

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMOXICILLINA e ACIDO CLAVULANICO Sandoz 875 mg + 125 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 875 mg di amoxicillina (equivalente a 1004,5 mg di amoxicillina triidrata) e 125 mg di acido clavulanico (equivalente a 148,9 mg di potassio clavulanato)

Eccipienti con effetto noto:

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 0,167 mmol (3,83 mg) di sodio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa oblunga, di colore giallo pallido, rivestita con film, con linea di frattura su entrambi i lati.

La linea di frattura serve solo a facilitare la rottura della compressa per agevolarne la deglutizione, e non per dividerla in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini (vedere i paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1):

- Sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata)
- Otite media acuta
- Esacerbazioni acute di bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata)
- Polmonite acquisita in comunità
- Cistite
- Pielonefrite
- Infezioni della cute e dei tessuti molli, in particolare cellulite, morsi di animali, grave ascesso dentale con diffusione di cellulite
- Infezioni delle ossa e delle articolazioni, in particolare osteomielite.

È necessario prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'impiego appropriato degli agenti antibatterici.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Le dosi sono sempre espresse in termini di contenuto di amoxicillina/acido clavulanico, tranne quando sono espresse in termini di contenuto di un singolo componente.

Il dosaggio di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz stabilito per trattare un'infezione individuale deve tener conto:

- dei patogeni previsti e della loro probabile sensibilità agli agenti antibatterici (vedere il paragrafo 4.4)
- della gravità dell'infezione e del sito di infezione
- del peso, dell'età e della funzionalità renale del paziente, come indicato di seguito.

A seconda delle necessità, deve essere preso in considerazione l'uso di formulazioni alternative di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz (per esempio quelle che forniscono dosi più elevate di amoxicillina e/o rapporti differenti di amoxicillina/acido clavulanico - vedere i paragrafi 4.4 e 5.1).

Per gli adulti e i bambini  $\geq 40$  kg questa formulazione di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz fornisce una dose giornaliera totale di 1750 mg di amoxicillina/250 mg di acido clavulanico con il dosaggio di due volte al giorno e di 2625 mg di amoxicillina/375 mg di acido clavulanico con il dosaggio di tre volte al giorno, quando somministrato come indicato di seguito. Per i bambini  $< 40$  kg questa formulazione di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz fornisce una dose giornaliera massima di 1000-2800 mg di amoxicillina/143-400 mg di acido clavulanico, quando somministrato come indicato di seguito. Se si ritiene necessaria una dose giornaliera più elevata di amoxicillina, si consiglia di scegliere un'altra formulazione di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz, al fine di evitare la somministrazione quotidiana di dosi inutilmente elevate di acido clavulanico (vedere i paragrafi 4.4 e 5.1).

La durata della terapia deve essere determinata in base alla risposta del paziente. Alcune infezioni (per esempio osteomielite) richiedono periodi di trattamento più lunghi. Il trattamento non deve essere esteso oltre i 14 giorni senza una revisione (vedere il paragrafo 4.4 per quanto riguarda la terapia prolungata).

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

Dosi raccomandate:

- dose standard: (per tutte le indicazioni) 875 mg/125 mg due volte al giorno;
- dose più elevata (in particolare per le infezioni come otite media, sinusite, infezioni delle basse vie respiratorie e infezioni delle vie urinarie): 875 mg/125 mg tre volte al giorno.

### Bambini $< 40$ kg

I bambini possono essere trattati con amoxicillina/acido clavulanico compresse, sospensioni o bustine pediatriche.

Dosi raccomandate:

- da 25 mg/3,6 mg/kg/die a 45 mg/6,4 mg/kg/die somministrati in due dosi separate;
- per alcune infezioni (come otite media, sinusite e infezioni delle basse vie respiratorie) possono essere considerati fino a 70 mg/10 mg/kg/die somministrati in due dosi separate.

Poiché le compresse non possono essere divise, i bambini di peso inferiore a 25 kg non devono essere trattati con compresse di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz.

La tabella riportata di seguito riporta le dosi ricevute (mg/kg di peso corporeo) nei bambini con peso compreso tra 25 kg e 40 kg dopo somministrazione di una singola compressa da 875/125 mg.

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

Bambini con peso inferiore a 25 kg è preferibile che vengano trattati con Amoxicillina e Acido Clavulanico sospensione o con bustine pediatriche.

Nei bambini sotto i 2 anni non sono disponibili dati clinici per le formulazioni di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz nel rapporto di 7:1 relative a dosi superiori a 45 mg/6,4 mg/kg/die.

Nei bambini sotto i 2 mesi non sono disponibili dati clinici per le formulazioni di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz nel rapporto di 7:1. In questa popolazione non possono quindi essere espresse raccomandazioni di dosaggio.

Anziani Non si ritiene necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

#### Danno renale

Nei pazienti con clearance della creatinina superiore a 30 ml/min non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min l'uso di formulazioni di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz con un rapporto amoxicillina/acido clavulanico di 7:1 non è raccomandato, poiché non sono disponibili raccomandazioni per l'aggiustamento del dosaggio.

#### Compromissione epatica

Dosare con cautela e monitorare la funzionalità epatica a intervalli regolari (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Modo di somministrazione

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz è per uso orale.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz deve essere somministrato con un pasto, per ridurre al minimo la potenziale intolleranza gastrointestinale. La terapia può essere iniziata sotto forma parenterale, seguendo le indicazioni del RCP della formulazione ev, e proseguita con una preparazione orale.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Anamnesi di una grave e immediata reazione di ipersensibilità (per esempio anafilassi) a un altro agente beta-lattamico (per esempio cefalosporine, carbapenemi o monobattami).

Anamnesi di ittero/compromissione epatica dovuti ad amoxicillina/acido clavulanico (vedere il paragrafo 4.8).

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

Prima di iniziare una terapia con amoxicillina e acido clavulanico deve essere condotta una indagine accurata riguardante precedenti reazioni di ipersensibilità alle penicilline, alle cefalosporine o ad altri agenti beta-lattamici (vedere i paragrafi 4.3 e 4.8).

In pazienti in terapia con penicillina sono state segnalate reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali (incluse reazioni anafilattoidi e reazioni avverse cutanee severe). Tali reazioni sono più probabili nei pazienti con un'anamnesi di ipersensibilità alle penicilline e in quelli atopici. Se si verifica una reazione allergica, la terapia con amoxicillina/acido clavulanico deve essere interrotta e deve essere istituita una terapia alternativa appropriata.

Nel caso in cui si dimostri che l'infezione è dovuta a uno o più organismi amoxicillina-sensibili, si deve prendere in considerazione il passaggio da amoxicillina/acido clavulanico ad amoxicillina, in conformità con le raccomandazioni ufficiali.

L'uso di questa formulazione di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz non è adatto quando sussiste un rischio elevato che i presunti patogeni abbiano una

ridotta sensibilità o resistenza agli agenti beta-lattamici, non mediati da beta-lattamasi sensibili all'inibizione da acido clavulanico. Questa formulazione non deve essere utilizzata per il trattamento di *S. pneumoniae* penicillina-resistente.

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o in quelli che ricevono dosaggi elevati possono verificarsi convulsioni (vedere il paragrafo 4.8).

Amoxicillina/acido clavulanico deve essere evitato se si sospetta mononucleosi infettiva, poiché in seguito all'uso di amoxicillina a questo disturbo è stata associata l'insorgenza di un'eruzione cutanea morbilliforme.

L'uso concomitante di allopurinolo durante la terapia con amoxicillina può aumentare le probabilità di reazioni allergiche a livello cutaneo.

L'uso prolungato può occasionalmente causare la proliferazione di organismi non sensibili.

L'insorgenza, all'inizio del trattamento, di un'eritema febbrile generalizzato associato a pustole può essere un sintomo di pustolosi esantematosa acuta generalizzata (vedere il paragrafo 4.8). Questa reazione richiede la sospensione di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz e qualsiasi somministrazione successiva di amoxicillina è controindicata.

