

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMOXICILLINA SODICA K24 PHARMACEUTICALS 500 mg polvere per soluzione iniettabile o infusione

AMOXICILLINA SODICA K24 PHARMACEUTICALS 1 g polvere per soluzione iniettabile o infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Polvere per soluzione iniettabile o infusione da 500 mg

Ogni flaconcino contiene amoxicillina sodica equivalente a 500 mg di amoxicillina.

Eccipiente con effetti noti

32 mg (1,37 mmol) di sodio per flaconcino.

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

Polvere per soluzione iniettabile o infusione da 1 g

Ogni flaconcino contiene amoxicillina sodica equivalente a 1 g di amoxicillina.

Eccipiente con effetti noti

63 mg (2,74 mmol) di sodio per flaconcino.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile o infusione da 500 mg

Polvere per soluzione iniettabile o infusione

I flaconcini contengono una polvere sterile di colore da bianco a biancastro.

Polvere per soluzione iniettabile o infusione da 1 g

Polvere per soluzione iniettabile o infusione

I flaconcini contengono una polvere sterile di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AMOXICILLINA SODICA K24 PHARMACEUTICALS è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni in adulti e bambini (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1):

- Gravi infezioni dell'orecchio, del naso e della gola (ad es. mastoidite, infezioni peritonsillari, epiglottite e sinusite laddove accompagnate da segni e sintomi sistemici gravi)
- Riacutizzazioni di bronchite cronica
- Polmonite acquisita in comunità
- Cistite acuta
- Pielonefrite acuta
- Grave ascesso dentale con cellulite diffusa
- Infezioni di protesi articolare
- Malattia di Lyme
- Meningite batterica
- Batteriemia la cui insorgenza è associata o si sospetta sia associata a una delle infezioni sopra elencate.

AMOXICILLINA SODICA K24 PHARMACEUTICALS è indicato anche per il trattamento e la profilassi dell'endocardite.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Nel selezionare la dose di AMOXICILLINA SODICA K24 PHARMACEUTICALS per il trattamento di un'infezione occorre tenere in considerazione:

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

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

Parenterale: Adulti e bambini ≥ 40 kg

Indicazione*	Dose*
Gravi infezioni dell'orecchio, del naso e della gola (ad es. mastoidite, infezioni peritonsillari, epiglottite e sinusite laddove accompagnate da segni e sintomi sistemici gravi)	Da 750 mg a 2 g ogni 8 ore oppure 2 g ogni 12 ore, fino a un massimo di 12 g/die
Riacutizzazioni di bronchite cronica	
Polmonite acquisita in comunità	
Cistite acuta	
Pielonefrite acuta	
Grave ascesso dentale con cellulite diffusa	
Infezioni di protesi articolare	Da 750 mg a 2 g ogni 8 ore oppure 2 g ogni 12 ore, fino a un massimo di 12 g/die
Profilassi dell'endocardite	2 g in dose singola 30-60 minuti prima della procedura
Trattamento dell'endocardite	Da 1 g a 2 g ogni 4-6 ore, fino a un massimo di 12 g/die
Meningite batterica	Da 1 g a 2 g ogni 4-6 ore, fino a un massimo di 12 g/die
Malattia di Lyme (vedere paragrafo 4.4)	Stadio tardivo (interessamento sistemico): 2 g ogni 8 ore
Batteriemia la cui insorgenza è associata o si sospetta sia associata a una delle infezioni elencate nel paragrafo 4.1	Da 1 g a 2 g ogni 4, 6 o 8 ore, fino a un massimo di 12 g/die
*Tenere in considerazione le linee guida terapeutiche ufficiali per ciascuna indicazione	

Intramuscolare

Massima dose giornaliera: 4 g/die.

Massima dose singola: 1 g.

