

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amoxicillina e acido clavulanico Krka 875 mg/125 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 875 mg di amoxicillina (come amoxicillina triidrato) e 125 mg di acido clavulanico (come potassio clavulanato).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compressa di colore bianco a forma di capsula rivestita con film con inciso "I 07" su un lato e lisce sull'altro lato, lunghezza della compressa:  $21,70 \pm 0,10$  mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Amoxicillina e acido clavulanico Krka è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1):

- Sinusite batterica acuta (diagnosticata in modo adeguato)
- Otite media acuta
- Esacerbazioni acute di bronchiti croniche (diagnosticate in modo adeguato)
- Polmonite acquisita in comunità
- Cistite
- Pielonefrite
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli in particolare cellulite, morsi di animale, ascesso dentale grave con cellulite diffusa
- Infezioni ossee ed articolari, in particolare osteomielite.

Si devono tenere in considerazione le linee-guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Le dosi sono espresse in termini di contenuto di amoxicillina/acido clavulanico tranne quando le dosi sono definite nei termini di un singolo componente.

La dose di Amoxicillina e acido clavulanico Krka che viene scelta per il trattamento di ogni singola infezione deve tenere conto di:

- Patogeni attesi e loro probabile suscettibilità agli agenti antibatterici (vedere

- paragrafo 4.4)
- Gravità e sito dell'infezione
- Età, peso e funzionalità renale del paziente, come descritto di seguito.

L'uso di formulazioni alternative di Amoxicillina e acido clavulanico Krka (ad esempio quelle che forniscono dosi più alte di amoxicillina e/o di differenti rapporti di amoxicillina/acido clavulanico) deve essere considerato come necessario (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Per adulti e bambini di peso  $\geq 40$  kg questa formulazione di Amoxicillina e acido clavulanico Krka fornisce una dose totale giornaliera di 1750 mg di amoxicillina/250 mg di acido clavulanico con dosaggio di due volte al giorno e di 2625 mg di amoxicillina/375 mg di acido clavulanico per il dosaggio di tre volte al giorno, quando somministrato come raccomandato di seguito. Per i bambini di peso  $<40$  kg, questa formulazione di Amoxicillina e acido clavulanico Krka fornisce una dose giornaliera massima di 1000-2800 mg di amoxicillina/143-400 mg di acido clavulanico, quando somministrata come di seguito raccomandato.

Se si considera necessario aumentare la dose giornaliera di amoxicillina, si raccomanda di selezionare un'altra formulazione di amoxicillina/acido clavulanico per evitare la somministrazione di dosi elevate non necessarie di acido clavulanico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La durata della terapia deve essere definita in base alla risposta del paziente. Alcune infezioni (ad esempio le osteomieliti) richiedono periodi di trattamento più lunghi. Il trattamento non deve essere proseguito oltre 14 giorni senza un controllo medico (vedere paragrafo 4.4 relativamente alla terapia prolungata).

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

Dosi raccomandate per amoxicillina/acido clavulanico 875 mg/125 mg:

- 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.

#### Popolazione pediatrica

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

I bambini possono essere trattati con Amoxicillina e acido clavulanico Krka compresse e sospensione.

Poiché le compresse non possono essere divise, i bambini che pesano meno di 25 kg non devono essere trattati con le compresse di Amoxicillina e acido clavulanico Krka. I bambini di età pari e inferiore ai 6 anni devono essere preferibilmente trattati con la sospensione di amoxicillina e acido clavulanico.

I bambini di età pari e inferiore ai 6 anni o di peso inferiore ai 25 kg devono essere preferibilmente trattati con la sospensione di amoxicillina e acido clavulanico.

Dosi raccomandate per amoxicillina/acido clavulanico 875 mg/125 mg:

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

Non sono disponibili dati clinici per le formulazioni 7:1 di Amoxicillina e acido clavulanico Krka relativi a dosi maggiori di 45 mg/6,4 mg per kg al giorno nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

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

#### Pazienti anziani

Non si considera necessario un aggiustamento del dosaggio.

#### Pazienti con danno 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, l'uso di formulazioni di Amoxicillina e acido clavulanico Krka con un rapporto amoxicillina/acido clavulanico di 7:1 non è raccomandato, in quanto non sono disponibili raccomandazioni per l'aggiustamento del dosaggio.