Amoxicillina/acido clavulanico deve essere usato con cautela nei pazienti con evidenza di compromissione epatica (vedere i paragrafi 4.2, 4.3 e 4.8).

Gli eventi epatici sono stati segnalati prevalentemente nei pazienti maschi e nei pazienti anziani e possono essere associati a un trattamento prolungato. Questi eventi sono stati segnalati molto raramente nei bambini. In tutte le popolazioni i segni e i sintomi di solito si manifestano durante o subito dopo il trattamento, ma in alcuni casi possono non manifestarsi fino a diverse settimane dopo il termine del trattamento. Questi eventi sono in genere reversibili. Gli eventi epatici possono essere gravi e, in casi estremamente rari, sono stati segnalati decessi. Questi si sono quasi sempre verificati in pazienti con una grave malattia basale o che assumevano farmaci concomitanti noti per possedere potenziali effetti epatici (vedere il paragrafo 4.8).

Con quasi tutti gli antibatterici inclusa amoxicillina è stata riportata colite associata ad antibiotici, la quale può variare in intensità da lieve a potenzialmente fatale (vedere il paragrafo 4.8). Pertanto è importante considerare questa diagnosi nei pazienti che sperimentano diarrea durante o dopo la somministrazione di un qualsiasi antibiotico. Nel caso si verifichi colite associata ad antibiotici è necessario interrompere immediatamente amoxicillina/acido clavulanico, consultare un medico e istituire una terapia appropriata. In questa situazione i medicinali anti-peristaltici sono controindicati.

Durante una terapia prolungata è consigliabile la valutazione periodica delle funzioni sistemiche organiche, tra le quali le funzionalità renale, epatica ed ematopoietica.

Raramente nei pazienti trattati con amoxicillina/acido clavulanico è stato riportato un prolungamento del tempo di protrombina. Quando vengono prescritti anticoagulanti in concomitanza, deve essere effettuato un adeguato monitoraggio. Per mantenere il livello desiderato di anticoagulazione può essere necessario aggiustare il dosaggio degli anticoagulanti orali (vedere i paragrafi 4.5 e 4.8).

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

Nei pazienti con ridotta produzione di urina è stata osservata molto raramente cristalluria, prevalentemente con la terapia parenterale. Durante la somministrazione di dosi elevate di amoxicillina si consiglia di mantenere un'adeguata assunzione di liquidi e un appropriato flusso urinario, al fine di ridurre la possibilità di cristalluria da amoxicillina. Nei pazienti con cateteri vescicali deve essere mantenuto un regolare controllo della pervietà (vedere il paragrafo 4.9).

Durante il trattamento con amoxicillina devono essere utilizzati metodi enzimatici della glucosio ossidasi ogni volta che si effettuano test per la presenza di glucosio nelle urine, poiché con i metodi non enzimatici possono verificarsi risultati falsi positivi.

La presenza di acido clavulanico in Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz può causare un legame non specifico di IgG e albumina da parte delle membrane dei globuli rossi, con un conseguente falso positivo nel test di Coombs.

Ci sono state segnalazioni di risultati positivi con il test Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA nei pazienti trattati con amoxicillina/acido clavulanico, i quali in seguito sono stati trovati privi di infezioni da *Aspergillus*. Con il test Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA sono state segnalate reazioni crociate con polisaccaridi non-*Aspergillus* e polifuranosi. Pertanto i risultati positivi nei pazienti trattati con amoxicillina/acido clavulanico devono essere interpretati con cautela e confermati da altri metodi diagnostici.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

##### Anticoagulanti orali

Gli anticoagulanti orali e gli antibiotici penicillinici sono stati ampiamente utilizzati nella pratica senza segnalazioni di interazioni. Tuttavia in letteratura sono citati casi di aumentato rapporto internazionale normalizzato in pazienti sottoposti a terapia con acenocumarolo o warfarin ai quali era stato prescritto un ciclo di amoxicillina. Se la co-somministrazione è necessaria, il tempo di protrombina o il rapporto internazionale normalizzato devono essere attentamente monitorati quando si inizia o si sospende la terapia con amoxicillina. Può inoltre essere necessario aggiustare il dosaggio degli anticoagulanti orali (vedere i paragrafi 4.4 e 4.8).

### Metotressato

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

### Probenecid

L'uso concomitante di probenecid non è raccomandato. Probenecid diminuisce la secrezione tubulare renale di amoxicillina. L'uso concomitante di probenecid può provocare un aumento e un prolungamento dei livelli ematici di amoxicillina, ma non di acido clavulanico.

### Micofenolato mofetile

Nei pazienti trattati con micofenolato mofetile, è stata segnalata una riduzione della concentrazione pre-dose del metabolita attivo dell'acido micofenolico (MPA) di circa il 50% dopo l'inizio del trattamento con amoxicillina più acido clavulanico per via orale. Il cambiamento del livello pre-dose può non rappresentare accuratamente le modifiche dell'esposizione complessiva al MPA. Pertanto, un cambiamento della dose di micofenolato mofetile non dovrebbe essere necessario in assenza di segni clinici di disfunzione del trapianto. Tuttavia, uno stretto monitoraggio clinico deve essere effettuato durante la combinazione e subito dopo il trattamento antibiotico.

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

### Gravidanza

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere il paragrafo 5.3). I dati limitati sull'utilizzo di amoxicillina/acido clavulanico durante la gravidanza negli esseri umani non indicano un aumento del rischio di malformazioni congenite. In un singolo studio condotto su donne con rottura pretermine e prematura delle membrane fetali è stato riportato che il trattamento profilattico con amoxicillina/acido clavulanico può essere associato a un aumentato rischio di enterocolite necrotizzante nei neonati. L'uso del medicinale deve essere evitato durante la gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale da parte del medico.

### Allattamento

Entrambe le sostanze vengono escrete nel latte materno (non si sa nulla degli effetti di acido clavulanico sul neonato allattato al seno). Di conseguenza nel neonato allattato al seno possono insorgere diarrea e infezioni fungine delle mucose, nel qual caso l'allattamento al seno potrebbe dover essere interrotto. La possibilità di sensibilizzazione deve essere presa in considerazione. Amoxicillina/acido clavulanico deve essere utilizzato durante l'allattamento solo dopo la valutazione del rapporto rischi/benefici da parte del medico.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti del farmaco sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia possono verificarsi effetti indesiderati (come reazioni allergiche, capogiri, convulsioni) che possono compromettere la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari (vedere il paragrafo 4.8).

## 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse da farmaci (ADR) più comunemente riportate sono diarrea, nausea e vomito.

Di seguito sono elencate le ADR con Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz derivate dagli studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing, secondo la classificazione organico-sistemica MedDRA.

Per classificare la frequenza di insorgenza degli effetti indesiderati sono state usate le seguenti terminologie.