Parenterale: Bambini <40 kg

Lattanti e bambini di età >3 mesi e bambini di peso <40 kg Indicazione*	Dose*
Gravi infezioni dell'orecchio, del naso e della gola (ad es. mastoidite, infezioni peritonsillari, epiglottite e sinusite laddove accompagnate da segni e sintomi sistemici gravi)	Da 20 a 200 mg/kg/die somministrati in 2-4 dosi equamente suddivise fino a 25 mg/kg o infusioni fino a 50 mg/kg
Polmonite acquisita in comunità	
Cistite acuta	
Pielonefrite acuta	

Grave ascesso dentale con cellulite diffusa	
Profilassi dell'endocardite	50 mg/kg in dose singola 30-60 minuti prima della procedura
Trattamento dell'endocardite	200 mg/kg/die in 3-4 dosi equamente suddivise fino a 25 mg/kg o infusioni fino a 50 mg/kg
Meningite batterica	Da 100 a 200 mg/kg/die in 3-4 dosi equamente suddivise fino a 25 mg/kg o infusioni fino a 50 mg/kg
Malattia di Lyme (vedere paragrafo 4.4)	Stadio precoce: da 25 a 50 mg/kg/die in tre dosi separate per 10 giorni (range da 10 a 21 giorni) Stadio tardivo (interessamento sistemico): 50 mg/kg/die in tre dosi separate
Batteriemia la cui insorgenza è associata o si sospetta sia associata a una delle infezioni elencate nel paragrafo 4.1	Da 50 a 150 mg/kg/die somministrati in 3 dosi equamente suddivise fino a 25 mg/kg o infusioni fino a 50 mg/kg
*Tenere in considerazione le linee guida terapeutiche ufficiali per ciascuna indicazione.	

Neonati ≥4 kg e lattanti fino a 3 mesi	Dose*
Indicazione*	
Maggior parte delle infezioni	Dose giornaliera usuale da 20 a 150 mg/kg/die somministrati in 3 dosi equamente suddivise fino a 25 mg/kg o infusioni fino a 50 mg/kg
Trattamento dell'endocardite	150 mg/kg/die somministrati in 3 dosi equamente suddivise fino a 25 mg/kg o infusioni fino a 50 mg/kg
Meningite batterica	150 mg/kg/die somministrati in tre dosi separate
Malattia di Lyme (vedere paragrafo 4.4)	Stadio precoce: da 25 a 50 mg/kg/die in tre dosi separate per 10 giorni (range da 10 a 21 giorni) Stadio tardivo (interessamento sistemico): 50 mg/kg/die in tre dosi separate
Batteriemia la cui insorgenza è associata o si sospetta sia associata a una delle infezioni elencate nel paragrafo 4.1	Dose giornaliera usuale da 50 a 150 mg/kg/die somministrati in 3 dosi equamente suddivise fino a 25 mg/kg o infusioni fino a 50 mg/kg
*Tenere in considerazione le linee guida terapeutiche ufficiali per ciascuna indicazione.	

Neonati prematuri <4 kg	Dose*
Indicazione*	
Maggior parte delle infezioni	Dose giornaliera usuale da 20 a 100 mg/kg/die somministrati in 2 dosi equamente suddivise fino a 25 mg/kg o infusioni fino a 50 mg/kg
Trattamento dell'endocardite	100 mg/kg/die somministrati in due dosi separate
Meningite batterica	100 mg/kg/die somministrati in due dosi separate
Malattia di Lyme (vedere paragrafo 4.4)	Stadio precoce: da 25 a 50 mg/kg/die in due dosi separate per 10 giorni (range da 10 a 21 giorni) Stadio tardivo (interessamento sistemico): 50 mg/kg/die in due dosi separate
Batteriemia la cui insorgenza è associata o si sospetta sia associata a una delle infezioni	Dose giornaliera usuale da 50 a 100 mg/kg/die somministrati in 2 dosi equamente suddivise fino

elencate nel paragrafo 4.1	a 25 mg/kg o infusioni fino a 50 mg/kg
*Tenere in considerazione le linee guida terapeutiche ufficiali per ciascuna indicazione.	

Intramuscolare:

Massima dose giornaliera: 120 mg/kg/die in 2-6 dosi equamente suddivise.

Parenterale: Anziani

Nessun aggiustamento necessario; come per gli adulti.

Parenterale: Danno renale

Adulti e bambini ≥ 40 kg			Bambini < 40 kg	
VFG (ml/min)	Uso endovenoso	Uso intramuscolare	Uso endovenoso	Uso intramuscolare
maggiore di 30	Nessun aggiustamento	Nessun aggiustamento	Nessun aggiustamento	Nessun aggiustamento
da 10 a 30	1 g subito, poi da 500 mg a 1 g due volte/die	500 mg ogni 12 ore	25 mg/kg due volte/die	15 mg/kg ogni 12 ore
inferiore a 10	1 g subito, poi 500 mg/die	500 mg/die somministrati in un'unica dose	25 mg/kg/die somministrati in un'unica dose	15 mg/kg/die somministrati in un'unica dose

Nei pazienti dializzati e sottoposti a dialisi peritoneale

Amoxicillina può essere rimossa dalla circolazione mediante emodialisi.

Emodialisi			Dialisi peritoneale	
	Uso endovenoso	Uso intramuscolare	Uso endovenoso	Uso intramuscolare
Adulti e bambini ≥ 40 kg	1 g al termine della dialisi, poi 500 mg ogni 24 ore	500 mg durante la dialisi, 500 mg al termine, poi 500 mg ogni 24 ore	1 g subito, poi 500 mg/die	500 mg/die somministrati in un'unica dose
Bambini < 40 kg	25 mg/kg subito e 12,5 mg/kg al termine della dialisi, poi 25 mg/kg/die	15 mg/kg durante e al termine della dialisi, poi 15 mg/kg ogni 24 ore	25 mg/kg/die somministrati in un'unica dose	15 mg/kg/die somministrati in un'unica dose

Modo di somministrazione

Parenterale:

Via endovenosa

AMOXICILLINA SODICA K24 PHARMACEUTICALS può essere somministrato mediante iniezione endovenosa lenta in un intervallo di 3-4 minuti direttamente in vena oppure mediante fleboclisi o per infusione nell'arco di 20-30 minuti.

Via intramuscolare

Non iniettare più di 1 g di amoxicillina alla volta nei soggetti adulti. Non iniettare più di 60 mg/kg alla volta nei soggetti pediatrici.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, a una qualsiasi delle penicilline o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al

paragrafo 6.1.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni di ipersensibilità

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

In pazienti in terapia con penicillina sono state segnalate reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali (incluse reazioni anafilattoidi e reazioni avverse cutanee severe). L'insorgenza di tali reazioni è più probabile nei soggetti con una storia di ipersensibilità alle penicilline e nei soggetti atopici. Se si sviluppa una reazione allergica, la terapia con amoxicillina deve essere interrotta e va istituita una terapia alternativa appropriata.

Microrganismi non sensibili

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

Convulsioni

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

Danno renale

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

Reazioni cutanee

All'avvio del trattamento, l'insorgenza di un eritema generalizzato con febbre associato a pustola può essere un sintomo di pustolosi esantematica acuta generalizzata (AEGP vedere paragrafo 4.8). Tale reazione impone l'interruzione del trattamento con amoxicillina e costituisce una controindicazione alla successiva risomministrazione.

L'uso di amoxicillina deve essere evitato qualora si sospetti una mononucleosi infettiva poiché la comparsa di un esantema morbilliforme è stata associata a tale condizione conseguentemente all'uso di amoxicillina.

Reazione di Jarisch-Herxheimer

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

Eccessiva proliferazione di microrganismi non sensibili

L'utilizzo prolungato può occasionalmente indurre ad eccessiva proliferazione di organismi non sensibili.

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

Terapia prolungata

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

Anticoagulanti

L'allungamento del tempo di protrombina è stato documentato raramente nei pazienti trattati con amoxicillina. In caso di prescrizione concomitante di anticoagulanti si deve attuare un adeguato monitoraggio. Per mantenere il livello desiderato di anticoagulazione possono essere necessari degli aggiustamenti del dosaggio degli anticoagulanti orali (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Cristalluria

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

Interferenza con i test diagnostici

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

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

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

Informazioni importanti sugli eccipienti

Polvere per soluzione iniettabile o infusione da 500 mg

Polvere per soluzione iniettabile o infusione da 500 mg

Questo medicinale contiene 32 mg (1,37 mmol) di sodio per flaconcino, informazione di cui devono tenere conto i pazienti che seguono una dieta a ridotto contenuto di sodio.

Polvere per soluzione iniettabile o infusione da 1 g

Polvere per soluzione iniettabile o infusione da 1 g

Questo medicinale contiene 63 mg (2,74 mmol) di sodio per flaconcino, informazione di cui devono tenere conto i pazienti che seguono una dieta a ridotto contenuto di sodio.

Uso parenterale:

L'uso di lidocaina o alcol benzilico è possibile unicamente se amoxicillina viene somministrata per via intramuscolare.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Probenecid

L'uso concomitante di probenecid non è raccomandato. Probenecid riduce la secrezione tubulare renale di amoxicillina. L'uso concomitante di probenecid può determinare un innalzamento protratto dei livelli ematici di amoxicillina.

Allopurinolo

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

Tetracicline

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

Anticoagulanti orali

Gli anticoagulanti orali e gli antibiotici a base di penicilline sono stati ampiamente utilizzati nella pratica clinica senza interazioni documentate. In letteratura sono tuttavia riportati casi di innalzamento dell'INR (International Normalised Ratio) in pazienti a cui è stato prescritto un ciclo di amoxicillina durante il trattamento concomitante con acenocumarolo o warfarin. Se la co-somministrazione è necessaria, monitorare con attenzione il tempo di protrombina o l'INR quando si avvia o si interrompe il trattamento con amoxicillina. Può inoltre rendersi necessario l'aggiustamento del dosaggio degli anticoagulanti orali (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Metotrexato

Le penicilline possono ridurre l'escrezione di metotrexato, determinando un potenziale aumento della tossicità.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

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

Infezioni ed infestazioni	
Molto raro	Candidiasi mucocutanea
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto raro	Leucopenia reversibile (inclusa grave neutropenia o agranulocitosi), trombocitopenia reversibile e anemia emolitica. Aumento del tempo di sanguinamento e del tempo di protrombina (vedere paragrafo 4.4).
Disturbi del sistema immunitario	
Molto rara	Gravi reazioni allergiche, compresi edema angioneurotico, anafilassi, malattia da siero e vasculite da ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4).
Non nota	Reazione di Jarisch-Herxheimer (vedere paragrafo 4.4).
Patologie del sistema nervosa	
Molto raro	Ipercinesia, capogiri e convulsioni (vedere paragrafo 4.4).
Patologie gastrointestinali	
<i>Dati da Studi Clinici</i>	
*Comune	Diarrea e nausea
*Non comune	Vomito
<i>Dati Post-Marketing</i>	
Molto raro	Colite da antibiotico (inclusa colite pseudomembranosa e colite emorragica, vedere paragrafo 4.4).
Patologie epatobiliari	
Molto raro	Epatite e ittero colestatico. Moderato innalzamento dei valori di AST e/o ALT.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
<i>Dati da Studi Clinici</i>	
*Comune	Rash cutaneo
*Non comune	Orticaria e prurito

<i>Dati Post-Marketing</i>	
Molto raro	Reazioni cutanee come eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica, dermatite bollosa ed esfoliativa, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) (vedere paragrafo 4.4) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).
Patologie renali e urinary	
Molto raro	Nefrite interstiziale Cristalluria (vedere paragrafi 4.4 e 4.9 Sovradosaggio)
* L'incidenza di questi eventi avversi è stata calcolata sulla base di studi clinici che hanno coinvolto in totale circa 6.000 pazienti pediatrici e adulti trattati con amoxicillina.	

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 gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni di sovradosaggio

Possono manifestarsi sintomi gastrointestinali (ad es. nausea, vomito e diarrea) e alterazione degli equilibri idroelettrolitici. Sono stati osservati casi di cristalluria da amoxicillina, talvolta con successivo sviluppo di insufficienza renale. Nei pazienti con una ridotta funzionalità renale o in trattamento con dosi elevate possono manifestarsi convulsioni (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

È stato riportato che amoxicillina va incontro a precipitazione nei cateteri vescicali, principalmente dopo la somministrazione di dosi cospicue per via endovenosa. La pervietà deve essere regolarmente verificata (vedere paragrafo 4.4)

Trattamento dell'intossicazione

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

Amoxicillina può essere rimossa dalla circolazione mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

morte.

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

Meccanismi di resistenza

I principali meccanismi di resistenza ad amoxicillina sono:

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

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

Breakpoint

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

Microrganismo	Breakpoint MIC (mg/L)	
	Sensibile \leq	Resistente $>$
Enterobacteriaceae	8 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Nota ²	Nota ²
<i>Enterococcus</i> spp. ³	4	8
<i>Streptococcus</i> gruppi A, B, C e G	Nota ⁴	Nota ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Nota ⁵	Nota ⁵
Streptococchi del gruppo <i>viridans</i>	0,5	2
<i>Haemophilus influenza</i>	2 ⁶	2 ⁶
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Nota ⁷	Nota ⁷
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Anaerobi Gram-positivi eccetto <i>Clostridium difficile</i> ⁸	4	8
Anaerobi Gram-negativi ⁸	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 ⁹	0,125 ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Breakpoint non correlati alla specie ¹⁰	2	8

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

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

³La sensibilità ad amoxicillina può essere desunta sulla base della sensibilità ad ampicillina.

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

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

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

⁷I microrganismi produttori di beta-lattamasi devono essere classificati come resistenti.

⁸La sensibilità ad amoxicillina può essere desunta sulla base della sensibilità alla benzilpenicillina.

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

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

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

Sensibilità <i>in vitro</i> dei microrganismi ad amoxicillina
<u>Specie Comunemente Sensibili</u>
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> Streptococchi beta-emolitici (gruppi A, B, C e G) <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema</u>
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella paratyphi</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> Stafilococco coagulasi-negativo <i>Staphylococcus aureus</i> [‡] <i>Streptococcus pneumoniae</i> Streptococco del gruppo <i>viridans</i>
<u>Anaerobi Gram-positivi:</u> <i>Clostridium</i> spp.
<u>Anaerobi Gram-negativi:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Altro:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<u>Microrganismi dotati di resistenza intrinseca</u>[†]
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Enterococcus faecium</i> [†]
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.

<p><u>Anaerobi Gram-negativi:</u></p> <p><i>Bacteroides</i> spp. (numerosi ceppi di <i>Bacteroides fragilis</i> sono resistenti).</p>
<p><u>Altri:</u></p> <p><i>Chlamydia</i> spp.</p> <p><i>Mycoplasma</i> spp.</p> <p><i>Legionella</i> spp.</p>
<p>† Sensibilità intermedia naturale in assenza di un meccanismo di resistenza acquisita.</p> <p>‡ Quasi tutti i batteri <i>S. aureus</i> sono resistenti ad amoxicillina in quanto produttori di penicillinasi. Inoltre, tutti i ceppi resistenti a meticillina sono resistenti ad amoxicillina.</p>

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Di seguito sono illustrati i risultati di farmacocinetica ottenuti da studi che prevedevano la somministrazione di amoxicillina a gruppi di volontari sani mediante iniezione endovenosa in bolo.

Parametri farmacocinetici medi				
<i>Iniezione endovenosa in bolo</i>				
Dose somministrata				
	Conc. sierica max (µg/ml)	T 1/2 (h)	AUC (µg.h/ml)	Escrezione urinaria (% da 0 a 6 h)
500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
1.000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4

Distribuzione

Il 18% circa dell'amoxicillina plasmatica totale è legato a proteine e il volume apparente di distribuzione è approssimativamente di 0,3-0,4 l/kg.

A seguito della somministrazione per via endovenosa, amoxicillina è stata rinvenuta nella cistifellea, nel tessuto addominale, nella pelle, nel tessuto adiposo, nei tessuti muscolari, nei liquidi sinoviali e peritoneali, nella bile e nel pus. Amoxicillina non si distribuisce adeguatamente nel liquido cerebrospinale.

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

La principale via di eliminazione di amoxicillina è quella renale.

Amoxicillina ha un'emivita di eliminazione media di circa un'ora e una clearance totale media di circa 25 l/h in soggetti sani. Il 60-70% circa di amoxicillina viene escreto immutato nelle urine durante le 6 ore immediatamente successive alla somministrazione di una dose singola di amoxicillina da 250 mg o 500 mg. Vari studi hanno rilevato un'escrezione urinaria di amoxicillina del 50-85% nelle 24 ore.

L'uso concomitante di probenecid ritarda l'escrezione di amoxicillina (vedere paragrafo 4.5).

Sesso

Nella somministrazione orale di amoxicillina a maschi e femmine sani, il sesso non ha un impatto

significativo sulla farmacocinetica di amoxicillina.

Età

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

Danno renale

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

Compromissione epatica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con amoxicillina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nessuno

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

AMOXICILLINA SODICA K24 PHARMACEUTICALS non deve essere miscelato con prodotti ematici, con altri liquidi proteici come gli idrolisati proteici o con emulsioni lipidiche endovenose. Se prescritti in concomitanza con un aminoglicosidico, gli antibiotici non devono essere miscelati all'interno della siringa, del contenitore del liquido endovenoso o del set di infusione a causa della perdita di attività dell'aminoglicosidico in tali condizioni.

Le soluzioni di AMOXICILLINA SODICA K24 PHARMACEUTICALS non devono essere miscelate con infusioni contenenti destrano o bicarbonato.

6.3 Periodo di validità

Polvere in flaconcini: 2 anni

Flaconcini ricostituiti (per iniezione endovenosa o prima della diluizione per l'infusione): vedere paragrafo 6.6.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.
Conservare a temperatura inferiore a 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere per soluzione iniettabile o infusione da 500 mg

AMOXICILLINA SODICA K24 PHARMACEUTICALS 500 mg polvere per soluzione iniettabile o infusione è confezionato in un flaconcino di vetro incolore tipo III, con tappo in gomma butilica e capsula in alluminio. Confezioni da 50 e 100 flaconcini

Polvere per soluzione iniettabile o infusione da 1 g

AMOXICILLINA SODICA K24 PHARMACEUTICALS 1 g polvere per soluzione iniettabile o infusione è confezionato in un flaconcino di vetro incolore tipo III, con tappo in gomma butilica e capsula in alluminio. Confezioni da 50 e 100 flaconcini

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Somministrazione endovenosa

Flaconcino	Diluyente (ml)
500 mg	10
1 g	20

Il normale diluyente è acqua per preparazioni iniettabili.

Durante la ricostituzione può accadere che la soluzione assuma una transitoria colorazione rosata. Normalmente, le soluzioni ricostituite sono incolori o di colore paglierino chiaro. Tutte le soluzioni devono essere agitate vigorosamente prima dell'iniezione.

Polvere per soluzione iniettabile o infusione da 500 mg

Preparazione delle infusioni endovenose e stabilità: aggiungere immediatamente la soluzione ricostituita di 500 mg (preparata seguendo le istruzioni di cui sopra – i volumi indicati sono quelli minimi) a 50 ml di liquido per infusione.

Polvere per soluzione iniettabile o infusione da 1 g

Preparazione delle infusioni endovenose e stabilità: aggiungere immediatamente la soluzione ricostituita di 1 g (preparata seguendo le istruzioni di cui sopra – i volumi indicati sono quelli minimi) a 100 ml di liquido per infusione (ad es. utilizzando una mini-sacca o una buretta in linea).

Amoxicillina per via endovenosa può essere somministrata con una serie di liquidi endovenosi diversi.

Soluzione endovenosa
Acqua per preparazioni iniettabili
NaCl
Ringer NaCl
Sodio lattato
Ringer sodio lattato
Destrosio
NaCl-destrosio

Amoxicillina è meno stabile nelle infusioni contenenti carboidrati. Le soluzioni ricostituite di amoxicillina possono essere iniettate mediante fleboclisi nell'arco di 0,5-1 ora.

Somministrazione intramuscolare

Flaconcino	Diluyente
500 mg	2,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili o 5,1 ml di soluzione di alcol benzilico

1 g	2,5 ml di soluzione di lidocaina cloridrato
-----	---

Tutte le soluzioni devono essere agitate vigorosamente prima dell'iniezione e somministrate entro 30 minuti dalla ricostituzione.

La soluzione antibiotica eventualmente rimasta deve essere eliminata.

Solo per uso singolo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

K24 Pharmaceuticals S.r.l. – Via Generale Orsini, 46 – 80132 Napoli

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

AMOXICILLINA SODICA K24 PHARMACEUTICALS 500 mg polvere per soluzione iniettabile o infusione – 50 flaconcini: AIC n. 033452057

AMOXICILLINA SODICA K24 PHARMACEUTICALS 500 mg polvere per soluzione iniettabile o infusione – 100 flaconcini: AIC n. 033452069

AMOXICILLINA SODICA K24 PHARMACEUTICALS 1 g polvere per soluzione iniettabile o infusione – 50 flaconcini: AIC n. 033452083

AMOXICILLINA SODICA K24 PHARMACEUTICALS 1 g polvere per soluzione iniettabile o infusione – 100 flaconcini: AIC n. 033452095

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2000/Novembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO