

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene amoxicillina triidrato equivalente a 875 mg di amoxicillina con potassio clavulanato equivalente a 125 mg di acido clavulanico

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo 875 mg/125 mg compresse sono compresse bianche a forma di capsula e rivestite con film con una "A" scritta su un lato e una linea di frattura tra "6" e "5" sull'altro.

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

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni in adulti e bambini (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1):

- Sinusiti batteriche acute (adeguatamente diagnosticate).
- Otiti medie acute.
- Esacerbazioni acute di bronchiti croniche (adeguatamente diagnosticate).
- Polmonite comunitaria.
- Cistiti.
- Pielonefriti.
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli in particolare celluliti, morsi di animali, gravi ascessi dentali con diffusione al tessuto cellulare circostante.
- Infezioni delle ossa e delle articolazioni, in particolare osteomieliti.

Si devono prendere in considerazione le linee guida ufficiali per l'utilizzo appropriato degli antibiotici.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Le dosi sono espresse in termini di contenuto amoxicillina/acido clavulanico con l'eccezione delle dosi stabilite in termini di singolo componente.

La dose di Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo che viene scelta per il trattamento della singola infezione deve tenere conto:

- degli agenti patogeni attesi e della loro sensibilità agli agenti antibatterici (vedere paragrafo 4.4);
- della gravità e del sito dell'infezione;
- dell'età, del peso e della funzionalità renale del paziente come riportato di seguito.

Deve essere presa in considerazione la necessità di utilizzare preparazioni alternative di amoxicillina/acido clavulanico (ad es. quelle che forniscono dosi di amoxicillina e/o diverse percentuali di rapporto tra amoxicillina e acido clavulanico) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Per adulti e bambini con peso  $\geq 40$  kg, questa formulazione di Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo fornisce una dose giornaliera totale di 1750 mg di amoxicillina/250 mg di acido clavulanico, con due somministrazioni giornaliere e 2625 mg di amoxicillina/375 mg di acido clavulanico con 3 somministrazioni giornaliere quando il medicinale viene somministrato secondo le raccomandazioni che seguono. Per i bambini con peso  $< 40$  kg, questa formulazione di Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo fornisce una dose giornaliera massima di 1000-2800 mg di amoxicillina/143-400 mg di acido clavulanico, quando il medicinale viene somministrato secondo le raccomandazioni che seguono. Se si considera che è necessaria una dose giornaliera più elevata di amoxicillina, si raccomanda di scegliere un'altra preparazione di Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo per evitare la somministrazione di dosi giornaliere elevate e non necessarie di acido clavulanico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La durata della terapia deve essere determinata sulla base della risposta del paziente. Alcune infezioni (ad es. osteomielite) richiedono periodi di trattamento più lunghi. Il trattamento non deve superare i 14 giorni senza una revisione delle condizioni del paziente (vedere paragrafo 4.4 riguardo 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 superiore – (in particolare per infezioni quali otite media, sinusite, infezione 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 compresse, sospensioni o bustine pediatriche di amoxicillina/acido clavulanico.

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 (quali otite media, sinusite e infezione delle basse vie respiratorie) possono essere presi in considerazione fino a 70 mg/10 mg/kg/die somministrati in due dosi separate.

In considerazione del fatto che le compresse non possono essere divise, i bambini di peso inferiore a 25 kg non devono essere trattati con amoxicillina/acido clavulanico compresse.

La tabella riportata di seguito presenta la dose ricevuta (mg/kg peso corporeo) nei bambini di peso compreso tra 25 kg e 40 kg a seguito di una somministrazione singola di una compressa da 875 mg/125 mg.

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

I bambini di peso inferiore a 25 kg devono preferibilmente essere trattati con sospensioni o bustine pediatriche di amoxicillina/acido clavulanico.

Non sono disponibili dati clinici su dosi superiori a 45 mg/6,4 mg/kg al giorno di formulazioni di amoxicillina/acido clavulanico con rapporto 7:1, in bambini al di sotto dei 2 anni.

Non ci sono dati clinici su formulazioni di amoxicillina/acido clavulanico con rapporto 7:1 in bambini al di sotto dei 2 mesi. Pertanto, non ci sono dosi raccomandate per questa popolazione.

#### Anziani

L'aggiustamento di dose non è ritenuto necessario.

#### Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti di dose nei pazienti con clearance della creatinina (CrCl) superiore a 30 ml/min.

Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, non è raccomandato l'uso di preparazioni di amoxicillina/acido clavulanico con rapporto tra amoxicillina e acido clavulanico di 7:1, poiché non sono disponibili raccomandazioni per gli aggiustamenti di dose.

#### Compromissione epatica

Dosare con cautela e monitorare la funzionalità epatica ad intervalli regolari (vedere sezioni 4.3 e 4.4).

#### Modo di somministrazione

Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo è per uso orale.

Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo deve essere somministrato con un pasto per minimizzare la potenziale intolleranza gastrointestinale.

La terapia può essere iniziata per via parenterale in base all'RCP della formulazione per somministrazione endovenosa e continuata con una preparazione orale.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi, a una qualsiasi penicillina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Anamnesi di reazione grave di immediata ipersensibilità (ad es. anafilassi) ad altri agenti betalattamici (ad es. cefalosporina, carbapenem o monobactam).
- Anamnesi di itterizia/compromissione epatica dovuta a amoxicillina/acido clavulanico (vedere paragrafo 4.8).

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

Prima di iniziare la terapia con amoxicillina/acido clavulanico, devono essere eseguite indagini accurate su precedenti reazioni di ipersensibilità alle penicilline, alle cefalosporine o ad altri agenti betalattamici (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

In pazienti in terapia con penicilline sono state segnalate reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali (incluse reazioni anafilattoidi e reazioni avverse cutanee severe). Le reazioni di ipersensibilità possono anche evolvere nella sindrome di Kounis, una grave reazione allergica che può provocare infarto del miocardio (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni avvengono con maggiore probabilità in soggetti con un'anamnesi di ipersensibilità alle penicilline e in soggetti atopici. Se si verificano reazioni allergiche, la terapia con amoxicillina/acido clavulanico deve essere interrotta e deve essere istituita una appropriata terapia alternativa.

La sindrome enterocolitica indotta da farmaco (DIES) è stata segnalata principalmente in bambini che assumevano amoxicillina/clavulanato (vedere paragrafo 4.8). La DIES è una reazione allergica con il sintomo principale di vomito prolungato (1-4 ore dopo somministrazione) in assenza di sintomi allergici cutanei o respiratori. Ulteriori sintomi potrebbero comprendere dolore addominale, diarrea, ipotensione o leucocitosi con neutrofilia. Si sono verificati casi severi, inclusa la progressione allo shock.

Nel caso in cui sia dimostrato che un'infezione è dovuta a organismi sensibili all'amoxicillina, allora si deve considerare la possibilità di passare da amoxicillina/acido clavulanico ad amoxicillina secondo la linea guida ufficiale.

Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo è sconsigliato qualora esista un rischio elevato che i sospetti agenti patogeni abbiano ridotta sensibilità o resistenza agli agenti beta-lattamici non mediata da beta-lattamasi sensibile all'inibizione dell'acido clavulanico. Questo medicinale non deve essere usato per il trattamento di *S. pneumoniae* resistente alla penicillina.

In pazienti con funzionalità renale compromessa o trattati con dosi elevate possono verificarsi convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

Amoxicillina/Acido Clavulanico deve essere evitato in casi di sospetta mononucleosi infettiva, poiché la comparsa di un rash morbilliforme è stata associata a questa condizione in seguito all'uso di amoxicillina.

L'uso contemporaneo di allopurinolo durante il trattamento con amoxicillina può aumentare la probabilità di reazioni allergiche della pelle.

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

La comparsa di un eritema generalizzato febbrile associato a pustole all'inizio del trattamento può essere un sintomo di pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) (vedere paragrafo 4.8). Questa reazione richiede l'interruzione di Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo ed è controindicata qualsiasi successiva somministrazione di amoxicillina.

Amoxicillina/Acido Clavulanico deve essere usato con cautela in pazienti con insufficienza epatica comprovata (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.8).

Eventi epatici sono stati riportati principalmente in pazienti di sesso maschile e in pazienti anziani e possono essere associati al trattamento prolungato. Questi eventi sono stati raramente riportati nei bambini. In tutte le popolazioni, segni e sintomi si verificano di solito durante o subito dopo il trattamento ma in alcuni casi possono non essere evidenti fino a diverse settimane dopo la fine del trattamento e sono solitamente 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 grave malattia preesistente o che assumevano medicinali concomitanti con potenziali effetti epatici (vedere paragrafo 4.8).

Con quasi tutti gli agenti antibatterici, inclusa amoxicillina, è stata riportata colite da antibiotici, la cui gravità può variare da lieve a pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è importante tenere in considerazione questa diagnosi in pazienti che presentano diarrea durante o successivamente alla somministrazione di qualsiasi antibiotico. In caso d'insorgenza di colite da antibiotici, Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo deve essere interrotto immediatamente, si deve consultare il medico e deve essere iniziata una adeguata terapia. In questa situazione i medicinali antiperistaltici sono controindicati.

Durante la terapia prolungata si consiglia una valutazione periodica della funzionalità sistemica degli organi, inclusa la funzionalità renale, epatica e ematopoietica.

In pazienti che assumono amoxicillina/acido clavulanico è stato riportato raramente prolungamento del tempo di protrombina. Quando vengono prescritti contemporaneamente degli anticoagulanti, deve essere eseguito un monitoraggio adeguato. Possono essere necessari aggiustamenti di dose degli anticoagulanti orali per mantenere il livello desiderato di anticoagulazione (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

In pazienti con insufficienza renale, la dose deve essere aggiustata in accordo al grado di compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con ridotta produzione di urina, molto raramente è stata osservata cristalluria (incluso danno renale acuto), principalmente con terapia parenterale. Durante la somministrazione di dosi elevate di amoxicillina, è consigliabile mantenere un'adeguata somministrazione di fluidi e adeguata produzione di urina per ridurre la possibilità di cristalluria dovuta ad amoxicillina. Nei pazienti con catetere vescicale, deve essere mantenuto un adeguato controllo della pervietà (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

Durante il trattamento con amoxicillina, devono essere usati metodi enzimatici della glucosio ossidasi quando si eseguono test per la presenza di glucosio nelle urine poiché con metodi non enzimatici possono verificarsi falsi positivi.

La presenza di acido clavulanico in Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo può causare un legame non specifico di IgG e albumina alle membrane dei globuli rossi che portano a falsi positivi nel test di Coombs.

Sono stati riportati casi di risultati positivi con l'uso di test Platelia *Aspergillus* EIA della Bio-Rad Laboratoires in pazienti trattati con amoxicillina/acido clavulanico, successivamente trovati privi di infezione da *Aspergillus*. Sono state riportate reazioni crociate di polisaccaridi non-*Aspergillus* e polifuranosi con il test Platelia *Aspergillus* EIA della Bio-Rad Laboratoires. Pertanto i risultati positivi in pazienti che ricevono amoxicillina/acido clavulanico devono essere interpretati con cautela e confermati da altri metodi diagnostici.

#### **Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

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

#### Anticoagulanti orali

Gli anticoagulanti orali e gli antibiotici a base di penicillina sono stati ampiamente usati nella pratica medica senza che siano stati riportati casi di interazione. Tuttavia, in letteratura sono riportati casi di incremento del rapporto internazionale normalizzato in pazienti mantenuti con acenocumarolo o warfarin a cui era stato prescritta una terapia di amoxicillina. Se è necessaria la somministrazione simultanea, deve essere attentamente monitorato il tempo di protrombina o il rapporto internazionale normalizzato quando si aggiunge o si sospende l'amoxicillina. Inoltre, possono essere necessari aggiustamenti di dose degli anticoagulanti orali (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### Metotrexato

Le penicilline possono ridurre l'escrezione del metotrexato causando un potenziale aumento della tossicità.

#### Probenecid

Non è raccomandato l'uso concomitante di probenecid. Probenecid diminuisce la secrezione tubulare renale di amoxicillina. L'uso concomitante di probenecid può causare l'aumento e il prolungamento nel tempo dei livelli plasmatici di amoxicillina ma non di acido clavulanico.

#### Micofenolato mofetile

Nei pazienti trattati con micofenolato mofetile, in seguito all'inizio della terapia con amoxicillina orale più acido clavulanico sono state riferite riduzioni delle concentrazioni pre-dose del metabolita attivo acido micofenolico (MPA) di circa il 50%. La modifica del livello pre-dose può non rappresentare accuratamente le modifiche dell'esposizione complessiva all'MPA. Pertanto, una variazione della dose di micofenolato mofetile non deve essere normalmente necessaria in assenza di segni clinici di disfunzione del trapianto. Tuttavia, deve essere effettuato uno stretto monitoraggio clinico durante l'associazione e subito dopo il trattamento antibiotico.

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

## Gravidanza

Studi condotti negli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quel che riguarda la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Dati limitati sull'uso nell'uomo di amoxicillina/acido clavulanico durante la gravidanza non indicano un aumento del rischio di malformazioni congenite. In uno studio singolo su donne con rottura prematura pretermine delle membrane fetali è stato osservato che il trattamento profilattico con amoxicillina/acido clavulanico può essere associato ad un aumentato rischio di enterocolite necrotizzante nel neonato. Si deve evitare l'uso in gravidanza, a meno che non sia ritenuto essenziale dal medico.

## Allattamento

Entrambe le sostanze vengono escrete nel latte materno (nulla è noto sugli effetti dell'acido clavulanico sui neonati che vengono allattati). Di conseguenza, nei neonati allattati sono possibili diarrea e infezioni da fungo delle membrane mucose. L'allattamento al seno deve essere pertanto interrotto. Deve essere presa in considerazione la possibilità di sensibilizzazione. Amoxicillina/acido clavulanico deve essere usato durante l'allattamento solo dopo valutazione del rapporto rischio/beneficio da parte del medico curante.

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

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

## **4.8 Effetti indesiderati**

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

Di seguito vengono elencate le reazioni avverse derivanti dagli studi clinici e dalla sorveglianza post-commercializzazione di amoxicillina/acido clavulanico, secondo la classificazione MedDRa per Sistemi, Organi e Classi.

Per classificare la frequenza degli effetti indesiderati è stata utilizzata la seguente convenzione:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

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

Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

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

<b><u>Infezioni e infestazioni</u></b>	
Candidosi mucocutanea	Comune
Crescita eccessiva di organismi non sensibili	Non nota
<b><u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u></b>	
Leucopenia reversibile (inclusa 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><u>Disturbi del sistema immunitario<sup>10</sup></u></b>	
Edema angioneurotico	Non nota
Anafilassi	Non nota
Sindrome simil-malattia da siero	Non nota
Vasculite da ipersensibilità	Non nota
<b><u>Patologie del sistema nervoso</u></b>	
Capogiri	Non comune
Cefalea	Non comune

Iperattività reversibile	Non nota
Convulsioni <sup>2</sup>	Non nota
Meningite asettica	Non nota
<b>Patologie cardiache</b>	
Sindrome di Kounis	Non nota
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Diarrea	Molto comune
Nausea <sup>3</sup>	Comune
Vomito	Comune
Indigestione	Non comune
Colite da antibiotici <sup>4</sup>	Non nota
Lingua nera pelosa	Non nota
Sindrome enterocolitica indotta da farmaco	Non nota
Pancreatite acuta	Non nota
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Aumento delle AST e/o ALT <sup>5</sup>	Non comune
Epatite <sup>6</sup>	Non nota
Ittero colestatico <sup>6</sup>	Non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo<sup>7</sup></b>	
Rash	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 esantematica acuta generalizzata (AGEP) <sup>9</sup>	Non nota
Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)	Non nota
Malattia da IgA lineari	Non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Nefrite interstiziale	Non nota
Cristalluria (compreso danno renale acuto) <sup>8</sup>	Non nota
<sup>1</sup> Vedere paragrafo 4.4. <sup>2</sup> Vedere paragrafo 4.4. <sup>3</sup> La nausea è più spesso associata ad elevate dosi orali. Se le reazioni gastrointestinali sono evidenti, possono essere ridotte assumendo amoxicillina/acido clavulanico con un pasto. <sup>4</sup> Inclusa colite pseudomembranosa e colite emorragica (vedere paragrafo 4.4). <sup>5</sup> Un moderato aumento delle AST e/o ALT è stato osservato in pazienti trattati con antibiotici betalattamici, ma il significato di questi risultati non è noto. <sup>6</sup> Questi eventi sono stati osservati con altre penicilline e cefalosporine (vedere paragrafo 4.4). <sup>7</sup> Se si verifica una qualsiasi reazione di dermatite da ipersensibilità, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4). <sup>8</sup> Vedere paragrafo 4.9. <sup>9</sup> Vedere paragrafo 4.4. <sup>10</sup> Vedere paragrafi 4.3 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi e segni di sovradosaggio

Possono essere osservati sintomi gastrointestinali e disturbi dell'equilibrio idro-elettrolitico. È stata osservata cristalluria da amoxicillina, che in alcuni casi ha portato a insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti con funzione renale compromessa o che assumono dosi elevate possono verificarsi convulsioni.

È stato riportato che l'amoxicillina può precipitare nei cateteri vescicali, principalmente dopo somministrazione endovenosa di dosi elevate. Si deve pertanto mantenere un regolare controllo della pervietà (vedere paragrafo 4.4).

### Trattamento dell'intossicazione

I sintomi gastrointestinali possono essere trattati sintomaticamente, facendo attenzione al ripristino dell'equilibrio idro-elettrolitico.

Amoxicillina/Acido Clavulanico può essere rimosso dal circolo mediante emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Associazione di penicilline, inclusi inibitori della betalattamasi, codice ATC: J01CR 02.

#### Meccanismo di azione

Amoxicillina è una penicillina semisintetica (antibiotico beta-lattamico) che inibisce uno o più enzimi (spesso definiti proteine leganti le penicilline - PBPs) della via di biosintesi del peptidoglicano batterico, un componente strutturale integrale della parete cellulare dei batteri. L'inibizione della sintesi del peptidoglicano porta a un indebolimento della parete cellulare, solitamente seguito da lisi e morte cellulare.

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

L'acido clavulanico è un agente beta-lattamico strutturalmente correlato alle penicilline, che inattiva alcuni enzimi della beta-lattamasi, prevenendo così l'inattivazione dell'amoxicillina. L'acido clavulanico da solo non esercita un effetto antibatterico clinicamente utile.

#### Relazione farmacodinamica/farmacocinetica

Il tempo al di sopra della concentrazione inibitoria minima ( $T > MIC$ ) è considerato il principale determinante dell'efficacia di amoxicillina.

#### Meccanismo di resistenza

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

- Inattivazione ad opera di beta-lattamasi batteriche che non sono inibite dall'acido clavulanico, incluse le classi B, C e D.
- Alterazione delle PBPs, che riduce l'affinità dell'agente antibatterico al target.

Impermeabilità dei batteri o meccanismi della pompa di efflusso possono causare o contribuire alla insorgenza di resistenza batterica, in particolare nei batteri Gram-negativi.

#### Breakpoints

I MIC breakpoints per amoxicillina/acido clavulanico sono quelli della Commissione Europea sui test per la sensibilità antimicrobica (EUCAST).

Organismo	Breakpoints 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
<i>Coagulase-negative staphylococci</i> <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
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
<i>Anaerobi Gram-negativi</i> <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
<i>Anaerobi Gram-positivi</i> <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Breakpoint associati a non-specie <sup>1</sup>	≤ 2	4-8	> 8

<sup>1</sup> I valori riportati si riferiscono alle concentrazioni di amoxicillina. Per i test di sensibilità, la concentrazione dell'acido clavulanico viene fissata a 2 mg/l.  
<sup>2</sup> I valori riportati si riferiscono alle concentrazioni di oxacillina.  
<sup>3</sup> I valori dei breakpoints in tabella sono basati sui breakpoints di ampicillina.  
<sup>4</sup> I breakpoints di resistenza R>8 mg/l assicurano che tutti gli isolati con meccanismi di resistenza siano riportati come resistenti.  
<sup>5</sup> I valori di breakpoint in tabella sono basati sui breakpoints di benzilpenicillina.

La prevalenza di resistenza può variare geograficamente e nel tempo per una data specie, pertanto si consiglia di raccogliere informazioni locali, in particolare in caso di trattamento di gravi infezioni. Se necessario, si deve richiedere il parere di un esperto quando l'incidenza locale della resistenza è tale da mettere in dubbio l'utilità dell'agente almeno in alcuni tipi di infezione.

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

<p>Microrganismi aerobi Gram-negativi</p> <p><i>Acinetobacter</i> spp.</p> <p><i>Citrobacter freundii</i></p> <p><i>Enterobacter</i> spp.</p> <p><i>Legionella pneumophila</i></p> <p><i>Morganella morganii</i></p> <p><i>Providencia</i> spp.</p> <p><i>Pseudomonas</i> spp.</p> <p><i>Serratia</i> spp.</p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p>Altri microrganismi</p> <p><i>Chlamydophila pneumoniae</i></p> <p><i>Chlamydophila psittaci</i></p> <p><i>Coxiella burnetti</i></p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>§ Sensibilità intermedia naturale in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti.</p> <p>£ Tutti gli stafilococchi resistenti alla meticillina sono resistenti alla amoxicillina/acido clavulanico</p> <p><sup>1</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente alla penicillina non deve essere trattato con questa preparazione di amoxicillina/acido clavulanico (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).</p> <p><sup>2</sup> Ceppi con ridotta sensibilità sono stati riportati in alcuni paesi dell'UE con una frequenza maggiore al 10%.</p>

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Amoxicillina e acido clavulanico si dissociano completamente in soluzione acquosa a pH fisiologico. Entrambi i componenti sono rapidamente ben assorbiti per via orale. In seguito a somministrazione orale, amoxicillina e acido clavulanico sono biodisponibili per circa il 70%. I profili plasmatici di entrambi i componenti sono simili e il tempo per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica ( $T_{max}$ ) in ciascun caso è di circa un'ora.

Di seguito vengono presentati i risultati di farmacocinetica di uno studio in cui sono stati somministrati amoxicillina/acido clavulanico (compresse da 875 mg/125 mg due volte al giorno) a digiuno in gruppi di volontari sani.

Parametri farmacocinetici (meda ± SD)					
Sostanza(e) attiva(e) sommministrata(e)	Dose	$C_{max}$	$T_{max}^*$	AUC <sub>(0-24h)</sub>	T 1/2
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Amoxicillina					
AMX/AC 875 mg/125 mg	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ± 0,21
Acido clavulanico					
AMX/AC 875 mg/125 mg	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12
AMX-amoxicillina, AC-acido clavulanico					
* Mediana (intervallo)					

Le concentrazioni sieriche di amoxicillina e acido clavulanico ottenute con amoxicillina/acido clavulanico sono simili a quelle ottenute con somministrazione orale di dosi equivalenti di amoxicillina o acido clavulanico in monoterapia.

### Distribuzione

Circa il 25% dell'acido clavulanico plasmatico totale e il 18% dell'amoxicillina plasmatica totale è legata 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.

In seguito a somministrazione endovenosa, sia amoxicillina che acido clavulanico sono stati trovati nella cistifellea, nel tessuto addominale, nella pelle, nel grasso, nei tessuti muscolari, nel liquido sinoviale e peritoneale, nella bile e nel pus. Amoxicillina non si distribuisce adeguatamente nel liquido cerebrospinale.

Dagli studi su animali non è emersa evidenza di significativa ritenzione nei tessuti di cataboliti di ciascuno dei due componenti. Amoxicillina, come gran parte delle penicilline, può essere rilevata nel latte materno. Nel latte materno possono essere rilevate anche quantità residue di acido clavulanico (vedere paragrafo 4.6).

È stato dimostrato che sia amoxicillina che acido clavulanico attraversano la barriera placentare (vedere paragrafo 4.6).

#### Biotrasformazione

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

#### Eliminazione

La principale via di eliminazione dell'amoxicillina è attraverso i reni, mentre per l'acido clavulanico è attraverso meccanismi renali e non.

Amoxicillina/acido clavulanico ha un'emivita media di eliminazione di circa un'ora e una clearance totale media di circa 25 l/h in soggetti sani. Circa il 60-70% dell'amoxicillina e circa 40-65% dell'acido clavulanico vengono escreti immutati nelle urine durante le prime 6 ore dopo la somministrazione di singole compresse da 250 mg/125 mg o 500 mg /125 mg. Diversi studi hanno registrato un'escrezione urinaria del 50-85% per amoxicillina e 27-60% per l'acido clavulanico nell'arco di 24 ore. Nel caso dell'acido clavulanico, la maggiore quantità di farmaco viene escreta durante le 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 paragrafo 4.5).

#### Età

L'emivita di eliminazione dell'amoxicillina è simile per i bambini di età intorno ai 3 mesi fino ai 2 anni e per bambini più grandi e per gli adulti. Per i bambini molto piccoli (inclusi i neonati pretermine) nelle prime settimane di vita l'intervallo di somministrazione non deve essere superiore a due somministrazioni al giorno, a causa dell'immaturo sviluppo della via di eliminazione renale. Poiché i pazienti anziani hanno maggiori probabilità di avere una diminuita funzionalità renale, si deve prestare attenzione nella scelta della dose e può essere utile monitorare la funzionalità renale.

#### Sesso di appartenenza

In seguito a somministrazione orale di amoxicillina/acido clavulanico a soggetti sani di entrambi i sessi, il sesso di appartenenza non ha avuto un impatto significativo sulla farmacocinetica sia di amoxicillina che dell'acido clavulanico.

#### Insufficienza 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 l'acido clavulanico, poiché maggiori quantità di amoxicillina vengono escrete per via renale. Pertanto le dosi in caso di insufficienza renale devono evitare eccessivo accumulo di amoxicillina mantenendo allo stesso tempo adeguati livelli di acido clavulanico (vedere paragrafo 4.2).

#### Insufficienza epatica

Il dosaggio in pazienti con insufficienza epatica deve essere scelto con 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 sicurezza farmacologica, genotossicità e tossicità riproduttiva.

Gli studi di tossicità a dosi ripetute eseguiti sui cani con amoxicillina/acido clavulanico dimostrano irritazione gastrica, vomito e alterazione del colore della lingua.

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con amoxicillina/acido clavulanico o suoi componenti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

Cellulosa microcristallina (E460)

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato (E470b)

Sodio amido glicolato (tipo A)

*Rivestimento:*

Ipromellosa (E464)

Macrogol 400

Ossido di titanio (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

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

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

Le compresse sono confezionate in blister alluminio/alluminio (poliammide/alluminio/PVC - foglio di alluminio) contenuti in un astuccio di cartone.

Le compresse di Amoxicillina e Acido clavulanico Aurobindo sono disponibili in confezioni in blister da 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 24, 25, 30, 35, 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 e la manipolazione**

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

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

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.

Via S. Giuseppe 102  
21047 Saronno (VA)  
Italia

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

875 mg/125 mg compresse rivestite con film 4 compresse in blister ALU/ALU	AIC n. 039545013
875 mg/125 mg compresse rivestite con film 5 compresse in blister ALU/ALU	AIC n. 039545025
875 mg/125 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister ALU/ALU	AIC n. 039545037
875 mg/125 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister ALU/ALU	AIC n. 039545049
875 mg/125 mg compresse rivestite con film 8 compresse in blister ALU/ALU	AIC n. 039545052
875 mg/125 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister ALU/ALU	AIC n. 039545064
875 mg/125 mg compresse rivestite con film 12 compresse in blister ALU/ALU	AIC n. 039545076
875 mg/125 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister ALU/ALU	AIC n. 039545088
875 mg/125 mg compresse rivestite con film 15 compresse in blister ALU/ALU	AIC n. 039545090
875 mg/125 mg compresse rivestite con film 16 compresse in blister ALU/ALU	AIC n. 039545102
875 mg/125 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister ALU/ALU	AIC n. 039545114
875 mg/125 mg compresse rivestite con film 21 compresse in blister ALU/ALU	AIC n. 039545126
875 mg/125 mg compresse rivestite con film 24 compresse in blister ALU/ALU	AIC n. 039545203
875 mg/125 mg compresse rivestite con film 25 compresse in blister ALU/ALU	AIC n. 039545138
875 mg/125 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister ALU/ALU	AIC n. 039545140
875 mg/125 mg compresse rivestite con film 35 compresse in blister ALU/ALU	AIC n. 039545153
875 mg/125 mg compresse rivestite con film 40 compresse in blister ALU/ALU	AIC n. 039545165
875 mg/125 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister ALU/ALU	AIC n. 039545177
875 mg/125 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister ALU/ALU	AIC n. 039545189
875 mg/125 mg compresse rivestite con film 500 compresse in blister ALU/ALU	AIC n. 039545191

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

Data della prima autorizzazione: 29/03/2010

Data del rinnovo più recente: 04/04/2015

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

07/04/2022