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 e infestazioni</b>	<b>Frequenza</b>
Candidosi mucocutanea	Comune
Crescita eccessiva di organismi non sensibili	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Leucopenia reversibile (comprese neutropenia)	Raro
Trombocitopenia	Raro
Agranulocitosi reversibile	Non nota
Anemia emolitica	Non nota
Prolungamento del tempo di sanguinamento e del tempo di protrombina <sup>1</sup>	Non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario <sup>10</sup></b>	
Edema angioneurotico	Non nota
Anafilassi	Non nota
Sindrome simile alla malattia da siero	Non nota
Vasculite da ipersensibilità	Non nota
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Capogiro	Non comune
Cefalea	Non comune
Iperattività reversibile	Non nota
Convulsioni <sup>2</sup>	Non nota
Meningite asettica	Non nota
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Diarrea	Molto comune
Nausea <sup>3</sup>	Comune
Vomito	Comune



Indigestione	Non comune
Colite associata ad antibiotici <sup>4</sup>	Non nota
Lingua nera e pelosa	Non nota
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Aumenti dei valori di AST e/o ALT <sup>5</sup>	Non comune
Epatite <sup>6</sup>	Non nota
Ittero colestatico <sup>6</sup>	Non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo <sup>7</sup></b>	
Esantema della cute	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>Patologie renali e urinarie</b>	
Nefrite interstiziale	Non nota
Cristalluria <sup>8</sup>	Non nota
<sup>1</sup> Vedere il paragrafo 4.4 <sup>2</sup> Vedere il paragrafo 4.4 <sup>3</sup> La nausea è più spesso associata a dosi orali più elevate. Se si evidenziano reazioni gastrointestinali, queste possono essere ridotte assumendo Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz con un pasto <sup>4</sup> Compresse colite pseudomembranosa e colite emorragica (vedere il paragrafo 4.4) <sup>5</sup> Un aumento moderato di AST e/o ALT è stato osservato nei pazienti trattati con antibiotici della classe dei beta-lattamici, ma il significato di questi risultati è ignoto <sup>6</sup> Questi eventi sono stati segnalati con altre penicilline e cefalosporine (vedere il paragrafo 4.4) <sup>7</sup> Se si verifica una qualsiasi reazione di dermatite da ipersensibilità il trattamento deve essere sospeso (vedere il paragrafo 4.4) <sup>8</sup> Vedere il paragrafo 4.9 <sup>9</sup> Vedere il paragrafo 4.4 <sup>10</sup> Vedere i 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 [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 verificarsi sintomi gastrointestinali e alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico. È stata osservata cristalluria da amoxicillina, che in alcuni casi ha provocato insufficienza renale (vedere il paragrafo 4.4).

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o in quelli che ricevono dosaggi elevati possono verificarsi convulsioni.

È stato segnalato che amoxicillina forma precipitati nei cateteri vescicali, soprattutto dopo la somministrazione endovenosa di dosi elevate. Deve essere mantenuto un regolare controllo della pervietà (vedere il paragrafo 4.4).

### Trattamento dell'intossicazione

I sintomi gastrointestinali possono essere trattati in modo sintomatico, con particolare attenzione all'equilibrio idro-elettrolitico.

Amoxicillina/acido clavulanico può essere rimosso dal circolo mediante emodialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico; antibatterici betalattamici, penicilline; combinazioni di penicilline, compresi inibitori delle beta-lattamasi

Codice ATC: J01CR02.

### Meccanismo d'azione

Amoxicillina è una penicillina semisintetica (antibiotico beta-lattamico) che inibisce uno o più enzimi (spesso indicati come proteine leganti la penicillina, PBP) nella via di biosintesi del peptidoglicano batterico, che è una parte strutturale integrante della parete cellulare batterica. L'inibizione della sintesi del peptidoglicano provoca l'indebolimento della parete cellulare, che in genere è seguito da lisi e morte cellulare.

Amoxicillina è sensibile alla degradazione da parte delle beta-lattamasi prodotte dai batteri resistenti e pertanto lo spettro di attività di amoxicillina da sola non include gli organismi che producono questi enzimi.

Acido clavulanico è un beta-lattame strutturalmente correlato alle penicilline. Esso inattiva alcuni enzimi delle beta-lattamasi, impedendo così l'inattivazione di amoxicillina. Acido clavulanico da solo non esercita alcun effetto antibatterico clinicamente utile.

### Rapporto farmacocinetico/farmacodinamico

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

## Meccanismi di resistenza

I due principali meccanismi di resistenza ad amoxicillina/acido clavulanico sono:

- l'inattivazione da parte delle beta-lattamasi batteriche che non sono a loro volta inibite dall'acido clavulanico, comprese le classi B, C e D
- l'alterazione del PBP, che riduce l'affinità dell'agente antibatterico al suo bersaglio.

L'impermeabilità dei batteri o i meccanismi della pompa di efflusso possono causare o contribuire alla resistenza batterica, in particolare nei batteri Gram-negativi.

## Breakpoint

I breakpoint MIC per amoxicillina/acido clavulanico sono quelli dello European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST - Commissione Europea sui Test di Sensibilità Antimicrobica)

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>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤2	-	>2
Stafilococchi coagulasi-negativi <sup>2</sup>	≤0,25		>0,25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤4	8	>8
<i>Streptococcus 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-negativi <sup>1</sup>	≤4	8	>8
Anaerobi Gram-positivi <sup>1</sup>	≤4	8	>8
Breakpoint non specie-correlati <sup>1</sup>	≤2	4-8	>8

<sup>1</sup> I valori riportati sono per le 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 sono per le concentrazioni di oxacillina.

<sup>3</sup> I valori di breakpoint nella tabella sono basati sui breakpoint di ampicillina.

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

<sup>5</sup> I valori di breakpoint nella tabella sono basati sui breakpoint di benzilpenicillina.

La prevalenza di resistenza può variare geograficamente e con il tempo per le specie selezionate e le informazioni locali sulla resistenza sono auspicabili, soprattutto quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, si deve ricorrere

alla consulenza di esperti qualora la prevalenza locale della resistenza è tale da rendere dubbia l'utilità dell'agente, almeno in alcuni tipi di infezione.

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<u>Microrganismi aerobici Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-sensibile) £ stafilococchi coagulasi-negativi (meticillino-sensibile) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> e altri streptococchi beta-emolitici Gruppo <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Microrganismi aerobici Gram-negativi</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Microrganismi anaerobici</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</b>
<u>Microrganismi aerobici Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecium</i> \$
<u>Microrganismi aerobici Gram-negativi</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<b>Organismi intrinsecamente resistenti</b>
<u>Microrganismi aerobici Gram-negativi</u> <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>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i>

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

§ Sensibilità intermedia naturale in assenza di meccanismi di resistenza acquisita.

£ Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti ad amoxicillina/acido clavulanico

<sup>1</sup> Gli *Streptococcus pneumoniae* che sono resistenti alla penicillina non devono essere trattati con questa formulazione di amoxicillina/acido clavulanico (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

<sup>2</sup> In alcuni paesi dell'UE sono stati segnalati ceppi con diminuita sensibilità con una frequenza superiore al 10%.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Amoxicillina e acido clavulanico sono interamente dissociati in una soluzione acquosa a pH fisiologico. Entrambi i componenti vengono assorbiti rapidamente e bene per via orale. L'assorbimento di amoxicillina/acido clavulanico è ottimale se il medicinale viene assunto all'inizio di un pasto. In seguito a somministrazione orale, amoxicillina e acido clavulanico sono biodisponibili per il 70% circa. I profili plasmatici di entrambi i componenti sono simili e il tempo alla concentrazione plasmatica di picco ( $T_{max}$ ) in ciascun caso è di circa un'ora.

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

Media ( $\pm$ SD) dei parametri farmacocinetici					
Principio(i) attivo(i) Somministrato(i)	Dose	$C_{max}$	$T_{max}^*$	$AUC_{(0-24h)}$	$T_{1/2}$
	(mg)	( $\mu$ g/ml)	(h)	( $\mu$ g.h/ml)	(h)
Amoxicillina					
AMX/AC 875/125 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, AC - acido clavulanico					
* Mediana (range)					

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

### Distribuzione

Circa il 25% di acido clavulanico plasmatico totale e il 18% di amoxicillina plasmatica totale si legano alle proteine. Il volume apparente di distribuzione è di circa 0,3-0,4 l/kg per amoxicillina e di circa 0,2 l/kg per acido clavulanico.

Dopo la somministrazione endovenosa, sia amoxicillina sia acido clavulanico sono stati rinvenuti nella cistifellea, nel tessuto addominale, nella cute, nel grasso, nei tessuti muscolari, nei fluidi sinoviali e peritoneali, nella bile e nel pus. Amoxicillina non si distribuisce adeguatamente nel liquido cerebrospinale.

Dagli studi sugli animali non emergono prove di una significativa ritenzione nei tessuti del materiale derivante dal farmaco per alcuno dei due componenti. Amoxicillina, come la maggior parte delle penicilline, può essere rilevata nel latte materno. Tracce di acido clavulanico possono egualmente essere rilevate nel latte materno (vedere il paragrafo 4.6).