#### Pazienti con compromissione 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 Krka è per uso orale.

Somministrare all'inizio di un pasto per minimizzare la potenziale intolleranza gastrointestinale.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Anamnesi positiva per gravi reazioni di ipersensibilità immediata (ad esempio anafilassi) ad altri agenti beta-lattamici (ad esempio cefalosporine, carbapenemi o monobattamici).

Anamnesi positiva per ittero/compromissione 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 e acido clavulanico Krka, deve essere condotta un'indagine accurata riguardante precedenti reazioni di ipersensibilità alle penicilline, alle cefalosporine o altri agenti beta-lattamici (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

In pazienti in terapia con penicillina sono state segnalate reazioni di ipersensibilità grave e occasionalmente fatale (reazioni anafilattoidi). È più probabile che queste reazioni si verifichino in soggetti con anamnesi di ipersensibilità alla penicillina e in soggetti atopici. Se compare una reazione allergica, si deve interrompere la terapia con amoxicillina/acido clavulanico e si deve istituire una appropriata terapia alternativa.

Nel caso in cui venga provato che una infezione è dovuta ad un organismo amoxicillino-suscettibile si deve considerare un cambio di terapia da amoxicillina/acido

clavulanico ad amoxicillina in accordo con le linee-guida ufficiali.

Questa formulazione di Amoxicillina e acido clavulanico Krka non è adatta per l'uso nel caso vi sia un rischio elevato che i presunti patogeni abbiano resistenza agli agenti beta-lattamici, non mediata da beta-lattamasi suscettibili all'inibizione da parte dell'acido clavulanico. Questa formulazione non deve essere usata per trattare *S. pneumoniae* penicillino-resistente.

Si possono presentare convulsioni in pazienti con funzionalità renale ridotta o in quelli che ricevono alte dosi (vedere paragrafo 4.8).

Si deve evitare la somministrazione di amoxicillina/acido clavulanico qualora si sospetti la mononucleosi infettiva, in quanto in questa condizione l'utilizzo di amoxicillina è stato associato alla comparsa di rash morbilliforme.

L'uso concomitante di allopurinolo durante il trattamento con amoxicillina può aumentare la probabilità di reazioni allergiche cutanee.

L'uso prolungato può causare occasionalmente lo sviluppo di organismi resistenti.

La comparsa di un eritema generalizzato con pustole causato da febbre durante la fase iniziale del trattamento, può essere un sintomo di pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) (vedere paragrafo 4.8). Questa reazione richiede una sospensione di Amoxicillina e acido clavulanico Krka ed è controindicata qualsiasi successiva somministrazione di amoxicillina.

Amoxicillina/acido clavulanico deve essere usata con cautela in pazienti con evidente compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.8).

Eventi epatici sono stati segnalati particolarmente nei maschi e nei pazienti anziani e possono essere associati al trattamento prolungato. Questi eventi sono stati raramente segnalati nei bambini. In tutte le popolazioni, segni e sintomi si verificano generalmente durante o subito dopo il trattamento ma in alcuni casi possono essere evidenti solo dopo parecchie settimane successive all'interruzione del trattamento. Questi eventi sono in genere reversibili. Gli eventi epatici possono essere gravi e, in circostanze estremamente rare, sono stati riportati decessi. Questi si sono verificati quasi sempre in pazienti con gravi malattie preesistenti o che stavano assumendo farmaci noti per avere potenziali effetti epatici (vedere paragrafo 4.8).

Colite associata agli antibiotici è stata segnalata con quasi tutti gli agenti antibatterici, inclusa amoxicillina, 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 e acido clavulanico Krka deve essere immediatamente sospeso, 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 danno 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 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 possono presentarsi risultati falsi positivi con i metodi non enzimatici.

La presenza di acido clavulanico in Amoxicillina e acido clavulanico Krka può causare un legame non specifico di IgG e albumina da parte delle membrane dei globuli rossi, che porta a un falso positivo nel test di Coombs.

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

#### **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 metotrexato, causando un potenziale aumento nella tossicità.

##### Probenecid

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

##### Micofenolato mofetile

Nei pazienti trattati con micofenolato mofetile, è stata segnalata una riduzione nella concentrazione pre-dose del metabolita attivo acido micofenolico (MPA) di circa il 50% in seguito all'inizio del trattamento con amoxicillina più acido clavulanico per via orale. Questa alterazione nel livello pre-dose può non rappresentare accuratamente le

modifiche nell'esposizione totale a MPA. Pertanto, in assenza di evidenza clinica di disfunzione del trapianto di norma non è necessaria una modifica nella dose di micofenolato mofetile. Tuttavia, deve essere eseguito un attento monitoraggio durante l'associazione e subito dopo il trattamento antibiotico.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Studi negli animali non indicano effetti dannosi, diretti o indiretti, relativi alla gravidanza, allo sviluppo embrionale/fetale, al parto o allo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Dati limitati sull'uso di amoxicillina/acido clavulanico durante la gravidanza negli esseri umani non indicano un aumento nel rischio di malformazioni congenite. In un unico studio in donne con rottura prematura, pretermine, della membrana fetale, è stato segnalato che il trattamento profilattico con amoxicillina/acido clavulanico può essere associato ad un aumento del rischio di enterocolite necrotizzante nei neonati. L'uso in gravidanza deve essere evitato, a meno che non sia considerato essenziale da parte del medico.

##### Allattamento

Entrambe le sostanze sono escrete nel latte materno (non sono noti gli effetti dell'acido clavulanico sul bambino che viene allattato). Di conseguenza, nel bambino che viene allattato sono possibili diarrea e infezioni micotiche delle mucose, così che l'allattamento debba essere interrotto. Amoxicillina/acido clavulanico deve essere somministrato durante il periodo dell'allattamento solo dopo che il rischio/beneficio sia stato valutato da parte del medico.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, possono presentarsi effetti indesiderati (ad esempio reazioni allergiche, capogiri, convulsioni) che possono alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse (ADR) più comunemente segnalate sono diarrea, nausea e vomito. Le ADR derivate dagli studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing con Amoxicillina e acido clavulanico Krka, sono di seguito elencate secondo la classificazione MedDRA per Sistemi ed Organi.

- Molto comune ( $\geq 1/10$ )
- Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )
- Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Molto raro ( $< 1/10.000$ )
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni e infestazioni	
Comune	Candidosi mucocutanea
Non nota	Sviluppo di organismi non-suscettibili
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro	Leucopenia reversibile (compresa neutropenia)

	Trombocitopenia
Non nota	Agranulocitosi reversibile Anemia emolitica Prolungamento del tempo di sanguinamento e del tempo di protrombina <sup>1</sup>
Disturbi del sistema immunitario <sup>10</sup>	
Non nota	Edema angioneurotico Anafilassi Sindrome tipo da malattia da siero Vasculite da ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	
Non comune	Capogiro Cefalea
Non nota	Iperattività reversibile Convulsioni <sup>2</sup> Meningite asettica
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Diarrea
Comune	Nausea <sup>3</sup> Vomito
Non comune	Indigestione
Non nota	Colite da antibiotici <sup>4</sup> Lingua nera villosa
Patologie epatobiliari	
Non comune	Aumento delle AST e/o ALT <sup>5</sup>
Non nota	Epatite <sup>6</sup> Ittero colestatico <sup>6</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo <sup>7</sup>	
Non comune	Esantema della cute Prurito Orticaria
Raro	Eritema multiforme
Non nota	Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica Dermatite esfoliativa bollosa Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) <sup>9</sup>
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Nefrite interstiziale Cristalluria <sup>8</sup>
<sup>1</sup> Vedere paragrafo 4.4 <sup>2</sup> Vedere paragrafo 4.4 <sup>3</sup> La nausea è più spesso associata ai dosaggi orali più elevati. Se le reazioni gastrointestinali sono evidenti, queste possono essere ridotte assumendo Amoxicillina e acido clavulanico Krka all'inizio di un pasto. <sup>4</sup> Incluse la colite pseudomembranosa e la colite emorragica (vedere paragrafo 4.4) <sup>5</sup> Un aumento moderato della AST e/o della ALT è stato notato nei pazienti trattati con antibiotici della classe dei beta-lattamici, ma il significato di queste osservazioni non è noto. <sup>6</sup> Questi eventi sono stati notati con altre penicilline e cefalosporine (vedere paragrafo 4.4). <sup>7</sup> Se si verifica 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 4.3

<sup>10</sup> Vedere paragrafo 4.4

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Sintomi

È stata segnalata la precipitazione dell'amoxicillina nei cateteri vescicali, prevalentemente dopo somministrazione per via endovenosa di ampie dosi. Un controllo regolare della pervietà deve essere mantenuto (vedere paragrafo 4.4). Possono essere evidenti sintomi gastrointestinali e alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico. È stata osservata cristalluria da amoxicillina, che in alcuni casi ha portato ad insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4). Possono verificarsi convulsioni in pazienti con funzionalità renale ridotta o in pazienti che ricevono dosi elevate.

#### Trattamento

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, Associazione di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi; codice ATC: J01CR02

#### Meccanismo d'azione

L'amoxicillina, una penicillina semisintetica (antibiotico beta-lattamico), inibisce uno o più enzimi (spesso riferiti come proteine leganti la penicillina, 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 prodotte dai batteri resistenti e pertanto lo spettro di attività dell'amoxicillina da sola non include organismi che producono tali enzimi.

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

#### Relazione Farmacocinetica / farmacodinamica

Il tempo al di sopra della minima concentrazione inibente ( $T > MIC$ ) è considerato essere la determinante maggiore dell'efficacia dell'amoxicillina.

#### Meccanismi di resistenza

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

- Inattivazione da parte delle beta-lattamasi batteriche che non sono esse stesse inibite dall'acido clavulanico, incluse le classi B, C e D.
- Alterazione delle PBP, che riduce l'affinità dell'agente antibatterico per il bersaglio.

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

### Breakpoints

I breakpoints delle MIC per amoxicillina/acido clavulanico sono definiti da The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Organismo	Breakpoints di suscettibilità (µg/ml)		
	Suscettibile	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
Breakpoints non correlati alle specie <sup>1</sup>	≤ 2	4-8	> 8

<sup>1</sup> I valori riportati si riferiscono alle concentrazioni di amoxicillina. Ai fini del test di suscettibilità, la concentrazione dell'acido clavulanico è fissata a 2 mg/l.

<sup>2</sup> I valori riportati sono per concentrazioni di oxacillina.

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

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

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

### Specie comunemente suscettibili

#### Micro-organismi aerobici Gram-positivi

*Enterococcus faecalis*

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (sensibile alla meticillina) £

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>

*Streptococcus pyogenes* e altri streptococchi beta-emolitici

Gruppo *Streptococcus viridans*

#### Micro-organismi aerobici Gram-negativi

*Capnocytophaga spp.*

*Eikenella corrodens*

<p><i>Haemophilus influenzae</i><sup>2</sup>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Pasteurella multocida</i>  Altri micro-organismi  <i>Bacteroides fragilis</i>  <i>Fusobacterium nucleatum</i>  <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><u>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</u></p>
<p><u>Micro-organismi aerobici Gram-positivi</u>  <i>Enterococcus faecium</i> §  <u>Micro-organismi 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><u>Organismi intrinsecamente resistenti</u></p>
<p><u>Micro-organismi 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>  Altri micro-organismi  <i>Chlamydophila pneumoniae</i>  <i>Chlamydophila psittaci</i>  <i>Coxiella burnetti</i>  <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>§ Suscettibilità intermedia naturale in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza.  £ Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti a amoxicillina/acido clavulanico  <sup>1</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> che è un microorganismo resistente alla penicillina non dovrebbe essere trattato con questa presentazione di amoxicillina/acido clavulanico (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).  <sup>2</sup> Ceppi con suscettibilità ridotta sono stati segnalati in molti paesi dell'EU con una frequenza più alta del 10%</p>

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

L'amoxicillina e l'acido clavulanico si dissociano completamente in soluzione acquosa a pH fisiologico. Entrambi i componenti sono assorbiti rapidamente e bene con la via di somministrazione orale. L'assorbimento di amoxicillina/acido clavulanico è ottimizzato quando assunto all'inizio di un pasto. A seguito di somministrazione orale, amoxicillina e acido clavulanico sono biodisponibili per il 70% circa. I profili plasmatici di entrambi i componenti sono simili e il tempo per raggiungere le concentrazioni plasmatiche di picco (Tmax) in ciascun caso è di circa un'ora.

Di seguito sono presentati i risultati farmacocinetici per uno studio, nel quale

amoxicillina/acido clavulanico (875 mg/125 mg compresse somministrati due volte al giorno) è stato somministrato a digiuno a gruppi di volontari sani.

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

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

#### Distribuzione

Circa il 25% dell'acido clavulanico totale nel plasma e il 18% dell'amoxicillina totale nel plasma è legato alle proteine. Il volume apparente di distribuzione è attorno a 0,3-0,4 l/kg per amoxicillina e attorno a 0,2 l/kg per l'acido clavulanico.

A seguito di somministrazione endovenosa, sia amoxicillina che acido clavulanico sono state ritrovate nella colecisti, nel tessuto addominale, nella pelle, nel grasso, nei tessuti muscolari e nei liquidi sinoviale e peritoneale, nella bile e nel pus. L'amoxicillina non si distribuisce adeguatamente nel fluido cerebrospinale.

Dagli studi nell'animale non si evidenzia una significativa ritenzione tissutale di materiale farmaco-derivato di entrambi i componenti. L'amoxicillina, come la maggior parte delle penicilline, può essere rilevata nel latte materno. Tracce di acido clavulanico possono anche essere rilevate nel latte materno (vedere paragrafo 4.6).

Sia l'amoxicillina che l'acido clavulanico hanno dimostrato di attraversare la barriera placentare (vedere paragrafo 4.6).

#### Biotrasformazione

L'amoxicillina è parzialmente escreta nelle urine come acido penicilloico inattivo in quantità equivalenti fino al 10-25% della dose iniziale. L'acido clavulanico è metabolizzato in modo esteso nell'uomo, ed eliminato nelle urine e nelle feci, e come diossido di carbonio nell'aria espirata.

#### Eliminazione

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

L'amoxicillina/acido clavulanico ha un'emivita media di eliminazione di circa un'ora ed una clearance totale media di circa 25 l/ora in soggetti sani. Il 60-70% circa dell'amoxicillina e 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 escreta durante le prime 2 ore successive alla somministrazione.

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

#### Età

L'emivita di eliminazione dell'amoxicillina è simile nei bambini, di età compresa tra 3 mesi circa e 2 anni, nei bambini più grandi e negli adulti. Nei bambini molto piccoli (inclusi quelli nati pretermine) nella prima settimana di vita l'intervallo di somministrazione non deve essere superiore alle due somministrazioni al giorno a causa dell'immatunità del sistema renale di eliminazione. Poiché i pazienti anziani hanno più probabilmente una riduzione della funzionalità renale, occorre cautela nella selezione della dose e può essere utile monitorare la funzionalità renale.

#### Genere

A seguito di somministrazione orale di amoxicillina/acido clavulanico a soggetti sani, maschi e femmine, il sesso non ha un impatto significativo sulla farmacocinetica sia di amoxicillina che di acido clavulanico.

#### Danno 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 escreta per *via* renale. Pertanto la posologia nel danno renale deve prevenire l'eccessivo accumulo di amoxicillina, mantenendo adeguati livelli di acido clavulanico (vedere paragrafo 4.2).

#### Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica devono essere dosati con cautela e la funzionalità epatica monitorata a intervalli regolari.

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

I dati preclinici non rivelano 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 condotti nei cani con amoxicillina/acido clavulanico hanno dimostrato irritazione gastrica e vomito, e della cambiamento di colorazione della lingua.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

- *Nucleo della compressa*  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Sodio amido glicolato (tipo A)  
Silice colloidale anidra (E551)  
Magnesio stearato (E470b)

- *Rivestimento*  
Titanio diossido (E171)  
Ipromellosa (E464)  
Macrogol 400

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

Strip

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Blister

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

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

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

Strip (Alluminio/ Alluminio): 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 o 500 compresse rivestite con film, in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

043207012 - "875 MG/125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER STRIP AL/AL  
043207024 - "875 MG/125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12 COMPRESSE IN BLISTER STRIP AL/AL  
043207036 - "875 MG/125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER STRIP AL/AL  
043207048 - "875 MG/125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 16 COMPRESSE IN BLISTER STRIP AL/AL  
043207051 - "875 MG/125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER STRIP AL/AL  
043207063 - "875 MG/125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 21 COMPRESSE IN BLISTER STRIP AL/AL  
043207075 - "875 MG/125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 24 COMPRESSE IN BLISTER STRIP AL/AL  
043207087 - "875 MG/125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER STRIP AL/AL  
043207099 - "875 MG/125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER STRIP AL/AL  
043207101 - "875 MG/125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 500 COMPRESSE IN BLISTER STRIP AL/AL

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

Data della prima autorizzazione:

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