potenziale intolleranza gastrointestinale e ottimizzare l'assorbimento di amoxicillina/acido clavulanico.

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

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad una 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 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 di impiego**

Prima di iniziare la terapia con amoxicillina/acido clavulanico deve essere condotta un'indagine accurata riguardante precedenti reazioni di ipersensibilità alle penicilline o 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). Queste reazioni è più probabile che si verificano in soggetti con anamnesi di ipersensibilità alle penicilline e in individui atipici. Se compare una reazione allergica, si deve essere 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 presentazione di amoxicillina:acido clavulanico 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. pneumonia* 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 insorgenza di reazioni allergiche cutanee.

L'uso prolungato può causare occasionalmente lo sviluppo eccessivo di organismi non sensibili.

La comparsa di un eritema generalizzato con pustole a seguito del trattamento iniziale di una febbre può essere un sintomo di pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) (vedere paragrafo 4.8). Questa reazione richiede una sospensione di amoxicillina/acido clavulanico ed è controindicata qualsiasi successiva somministrazione di amoxicillina.

Amoxicillina/acido clavulanico deve essere usata con cautela in pazienti con evidente compromissione epatica (vedere paragrafo 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 dopo l'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 sono sempre accaduti in pazienti con gravi malattie o che assumevano farmaci noti per avere potenziali effetti epatici (vedere paragrafo 4.8).

Colite associata agli antibiotici è stata segnalata con quasi tutti gli agenti antibatterici e può essere di gravità da lieve a pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è importante tenere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di qualsiasi antibiotico. Se dovesse sopravvenire colite associata ad antibiotici, amoxicillina/acido clavulanico deve essere immediatamente sospesa, deve essere consultato un medico e iniziata una appropriata terapia. In questa situazione i farmaci peristaltici sono controindicati.

Durante una terapia prolungata si consiglia di verificare periodicamente la funzionalità sistemico-organica, compresa la funzionalità renale, epatica ed ematopoietica.

Raramente è stato segnalato allungamento del tempo di protrombina in pazienti in trattamento con amoxicillina/acido clavulanico. Un appropriato monitoraggio deve essere effettuato nel caso di somministrazione concomitante di anticoagulanti. Per mantenere il livello desiderato di anticoagulazione possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio degli anticoagulanti orali (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Nei pazienti con insufficienza renale il dosaggio deve essere aggiustato in base al grado di insufficienza (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con ridotta emissione di urina, è stata osservata molto raramente cristalluria, soprattutto con la terapia parenterale. Durante la somministrazione di amoxicillina a dosi elevate si consiglia di mantenere una assunzione di liquidi ed una emissione di urina adeguate, al fine di ridurre la possibilità di cristalluria dovuta da amoxicillina. Nei pazienti con cateteri vescicali deve essere mantenuto un controllo regolare della pervietà (vedere paragrafo 4.9).

Durante il trattamento con amoxicillina, si devono utilizzare i metodi enzimatici con glucosio ossidasi ogni volta che si effettuano test per la presenza di glucosio nelle urine in quanto risultati falsi positivi possono presentarsi con i metodi non enzimatici.

La presenza di acido clavulanico in Amoxicillina e Acido Clavulanico ratiopharm 875 mg/125 mg compresse rivestite con film può causare un legame non specifico delle IgG e albumina da parte delle membrane dei globuli rossi, che porta ad un falso positivo nel test di Coombs.

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione** Anticoagulanti orali

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

#### Metotrexato

Le penicilline possono ridurre l'escrezione di metotressato causando un potenziale aumento della sua tossicità.

#### Probenecid

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

#### **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 al seno). Di conseguenza, nel bambino che viene allattato al seno sono possibili diarrea e infezioni micotiche delle mucose, così che l'allattamento debba essere interrotto. Amoxicillina/acido clavulanico deve essere somministrato durante il periodo dell'allattamento al seno solo dopo che il rischio/beneficio sia stato valutato da parte del medico curante.

#### **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 manifestarsi effetti indesiderati (ad esempio reazioni allergiche, capogiri, convulsioni) che possono influenzare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse più comunemente riportate (ADRs) sono diarrea, nausea e vomito.

Le ADRs provenienti da studi clinici e indagini post-marketing, classificate da MedDRA System Organ Class e sono classificate di seguito.

La seguente terminologia è stata utilizzata per classificare la frequenza degli effetti indesiderati.

Molto comune ( $\geq 1/10$ )
Comune ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
Non comune ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )
Raro ( $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ )
Molto raro ( $< 1/10000$ )
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

<b><u>Infezioni ed infestazioni</u></b>	
Candidosi mucocutanea	Comune
Sviluppo eccessivo di microorganismi non suscettibili	Non nota
<b><u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u></b>	
Leucopenia reversibile (compresa neutropenia)	Raro

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

<sup>1</sup>Vedere paragrafo 4.4

<sup>2</sup> Vedere paragrafo 4.4

<sup>3</sup>La nausea è più spesso associata ad elevate dosi orali. Se le reazioni di tipo gastrointestinale sono evidenti, queste possono essere ridotte assumendo *Amoxicillina e Acido Clavulanico ratiopharm 875 mg/125 mg compresse rivestite con film* all'inizio di un pasto.

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

<sup>5</sup>Un aumento moderato della AST e/o della ALT è stato osservato nei pazienti trattati con antibiotici della classe dei beta-lattamici, ma il significato di queste osservazioni non è noto.

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

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

<sup>8</sup>Vedere paragrafo 4.9

<sup>9</sup>Vedere paragrafo 4.4

<sup>10</sup>Vedere paragrafi 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.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi e segni di sovradosaggio

Possono essere evidenti sintomi gastrointestinali e alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico. E' 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 dosaggi elevate.

E' stata segnalata la precipitazione dell'amoxicillina nei cateteri vescicali, prevalentemente dopo somministrazione per via endovenosa di ampie dosi. Deve essere mantenuto un controllo regolare della pervietà (vedere paragrafo 4.4).

### Trattamento della intossicazione

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

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**



Categoria farmacoterapeutica: Associazione di penicilline inclusi inibitori della beta-lattamasi.

Codice ATC: J01CR02

#### Meccanismo d'azione

L'amoxicillina, una penicillina semisintetica (antibiotico beta-lattamico), inibisce uno o più enzimi (spesso definiti come proteine leganti le penicilline, PBP) della via biosintetica del peptidoglicano batterico, un componente strutturale integrale della parete cellulare batterica. L'inibizione della sintesi del peptidoglicano porta all'indebolimento della struttura, a cui fa seguito in genere la lisi cellulare e la morte batterica.

L'amoxicillina è suscettibile alla degradazione da parte delle beta-lattamasi e pertanto lo spettro di attività dell'amoxicillina da sola non comprende organismi che producono questi 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 PK/PD

Il tempo sopra la concentrazione inibitoria minima ( $T > MIC$ ) 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, comprese quelle di classe B, C e D
- Alterazioni delle PBPs, che riducono l'affinità dell'agente antibatterico per il bersaglio.

L'impermeabilità dei batteri o i meccanismi delle pompe di efflusso possono causare o contribuire alla resistenza batterica, particolarmente nei batteri Gram-negativi.

#### Breakpoint

I breakpoint delle MIC per amoxicillina/acido clavulanico sono definiti dall'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Organismo	Breakpoint di sensibilità (µg/ml)		
	Sensibile	Intermedio	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤1	-	> 1
<i>Stafilococco aureus</i> <sup>2</sup>	≤2	-	> 2
Stafilococchi coagulasi-negativi <sup>2</sup>	≤0,25		> 0,25
<i>Enterococco us</i> <sup>1</sup>	≤4	8	> 8
<i>Streptococco A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	≤0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤0,5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
Anaerobi Gram-	≤4	8	> 8

negativi <sup>1</sup>			
Anaerobi Gram-positivi <sup>1</sup>	≤4	8	> 8
<u>Breakpoint non correlati alla specie-i<sup>1</sup></u>	≤2	4-8	> 8
<sup>1</sup> I valori riportati si riferiscono alle concentrazioni di amoxicillina. Ai fini dei test di sensibilità, la concentrazione di acido clavulanico è fissata a 2 mg/l. <sup>2</sup> I valori riportati si riferiscono alle concentrazioni di oxacillina. <sup>3</sup> I valori di breakpoint elencati in tabella sono basati sui breakpoint dell'ampicillina. <sup>4</sup> Il valore di breakpoint resistente pari a R>8 mg/l assicura che tutti gli isolati con meccanismi di resistenza sono riportati come resistenti. <sup>5</sup> I valori di breakpoint elencati in tabella sono basati sui breakpoint della benzilpenicillina.			

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate ed è desiderabile una informazione locale sulla resistenza, particolarmente in caso di trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve chiedere il consiglio di un esperto nel caso la prevalenza locale della resistenza sia tale che l'utilità dell'agente, in almeno alcuni tipi di infezione, sia discutibile.

<b><u>Specie comunemente sensibili</u></b>	
<b>Micro-organismi aerobi Gram-positivi</b>	
<i>Enterococcus faecalis</i>	
<i>Gardnerella vaginalis</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino -suscettibili) £	
<b>Stafilococchi coagulasi-negativi (suscettibili alla meticillina)</b>	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	
<i>Streptococcus pyogenes</i> ed altri streptococchi beta-emolitici	
Gruppo dello <i>Streptococcus viridans</i>	
<b>Micro-organismi aerobi Gram-negativi</b>	
<i>Capnocytophaga</i> spp.	
<i>Eikenella corrodens</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Pasteurella multocida</i>	
<b>Micro-organismi anaerobi</b>	
<i>Bacteroides fragilis</i>	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	
<i>Prevotella</i> spp.	
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita</b>	

<b><u>può costituire un problema</u></b>	
<b><u>Microorganismi aerobi Gram-positivi</u></b>	
<i>Enterococcus faecium</i> <sup>§</sup>	
<b><u>Microorganismi aerobi Gram-negativi</u></b>	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	
<i>Proteus vulgaris</i>	
<b><u>Organismi intrinsecamente resistenti</u></b>	
<b><u>Microorganismi aerobi Gram-negativi</u></b>	
<i>Acinetobacter</i> sp.	
<i>Citrobacter freundii</i>	
<i>Enterobacter</i> sp.	
<i>Legionella pneumophila</i>	
<i>Morganella morganii</i>	
<i>Providencia</i> spp.	
<i>Pseudomonas</i> sp.	
<i>Serratia</i> sp.	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
<b><u>Altri microorganismi</u></b>	
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	
<i>Chlamydophila psittaci</i>	
<i>Coxiella burnetti</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<sup>§</sup> Suscettibilità naturale intermedia in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza. <sup>£</sup> Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti ad amoxicillina/acido clavulanico <sup>1</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> che è un micro-organismo resistente alla penicillina non deve essere trattato con questa presentazione di amoxicillina/acido clavulanico (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). <sup>2</sup> Ceppi con suscettibilità ridotta sono stati ritrovati in alcuni paesi dell'UE 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 ed il tempo per raggiungere le concentrazioni plasmatiche al picco (Tmax) in ciascun caso è di circa un'ora.

Di seguito sono presentati i risultati di farmacocinetica di uno studio nel quale amoxicillina/acido clavulanico (875 mg/125 mg compresse somministrate due volte al giorno) è stata somministrato nello stato di digiuno a gruppi di volontari sani .

Media ( $\pm$ DS) dei parametri farmacocinetici					
Principio(i) attivo(i) somministrato	Dose	Cmax	Tmax *	AUC (0- 24h)	T 1/2
	(mg)	( $\mu$ g/ml )	(ore)	( $\mu$ g.h/ ml)	(h)
Amoxicillina					
AMX/CA 875mg/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 * Mediana (range)					

Le concentrazioni sieriche di amoxicillina ed acido clavulanico raggiunte con amoxicillina/acido clavulanico sono simili a quelle prodotte con la somministrazione orale di dosi equivalenti di amoxicillina o acido clavulanico da soli.

#### Distribuzione

Circa il 25% dell'acido clavulanico totale nel plasma ed il 18% dell'amoxicillina è legato alle proteine.

Il volume apparente di distribuzione è attorno a 0,3 a 0,4 l/kg per amoxicillina e 0,2 l/kg per acido clavulanico.

A seguito di somministrazione per via endovenosa, concentrazioni sia di amoxicillina che di acido clavulanico sono state ritrovate nella colecisti, nel tessuto addominale, nella pelle, nel grasso, nei tessuti muscolari, nel liquido sinoviale e peritoneale, nella bile e nel pus.

L'amoxicillina non è adeguatamente distribuita nel fluido cerebrospinale.

Dagli studi sugli animali 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 estensivo nell'uomo, ed eliminato

nelle urine e nelle feci e come carbonica diossido di carbonio nell'aria espirata.

#### Eliminazione

La via principale di eliminazione dell'amoxicillina è quella renale, mentre per l'acido clavulanico avviene attraverso meccanismi sia renali che non renali.

L'associazione amoxicillina/acido clavulanico ha un'emivita di eliminazione media di circa un'ora e la clearance totale media è di circa 25 l/h nei soggetti sani. Il 60-70% circa dell'amoxicillina ed il 40-65% circa dell'acido clavulanico sono escreti immutati nelle urine durante le prime 6 ore successive alla somministrazione di una singola compressa di amoxicillina e acido clavulanico da 250 mg/125 mg o da 500 mg/125 mg. Diversi studi hanno rilevato che l'escrezione urinaria era del 50-85% per l'amoxicillina e tra 27-60% per l'acido clavulanico durante un periodo di 24 ore. Nel caso dell'acido clavulanico, la maggiore quantità di farmaco è escretata nelle prime 2 ore successive alla somministrazione.

L'uso concomitante di probenecid ritarda l'escrezione renale dell'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'immaturità del sistema renale di eliminazione. Poiché i pazienti anziani hanno più probabilmente una riduzione della funzionalità renale, è può essere utile monitorare la funzionalità renale.

#### Genere

A seguito di somministrazione orale di amoxicillina/acido clavulanico ai soggetti sani, maschi e femmine, il genere 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 ad intervalli regolari.

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

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

Gli studi di tossicità a dosi ripetute di amoxicillina/acido clavulanico condotti nei cani hanno dimostrato irritazione gastrica e vomito, e della cambiamento di colorazione della lingua. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con *Amoxicillina e Acido Clavulanico ratiopharm 875 mg/125 mg compresse rivestite con film* o loro componenti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Silice colloidale anidra,  
Magnesio stearato (E572),  
Talco,  
Povidone K25,  
Croscarmellosa sodica,  
Cellulosa microcristallina

#### Rivestimento:

Trietilcitrato, etilcellulosa,  
Sodio laurilsolfato,  
Alcol cetilico,  
Ipromellosa,  
Talco,  
Titanio biossido (E171);

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.  
Conservare nella confezione originale.

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

Strips sigillati di alluminio rivestiti in polietilene in confezioni da 10, 12 e 20 compresse rivestite con film.  
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.  
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

ratiopharm GmbH – Graf-Arco Strasse, 3 – 89079 Ulm (Germania)

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

10 compresse rivestite con film	AIC n.036926018
12 compresse rivestite con film	AIC n.036926020
20 compresse rivestite con film	AIC n.036926032

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

Data della prima autorizzazione: 16/05/2006

Data del rinnovo più recente: 28/12/2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**