Sia amoxicillina sia acido clavulanico hanno dimostrato di attraversare la barriera placentare (vedere il paragrafo 4.6).

### Biotrasformazione

Amoxicillina viene in parte escreta nelle urine come acido penicilloico inattivo in quantità equivalenti al 10-25% della dose iniziale. Acido clavulanico viene metabolizzato in modo estensivo nell'uomo e viene eliminato nelle urine e nelle feci e come biossido di carbonio nell'aria espirata.

### Eliminazione

La principale via di eliminazione di amoxicillina è quella renale, mentre l'eliminazione dell'acido clavulanico avviene tramite meccanismo renale e non renale.

Amoxicillina/acido clavulanico ha un'emivita media di eliminazione di circa un'ora e una clearance totale media di circa 25 l/h nei soggetti sani. Circa il 60-70% di amoxicillina e circa il 40-65% di acido clavulanico vengono escreti immutati nelle urine durante le prime 6 ore dopo la somministrazione di singole compresse di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz 250 mg/125 mg o 500 mg/125 mg. Vari studi hanno scoperto che l'escrezione urinaria corrisponde al 50-85% per amoxicillina e al 27-60% per acido clavulanico nell'arco di un periodo di 24 ore. Nel caso di acido clavulanico, la quantità più elevata di farmaco viene escreta nelle prime 2 ore dopo la somministrazione.

L'uso concomitante di probenecid ritarda l'escrezione di amoxicillina ma non ritarda l'escrezione renale di acido clavulanico (vedere il paragrafo 4.5).

### Età

L'emivita di eliminazione di amoxicillina è simile per i bambini di età compresa tra circa 3 mesi e 2 anni e per i bambini più grandi e gli adulti. Per i bambini molto piccoli (compresi i neonati pretermine) nella prima settimana di vita l'intervallo di somministrazione non deve superare le due volte al giorno, a causa dell'imaturità della via di eliminazione renale. Poiché i pazienti anziani hanno maggiori probabilità di soffrire di una riduzione della funzionalità renale, si deve prestare attenzione nella scelta del dosaggio e può essere utile monitorare la funzionalità renale.

### Sesso

Dopo la somministrazione orale di amoxicillina/acido clavulanico in soggetti sani di sesso maschile e femminile, il sesso non esercita un'influenza significativa sulla farmacocinetica di amoxicillina e di acido clavulanico.

#### Danno renale

La clearance sierica totale di amoxicillina/acido clavulanico diminuisce in modo proporzionale alla diminuzione della funzionalità renale. La riduzione della clearance del farmaco è più pronunciata per amoxicillina che per acido clavulanico, poiché una percentuale più elevata di amoxicillina viene escreta per via renale. In caso di compromissione della funzionalità renale il dosaggio deve quindi evitare l'accumulo eccessivo di amoxicillina, pur mantenendo adeguati livelli di acido clavulanico (vedere il paragrafo 4.2).

#### Compromissione epatica

Per i pazienti con compromissione della funzionalità epatica il dosaggio deve essere effettuato con cautela e la funzionalità epatica deve essere monitorata a intervalli regolari.

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

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo, sulla base di studi di sicurezza farmacologica, genotossicità e tossicità riproduttiva.

Ripetuti studi di tossicità in funzione della dose effettuati nei cani con amoxicillina/acido clavulanico dimostrano irritazione gastrica e vomito e decolorazione della lingua.

Non sono stati condotti studi di carcinogenesi con Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz o con i suoi componenti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

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

#### Rivestimento:

Trietile citrato,  
Etilcellulosa,  
Sodio laurilsolfato,  
Alcool cetilico,  
Ipromellosa,  
Talco,  
Titanio diossido (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 con rivestimento di polietilene come confezioni singole da 6, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 40, 50, 100 e 500 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

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

Sandoz S.p.a. - Largo U. Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA)

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

875 mg + 125 mg compresse rivestite con film 6 compresse in strip AL/PE  
AIC n. 036980011

875 mg + 125 mg compresse rivestite con film 8 compresse in strip AL/PE  
AIC n. 036980023

875 mg + 125 mg compresse rivestite con film 10 compresse in strip AL/PE  
AIC n. 036980035

875 mg + 125 mg compresse rivestite con film 12 compresse in strip AL/PE  
AIC n. 036980047

875 mg + 125 mg compresse rivestite con film 14 compresse in strip AL/PE  
AIC n. 036980050

875 mg + 125 mg compresse rivestite con film 15 compresse in strip AL/PE  
AIC n. 036980062

875 mg + 125 mg compresse rivestite con film 16 compresse in strip AL/PE  
AIC n. 036980074

875 mg + 125 mg compresse rivestite con film 20 compresse in strip AL/PE  
AIC n. 036980086

875 mg + 125 mg compresse rivestite con film 100 compresse in strip AL/PE  
AIC n. 036980098



875 mg + 125 mg compresse rivestite con film 40 compresse in strip AL/PE  
conf. osp. AIC n. 036980100

875 mg + 125 mg compresse rivestite con film 50 compresse in strip AL/PE  
conf. osp. AIC n. 036980112

875 mg + 125 mg compresse rivestite con film 100 compresse in strip AL/PE  
conf. osp. AIC n. 036980124

875 mg + 125 mg compresse rivestite con film 500 compresse in strip AL/PE  
conf. osp. AIC n. 036980136

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

Data della prima autorizzazione: 16 Maggio 2006

Data dell'ultimo rinnovo: 12 Marzo 2007

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz 400 mg + 57mg/5ml polvere per sospensione orale

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml di sospensione ricostituita (equivalente a 0,160 g di polvere) contiene:

80 mg di amoxicillina (come triidrato) e  
11,4 mg di acido clavulanico (come potassio clavulanato).

Eccipienti con effetto noto:

Ogni ml di sospensione ricostituita contiene 1,7 mg di aspartame.

Ogni ml di sospensione ricostituita contiene 0,21 mg di glucosio.

Ogni ml di sospensione ricostituita contiene 0,03 mg di sorbitolo.

Ogni ml di sospensione ricostituita contiene 0,11 mg di alcool benzilico.

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

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per sospensione orale.

Polvere di colore bianco/avorio.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini (vedere i paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1):

- Sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata)
- Otite media acuta
- Esacerbazioni acute di bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata)
- Polmonite acquisita in comunità
- Cistite
- Pielonefrite
- Infezioni della cute e dei tessuti molli, in particolare cellulite, morsi di animali, grave ascesso dentale con diffusione di cellulite
- Infezioni delle ossa e delle articolazioni, in particolare osteomielite.

È necessario prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'impiego appropriato degli agenti antibatterici.

Agenzia Italiana del Farmaco

## 4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

### Posologia

Le dosi sono sempre espresse in termini di contenuto di amoxicillina/acido clavulanico, tranne quando sono espresse in termini di contenuto di un singolo componente.

Il dosaggio di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz stabilito per trattare un'infezione individuale deve tener conto:

- dei patogeni previsti e della loro probabile sensibilità agli agenti antibatterici (vedere il paragrafo 4.4)
- della gravità dell'infezione e del sito di infezione
- del peso, dell'età e della funzionalità renale del paziente, come indicato di seguito.

A seconda delle necessità, deve essere preso in considerazione l'uso di formulazioni alternative di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz (per esempio quelle che forniscono dosi più elevate di amoxicillina e/o rapporti differenti di amoxicillina/acido clavulanico - vedere i paragrafi 4.4 e 5.1).

Per gli adulti e i bambini  $\geq 40$  kg questa formulazione di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz fornisce una dose giornaliera totale di 1750 mg di amoxicillina/250 mg di acido clavulanico con il dosaggio di due volte al giorno e di 2625 mg di amoxicillina/375 mg di acido clavulanico con il dosaggio di tre volte al giorno, quando somministrato come indicato di seguito. Per i bambini  $< 40$  kg questa formulazione di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz fornisce una dose giornaliera massima di 1000-2800 mg di amoxicillina/143-400 mg di acido clavulanico, quando somministrato come indicato di seguito. Se si ritiene necessaria una dose giornaliera più elevata di amoxicillina, si consiglia di scegliere un'altra formulazione di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz, al fine di evitare la somministrazione quotidiana di dosi inutilmente elevate di acido clavulanico (vedere i paragrafi 4.4 e 5.1).

La durata della terapia deve essere determinata in base alla risposta del paziente. Alcune infezioni (per esempio osteomielite) richiedono periodi di trattamento più lunghi. Il trattamento non deve essere esteso oltre i 14 giorni senza una revisione (vedere il paragrafo 4.4 per quanto riguarda la terapia prolungata).

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

Dosi raccomandate:

- dose standard: (per tutte le indicazioni) 875 mg/125 mg due volte al giorno;
- dose più elevata (in particolare per le infezioni come otite media, sinusite, infezioni delle basse vie respiratorie e infezioni delle vie urinarie): 875 mg/125 mg tre volte al giorno.

### Bambini $< 40$ kg

I bambini possono essere trattati con amoxicillina/acido clavulanico compresse, sospensioni o bustine pediatriche.

Dosi raccomandate:

- da 25 mg/3,6 mg/kg/die a 45 mg/6,4 mg/kg/die somministrati in due dosi separate;
- per alcune infezioni (come otite media, sinusite e infezioni delle basse vie respiratorie) possono essere considerati fino a 70 mg/10 mg/kg/die somministrati in due dosi separate.

Nei bambini sotto i 2 anni non sono disponibili dati clinici per le formulazioni di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz nel rapporto di 7:1 relative a dosi superiori a 45 mg/6,4 mg/kg/die.

Nei bambini sotto i 2 mesi non sono disponibili dati clinici per le formulazioni di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz nel rapporto di 7:1. In questa popolazione non possono quindi essere espresse raccomandazioni di dosaggio.

#### Anziani

Non si ritiene necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

#### Danno renale

Nei pazienti con clearance della creatinina superiore a 30 ml/min non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min l'uso di formulazioni di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz con un rapporto amoxicillina/acido clavulanico di 7:1 non è raccomandato, poiché non sono disponibili raccomandazioni per l'aggiustamento del dosaggio.

#### Compromissione epatica

Dosare con cautela e monitorare la funzionalità epatica a intervalli regolari (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Modo di somministrazione

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz è per uso orale.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz deve essere somministrato con un pasto, per ridurre al minimo la potenziale intolleranza gastrointestinale.

La terapia può essere iniziata sotto forma parenterale, seguendo le indicazioni del RCP della formulazione ev, e proseguita con una preparazione orale.

Scuotere per allentare la polvere, aggiungere acqua come indicato, capovolgere e agitare.

Agitare il flacone prima della somministrazione di ogni dose (vedere il paragrafo 6.6).

### **4.3 Controindicazioni**

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

Anamnesi di una grave e immediata reazione di ipersensibilità (per esempio anafilassi) a un altro agente beta-lattamico (per esempio cefalosporine, carbapenemi o monobattami).

Anamnesi di ittero/compromissione della funzionalità epatica dovuti ad amoxicillina/acido clavulanico (vedere il paragrafo 4.8).

#### 4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Prima di iniziare una terapia con Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz deve essere condotta una indagine accurata riguardante precedenti reazioni di ipersensibilità alle penicilline, alle cefalosporine o ad altri agenti beta-lattamici (vedere i paragrafi 4.3 e 4.8).

In pazienti in terapia con penicillina sono state segnalate reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali (incluse reazioni anafilattoidi e reazioni avverse cutanee severe). Tali reazioni sono più probabili nei pazienti con un'anamnesi di ipersensibilità alle penicilline e in quelli atopici. Se si verifica una reazione allergica, la terapia con amoxicillina/acido clavulanico deve essere interrotta e deve essere istituita una terapia alternativa appropriata.

Nel caso in cui si dimostri che l'infezione è dovuta a uno o più organismi amoxicillina-sensibili, si deve prendere in considerazione il passaggio da amoxicillina/acido clavulanico ad amoxicillina, in conformità con le raccomandazioni ufficiali.

L'uso di questa formulazione di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz non è adatto quando sussiste un rischio elevato che i presunti patogeni abbiano una ridotta sensibilità o resistenza agli agenti beta-lattamici, non mediati da beta-lattamasi sensibili all'inibizione da acido clavulanico. Questa formulazione non deve essere utilizzata per il trattamento di *S. pneumoniae* penicillina-resistente.

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o in quelli che ricevono dosaggi elevati possono verificarsi convulsioni (vedere il paragrafo 4.8).

Amoxicillina/acido clavulanico deve essere evitato se si sospetta mononucleosi infettiva, poiché in seguito all'uso di amoxicillina a questo disturbo è stata associata l'insorgenza di un rash morbilliforme.

L'uso concomitante di allopurinolo durante la terapia con amoxicillina può aumentare le probabilità di reazioni allergiche a livello cutaneo.

L'uso prolungato può occasionalmente causare la proliferazione di organismi non sensibili.

L'insorgenza, all'inizio del trattamento, di un eritema febbrile generalizzato associato a pustole può essere un sintomo di pustolosi esantematosa acuta generalizzata (vedere il paragrafo 4.8). Questa reazione richiede la sospensione

di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz e qualsiasi somministrazione successiva di amoxicillina è controindicata.

Amoxicillina/acido clavulanico deve essere usato con cautela nei pazienti con evidenza di compromissione epatica (vedere i paragrafi 4.2, 4.3 e 4.8).

Gli eventi epatici sono stati segnalati prevalentemente nei pazienti maschi e nei pazienti anziani e possono essere associati a un trattamento prolungato. Questi eventi sono stati segnalati molto raramente nei bambini. In tutte le popolazioni i segni e i sintomi di solito si manifestano durante o subito dopo il trattamento, ma in alcuni casi possono non manifestarsi fino a diverse settimane dopo il termine del trattamento. Questi eventi sono in genere reversibili. Gli eventi epatici possono essere gravi e, in casi estremamente rari, sono stati segnalati decessi. Questi si sono quasi sempre verificati in pazienti con una grave malattia basale o che assumevano farmaci concomitanti noti per possedere potenziali effetti epatici (vedere il paragrafo 4.8).

Con quasi tutti gli antibatterici inclusa amoxicillina è stata segnalata colite associata ad antibiotici, la quale può variare in intensità da lieve a potenzialmente fatale (vedere il paragrafo 4.8). Pertanto è importante considerare questa diagnosi nei pazienti che sperimentano diarrea durante o dopo la somministrazione di un qualsiasi antibiotico. Nel caso si verifichi colite associata ad antibiotici è necessario interrompere immediatamente amoxicillina/acido clavulanico, consultare un medico e istituire una terapia appropriata. In questa situazione i medicinali anti-peristaltici sono controindicati.

Durante una terapia prolungata è consigliabile la valutazione periodica delle funzioni sistemiche organiche, tra le quali le funzionalità renale, epatica ed ematopoietica.

Raramente nei pazienti trattati con amoxicillina/acido clavulanico è stato riportato un prolungamento del tempo di protrombina. Quando vengono prescritti anticoagulanti in concomitanza, deve essere effettuato un adeguato monitoraggio. Per mantenere il livello desiderato di anticoagulazione può essere necessario aggiustare il dosaggio degli anticoagulanti orali (vedere i paragrafi 4.5 e 4.8).

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

Nei pazienti con ridotta produzione di urina è stata osservata molto raramente cristalluria, prevalentemente con la terapia parenterale. Durante la somministrazione di dosi elevate di amoxicillina si consiglia di mantenere un'adeguata assunzione di liquidi e un appropriato flusso urinario, al fine di ridurre la possibilità di cristalluria da amoxicillina. Nei pazienti con cateteri vescicali deve essere mantenuto un regolare controllo della pervietà (vedere il paragrafo 4.9).

Durante il trattamento con amoxicillina devono essere utilizzati metodi enzimatici della glucosio ossidasi ogni volta che si effettuano test per la

presenza di glucosio nelle urine, poiché con i metodi non enzimatici possono verificarsi risultati falsi positivi.

La presenza di acido clavulanico in Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz può causare un legame non specifico di IgG e albumina da parte delle membrane dei globuli rossi, con un conseguente falso positivo nel test di Coombs.

Ci sono state segnalazioni di risultati positivi con il test Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA nei pazienti trattati con amoxicillina/acido clavulanico, i quali in seguito sono stati trovati privi di infezioni da *Aspergillus*. Con il test Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA sono state segnalate reazioni crociate con polisaccaridi non-*Aspergillus* e polifuranosi. Pertanto i risultati positivi nei pazienti trattati con amoxicillina/acido clavulanico devono essere interpretati con cautela e confermati da altri metodi diagnostici.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz contiene aspartame, sorbitolo, glucosio, alcol benzilico e sodio.

Questo medicinale contiene 1,7 mg di aspartame in 1 ml di soluzione ricostituita. Aspartame è una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da fenilchetonuria.

Questo medicinale contiene 0,03 mg di sorbitolo e 0,21 mg di glucosio in 1 ml di soluzione ricostituita. I pazienti affetti da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene 0,11 mg di alcol benzilico in 1 ml di soluzione ricostituita. L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio in 1 ml di soluzione ricostituita, cioè essenzialmente senza sodio.

#### 4.5 **Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

##### Anticoagulanti orali

Gli anticoagulanti orali e gli antibiotici penicillinici sono stati ampiamente utilizzati nella pratica senza segnalazioni di interazioni. Tuttavia in letteratura sono citati casi di aumentato rapporto internazionale normalizzato in pazienti sottoposti a terapia con acenocumarolo o warfarin ai quali era stato prescritto un ciclo di amoxicillina. Se la co-somministrazione è necessaria, il tempo di protrombina o il rapporto internazionale normalizzato devono essere attentamente monitorati quando si inizia o si sospende la terapia con amoxicillina. Può inoltre essere necessario aggiustare il dosaggio degli anticoagulanti orali (vedere i paragrafi 4.4 e 4.8).

##### Metotressato

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

##### Probenecid

L'uso concomitante di probenecid non è raccomandato. Probenecid diminuisce la secrezione tubulare renale di amoxicillina. L'uso concomitante di probenecid può provocare un aumento e un prolungamento dei livelli ematici di amoxicillina, ma non di acido clavulanico.

#### Micofenolato mofetile

Nei pazienti trattati con micofenolato mofetile, è stata segnalata una riduzione della concentrazione pre-dose del metabolita attivo dell'acido micofenolico (MPA) di circa il 50% dopo l'inizio del trattamento con amoxicillina più acido clavulanico per via orale. Il cambiamento del livello pre-dose può non rappresentare accuratamente le modifiche dell'esposizione complessiva al MPA. Pertanto, un cambiamento della dose di micofenolato mofetile non dovrebbe essere necessario in assenza di segni clinici di disfunzione del trapianto. Tuttavia, uno stretto monitoraggio clinico deve essere effettuato durante la combinazione e subito dopo il trattamento antibiotico.

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

#### Gravidanza

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere il paragrafo 5.3). I dati limitati sull'utilizzo di amoxicillina/acido clavulanico durante la gravidanza negli esseri umani non indicano un aumento del rischio di malformazioni congenite. In un singolo studio condotto su donne con rottura pretermine e prematura delle membrane fetali è stato riportato che il trattamento profilattico con amoxicillina/acido clavulanico può essere associato a un aumentato rischio di enterocolite necrotizzante nei neonati. L'uso del medicinale deve essere evitato durante la gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale da parte del medico.

#### Allattamento

Entrambe le sostanze vengono escrete nel latte materno (non si sa nulla degli effetti di acido clavulanico sul neonato allattato al seno). Di conseguenza nel neonato allattato al seno possono insorgere diarrea e infezioni fungine delle mucose, nel qual caso l'allattamento al seno potrebbe dover essere interrotto. Deve essere presa in considerazione la possibilità di sensibilizzazione. Amoxicillina/acido clavulanico deve essere utilizzato durante l'allattamento solo dopo la valutazione del rapporto rischio/beneficio da parte del medico.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti del farmaco sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia possono verificarsi effetti indesiderati (come reazioni allergiche, capogiri, convulsioni) che possono compromettere la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari (vedere il paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse da farmaci (ADR) più comunemente riportate sono diarrea, nausea e vomito.



Di seguito sono elencate le ADR con Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz derivate dagli studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing, secondo la classificazione organico-sistemica MedDRA.

Per classificare la frequenza di insorgenza degli effetti indesiderati sono state usate le seguenti terminologie.

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 e infestazioni</b>	<b>Frequenza</b>
Candidosi mucocutanea	Comune
Crescita eccessiva di organismi non sensibili	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Leucopenia reversibile (compresa neutropenia)	Raro
Trombocitopenia	Raro
Agranulocitosi reversibile	Non nota
Anemia emolitica	Non nota
Prolungamento del tempo di sanguinamento e del tempo di protrombina <sup>1</sup>	Non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario <sup>10</sup></b>	
Edema angioneurotico	Non nota
Anafilassi	Non nota
Sindrome simile alla malattia da siero	Non nota
Vasculite da ipersensibilità	Non nota
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Capogiro	Non comune
Cefalea	Non comune
Iperattività reversibile	Non nota
Convulsioni <sup>2</sup>	Non nota
Meningite asettica	Non nota
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Diarrea	Comune
Nausea <sup>3</sup>	Comune
Vomito	Comune
Indigestione	Non comune
Colite associata ad antibiotici <sup>4</sup>	Non nota
Lingua nera e pelosa	Non nota
Scolorimento dei denti <sup>11</sup>	Non nota
<b>Patologie epatobiliari</b>	

Aumenti dei valori di AST e/o ALT <sup>5</sup>	Non comune
Epatite <sup>6</sup>	Non nota
Ittero colestatico <sup>6</sup>	Non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo <sup>7</sup></b>	
Esantema della cute	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>Patologie renali e urinarie</b>	
Nefrite interstiziale	Non nota
Cristalluria <sup>8</sup>	Non nota
<sup>1</sup> Vedere il paragrafo 4.4 <sup>2</sup> Vedere il paragrafo 4.4 <sup>3</sup> La nausea è più spesso associata a dosi orali più elevate. Se si evidenziano reazioni gastrointestinali, queste possono essere ridotte assumendo Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz con un pasto. <sup>4</sup> Compresse colite pseudomembranosa e colite emorragica (vedere il paragrafo 4.4) <sup>5</sup> Un aumento moderato di AST e/o ALT è stato osservato nei pazienti trattati con antibiotici della classe dei beta-lattamici, ma il significato di questi risultati è ignoto <sup>6</sup> Questi eventi sono stati segnalati con altre penicilline e cefalosporine (vedere il paragrafo 4.4) <sup>7</sup> Se si verifica una qualsiasi reazione di dermatite da ipersensibilità il trattamento deve essere sospeso (vedere il paragrafo 4.4) <sup>8</sup> Vedere il paragrafo 4.9 <sup>9</sup> Vedere il paragrafo 4.4 <sup>10</sup> Vedere i paragrafi 4.3 e 4.4 <sup>11</sup> Lo scolorimento superficiale dei denti è stato riportato molto raramente nei bambini. Una buona igiene orale può aiutare a prevenire lo scolorimento dei denti, che in genere può essere rimosso con lo spazzolino.	

#### 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 verificarsi sintomi gastrointestinali e alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico. È stata osservata cristalluria da amoxicillina, che in alcuni casi ha provocato insufficienza renale (vedere il paragrafo 4.4).

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o in quelli che ricevono dosaggi elevati possono verificarsi convulsioni.

È stato segnalato che amoxicillina forma precipitati nei cateteri vescicali, soprattutto dopo la somministrazione endovenosa di dosi elevate. Deve essere mantenuto un regolare controllo della pervietà (vedere il paragrafo 4.4).

### Trattamento dell'intossicazione

I sintomi gastrointestinali possono essere trattati in modo sintomatico, con particolare attenzione all'equilibrio idro-elettrolitico.

Amoxicillina/acido clavulanico può essere rimosso dal circolo mediante emodialisi.

## 5. **PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### 5.1 **Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico; antibatterici betalattamici, penicilline; combinazioni di penicilline, compresi inibitori delle beta-lattamasi;

Codice ATC: J01CR02.

### Meccanismo d'azione

Amoxicillina è una penicillina semisintetica (antibiotico beta-lattamico) che inibisce uno o più enzimi (spesso indicati come proteine leganti la penicillina, PBP) nella via di biosintesi del peptidoglicano batterico, che è una parte strutturale integrante della parete cellulare batterica. L'inibizione della sintesi del peptidoglicano provoca l'indebolimento della parete cellulare, che in genere è seguito da lisi e morte cellulare.

Amoxicillina è sensibile alla degradazione da parte delle beta-lattamasi prodotte dai batteri resistenti e pertanto lo spettro di attività di amoxicillina da sola non include gli organismi che producono questi enzimi.

Acido clavulanico è un beta-lattame strutturalmente correlato alle penicilline. Esso inattiva alcuni enzimi delle beta-lattamasi, impedendo così l'inattivazione di amoxicillina. Acido clavulanico da solo non esercita alcun effetto antibatterico clinicamente utile.

### Rapporto farmacocinetico/farmacodinamico

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

### Meccanismi di resistenza

I due principali meccanismi di resistenza ad amoxicillina/acido clavulanico sono:

- l'inattivazione da parte delle beta-lattamasi batteriche che non sono a loro volta inibite dall'acido clavulanico, comprese le classi B, C e D
- l'alterazione del PBP, che riduce l'affinità dell'agente antibatterico al suo bersaglio.

L'impermeabilità dei batteri o i meccanismi della pompa di efflusso possono causare o contribuire alla resistenza batterica, in particolare nei batteri Gram-negativi.

### Breakpoint

I breakpoint MIC per amoxicillina/acido clavulanico sono quelli dello European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST - Commissione Europea sui Test di Sensibilità Antimicrobica)

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>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤2	-	>2
Stafilococchi coagulasi-negativi <sup>2</sup>	≤0,25		>0,25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤4	8	>8
<i>Streptococcus 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-negativi <sup>1</sup>	≤4	8	>8
Anaerobi Gram-positivi <sup>1</sup>	≤4	8	>8
Breakpoint non specie-correlati <sup>1</sup>	≤2	4-8	>8

<sup>1</sup> I valori riportati sono per le 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 sono per le concentrazioni di oxacillina.

<sup>3</sup> I valori di breakpoint nella tabella sono basati sui breakpoint di ampicillina.

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

<sup>5</sup> I valori di breakpoint nella tabella sono basati sui breakpoint di benzilpenicillina.

La prevalenza di resistenza può variare geograficamente e con il tempo per le specie selezionate e le informazioni locali sulla resistenza sono auspicabili, soprattutto quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, si deve ricorrere alla consulenza di esperti qualora la prevalenza locale della resistenza è tale da rendere dubbia l'utilità dell'agente, almeno in alcuni tipi di infezione.

<p><b>Specie comunemente sensibili</b></p> <p><u>Microrganismi aerobici Gram-positivi</u>  <i>Enterococcus faecalis</i>  <i>Gardnerella vaginalis</i>  <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-sensibile) £            Stafilococchi coagulasi-negativi (meticillino-sensibile)  <i>Streptococcus agalactiae</i>  <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>  <i>Streptococcus pyogenes</i> e altri streptococchi beta-emolitici            Gruppo <i>Streptococcus viridans</i></p> <p><u>Microrganismi aerobici Gram-negativi</u>  <i>Capnocytophaga</i> spp.  <i>Eikenella corrodens</i>  <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Microrganismi anaerobici</u>  <i>Bacteroides fragilis</i>  <i>Fusobacterium nucleatum</i>  <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><b>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</b></p> <p><u>Microrganismi aerobici Gram-positivi</u>  <i>Enterococcus faecium</i> §</p> <p><u>Microrganismi aerobici Gram-negativi</u>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Klebsiella oxytoca</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Proteus mirabilis</i>  <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><b>Organismi intrinsecamente resistenti</b></p> <p><u>Microrganismi aerobici Gram-negativi</u>  <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></p> <p><u>Altri microrganismi</u>  <i>Chlamydophila pneumoniae</i>  <i>Chlamydophila psittaci</i>  <i>Coxiella burnetii</i>  <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>§ Sensibilità intermedia naturale in assenza di meccanismi di resistenza</p>

acquisita.

<sup>£</sup> Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti ad amoxicillina/acido clavulanico

<sup>1</sup> Gli *Streptococcus pneumoniae* che sono resistenti alla penicillina non devono essere trattati con questa formulazione di amoxicillina/acido clavulanico (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

<sup>2</sup> In alcuni paesi dell'UE sono stati segnalati ceppi con diminuita sensibilità con una frequenza superiore al 10%.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Amoxicillina e acido clavulanico sono interamente dissociati in una soluzione acquosa a pH fisiologico. Entrambi i componenti vengono assorbiti rapidamente e bene per via orale. L'assorbimento di amoxicillina/acido clavulanico è ottimale se il medicinale viene assunto all'inizio di un pasto. In seguito a somministrazione orale, amoxicillina e acido clavulanico sono biodisponibili per il 70% circa. I profili plasmatici di entrambi i componenti sono simili e il tempo alla concentrazione plasmatica di picco ( $T_{max}$ ) in ciascun caso è di circa un'ora.

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

Media ( $\pm$ SD) dei parametri farmacocinetici					
Principio(i) attivo(i) Somministrato(i)	Dose	$C_{max}$	$T_{max}^*$	$AUC_{(0-24h)}$	$T_{1/2}$
	(mg)	( $\mu$ g/ml)	(h)	( $\mu$ g.h/ml)	(h)
Amoxicillina					
AMX/AC 875/125 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, AC - acido clavulanico * Mediana (range)					

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

### Distribuzione

Circa il 25% di acido clavulanico plasmatico totale e il 18% di amoxicillina plasmatica totale si legano alle proteine. Il volume apparente di distribuzione è di circa 0,3-0,4 l/kg per amoxicillina e di circa 0,2 l/kg per acido clavulanico.

Dopo la somministrazione endovenosa, sia amoxicillina sia acido clavulanico sono stati rinvenuti nella cistifellea, nel tessuto addominale, nella cute, nel

grasso, nei tessuti muscolari, nei fluidi sinoviali e peritoneali, nella bile e nel pus. Amoxicillina non si distribuisce adeguatamente nel liquido cerebrospinale.

Dagli studi sugli animali non emergono prove di una significativa ritenzione nei tessuti del materiale derivante dal farmaco per alcuno dei due componenti. Amoxicillina, come la maggior parte delle penicilline, può essere rilevata nel latte materno. Tracce di acido clavulanico possono egualmente essere rilevate nel latte materno (vedere il paragrafo 4.6).

Sia amoxicillina sia acido clavulanico hanno dimostrato di attraversare la barriera placentare (vedere il paragrafo 4.6).

### Biotrasformazione

Amoxicillina viene in parte escreta nelle urine come acido penicilloico inattivo in quantità equivalenti al 10-25% della dose iniziale. Acido clavulanico viene metabolizzato in modo estensivo nell'uomo e viene eliminato nelle urine e nelle feci e come biossido di carbonio nell'aria espirata.

### Eliminazione

La principale via di eliminazione di amoxicillina è quella renale, mentre l'eliminazione dell'acido clavulanico avviene tramite meccanismo renale e non renale.

Amoxicillina/acido clavulanico ha un'emivita media di eliminazione di circa un'ora e una clearance totale media di circa 25 l/h nei soggetti sani. Circa il 60-70% di amoxicillina e circa il 40-65% di acido clavulanico vengono escreti immutati nelle urine durante le prime 6 ore dopo la somministrazione di singole compresse di Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz 250 mg/125 mg o 500 mg/125 mg. Vari studi hanno scoperto che l'escrezione urinaria corrisponde al 50-85% per amoxicillina e al 27-60% per acido clavulanico nell'arco di un periodo di 24 ore. Nel caso di acido clavulanico, la quantità più elevata di farmaco viene escreta nelle prime 2 ore dopo la somministrazione.

L'uso concomitante di probenecid ritarda l'escrezione di amoxicillina ma non ritarda l'escrezione renale di acido clavulanico (vedere il paragrafo 4.5).

### Età

L'emivita di eliminazione di amoxicillina è simile per i bambini di età compresa tra circa 3 mesi e 2 anni e per i bambini più grandi e gli adulti. Per i bambini molto piccoli (compresi i neonati pretermine) nella prima settimana di vita l'intervallo di somministrazione non deve superare le due volte al giorno, a causa dell'imaturità della via di eliminazione renale. Poiché i pazienti anziani hanno maggiori probabilità di soffrire di una riduzione della funzionalità renale, si deve prestare attenzione nella scelta del dosaggio e può essere utile monitorare la funzionalità renale.

### Sesso

Dopo la somministrazione orale di amoxicillina/acido clavulanico in soggetti sani di sesso maschile e femminile, il sesso non esercita un'influenza significativa sulla farmacocinetica di amoxicillina e di acido clavulanico.

### Danno renale

La clearance sierica totale di amoxicillina/acido clavulanico diminuisce in modo proporzionale alla diminuzione della funzionalità renale. La riduzione della clearance del farmaco è più pronunciata per amoxicillina che per acido clavulanico, poiché una percentuale più elevata di amoxicillina viene escreta per via renale. In caso di compromissione della funzionalità renale il dosaggio deve quindi evitare l'accumulo eccessivo di amoxicillina, pur mantenendo adeguati livelli di acido clavulanico (vedere il paragrafo 4.2).

### Compromissione epatica

Per i pazienti con compromissione della funzionalità epatica il dosaggio deve essere effettuato con cautela e la funzionalità epatica deve essere monitorata a intervalli regolari.

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

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo, sulla base di studi di sicurezza farmacologica, genotossicità e tossicità riproduttiva.

Ripetuti studi di tossicità in funzione della dose effettuati nei cani con amoxicillina/acido clavulanico dimostrano irritazione gastrica e vomito e decolorazione della lingua.

Non sono stati condotti studi di carcinogenesi con Amoxicillina e Acido Clavulanico Sandoz o con i suoi componenti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido citrico anidro,  
citrato trisodico anidro,  
aspartame (E951),  
talco,  
guar galattomannano  
biossido di silicio,  
materiali aromatizzanti naturali  
materiali aromatizzanti identici a quelli naturali  
sostanze aromatizzanti artificiali  
destrosio  
maltodestrina  
butilidrossianisolo (E 320)  
sorbitolo (E 420)  
gomma di acacia (E 414)  
alfa-tocoferolo (E 307)  
alcool benzilico

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.



### 6.3 **Periodo di validità**

2 anni.

La sospensione ricostituita è stabile per 7 giorni, quando conservata a 2 - 8°C.

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

Conservare nel contenitore originale. Tenere il contenitore ermeticamente chiuso.

Per le condizioni di conservazione della sospensione ricostruita, vedere paragrafo 6.3.

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

La polvere per soluzione orale è confezionata in flaconi in vetro ambrato (tipo III) da 60, 120 e 150 ml con forma a bocca per chiusura a vite.

Chiusura a vite, a prova di bambino, con rivestimento sigillante, in rilievo

Siringa graduata (5 ml) per i flaconi da 60 ml (per le confezioni da 35, 50 e 60 ml di sospensione)

Misurino (5 ml) per i flaconi da 120 ml (per le confezioni da 70, 75 e 100 ml di sospensione) e

flaconi da 150 ml (per la confezione da 140 ml di sospensione).

Dimensioni delle confezioni originali per la preparazione di 35, 50, 60, 70, 75, 100 e 140 ml di sospensione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Al momento della somministrazione, la polvere deve essere ricostituita per formare una sospensione orale, come specificato di seguito.

Dopo l'apertura del tappo a vite, assicurarsi che il sigillo del tappo del flacone sia intatto e saldamente fissato al bordo del flacone. Non usare se non intatto.

Rimuovere con cautela e completamente la membrana ed eliminarla prima di ricostituire il prodotto. Riempire il flacone con acqua fino a poco sotto il segno sull'etichetta e immediatamente agitare bene. Poi aggiungere acqua esattamente fino al segno e agitare di nuovo vigorosamente.

Agitare bene il flacone prima di ogni prelievo.

aggiungere 31,9 ml di acqua per ottenere 35 ml sospensione orale pronta all'uso

aggiungere 45,5 ml di acqua per ottenere 50 ml sospensione orale pronta all'uso

aggiungere 54,6 ml di acqua per ottenere 60 ml sospensione orale pronta all'uso

aggiungere 63,7 ml di acqua per ottenere 70 ml sospensione orale pronta all'uso

aggiungere 68,3 ml di acqua per ottenere 75 ml sospensione orale pronta all'uso

aggiungere 89,3 ml di acqua per ottenere 100 ml sospensione orale pronta all'uso

aggiungere 125,0 ml di acqua per ottenere 140 ml sospensione orale pronta all'uso.

Dopo la ricostituzione la sospensione pronta all'uso è di colore bianco/avorio.

Questo medicinale non deve essere usato se nel flacone sono visibili granuli di polvere prima della ricostituzione.

Dopo la ricostituzione il prodotto non deve essere utilizzato se il colore del prodotto ricostituito è diverso da quello descritto in precedenza.

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

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

Sandoz S.p.A. - Largo U. Boccioni, 1 - 21040 - Origgio (VA)

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

80 mg/ml + 11,4 mg/ml polvere per sospensione orale flacone da 35 ml con siringa graduata da 5 ml

AIC n. 036980148

80 mg/ml + 11,4 mg/ml polvere per sospensione orale flacone da 50 ml con siringa graduata da 5 ml

AIC n. 036980151

80 mg/ml + 11,4 mg/ml polvere per sospensione orale flacone da 60 ml con siringa graduata da 5 ml

AIC n. 036980163

80 mg/ml + 11,4 mg/ml polvere per sospensione orale flacone da 70 ml con cucchiaino dosatore da 5 ml

AIC n. 036980175

80 mg/ml + 11,4 mg/ml polvere per sospensione orale flacone da 75 ml con cucchiaino dosatore da 5 ml

AIC n. 036980187

80 mg/ml + 11,4 mg/ml polvere per sospensione orale flacone da 100 ml con cucchiaino dosatore da 5 ml

AIC n. 036980199

80 mg/ml + 11,4 mg/ml polvere per sospensione orale flacone da 140 ml con cucchiaino dosatore da 5 ml

AIC n. 036980201

80 mg/ml + 11,4 mg/ml polvere per sospensione orale flacone da 35 ml con siringa graduata e stampata da 5 ml

AIC n. 036980213

80 mg/ml + 11,4 mg/ml polvere per sospensione orale flacone da 50 ml con siringa graduata e stampata da 5 ml

AIC n. 036980225

80 mg/ml + 11,4 mg/ml polvere per sospensione orale flacone da 60 ml con  
siringa graduata e stampata da 5 ml  
AIC n. 036980237

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

Data della prima autorizzazione: 04 Ottobre 2006

Data dell'ultimo rinnovo: 18 Aprile 2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco