

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amoxina 250mg/5ml granulato per sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### Granulato per sospensione orale da 250 mg/5 ml - Flaconi da 60 ml e 100 ml

Dopo la ricostituzione, 5 ml di sospensione orale contengono amoxicillina triidrato equivalente a 250 mg di amoxicillina (50 mg per ml).

#### Eccipiente con effetti noti

Contiene saccarosio

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per sospensione orale  
Granuli di colore bianco o quasi bianco.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni Terapeutiche

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

- Sinusite batterica acuta
- Otite media acuta
- Faringite e tonsillite streptococcica acuta
- Riacutizzazioni di bronchite cronica
- Polmonite acquisita in comunità
- Cistite acuta
- Batteriuria asintomatica in gravidanza
- Pielonefrite acuta
- Febbre tifoide e paratifoide
- Ascesso dentale con cellulite diffusa
- Infezioni di protesi articolare
- Eradicazione di *Helicobacter pylori*
- Malattia di Lyme

Amoxina è indicato anche per 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 Amoxina 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).

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

Indicazione*	Dose*
Sinusite batterica acuta	Da 250 mg a 500 mg ogni 8 ore oppure da 750 mg a 1 g ogni 12 ore
Batteriuria asintomatica in gravidanza	
Pielonefrite acuta	Per infezioni gravi, da 750 mg a 1 g ogni 8 ore
Ascesso dentale con cellulite diffusa	
Cistite acuta	La cistite acuta può essere trattata con 3 g due volte/die, per un giorno
Otite media acuta	500 mg ogni 8 ore, da 750 mg a 1 g ogni 12 ore
Faringite e tonsillite streptococcica acuta	Per infezioni gravi, da 750 mg a 1 g ogni 8 ore per 10 giorni
Riacutizzazioni di bronchite cronica	
Polmonite acquisita in comunità	Da 500 mg a 1 g ogni 8 ore
Febbre tifoide e paratifoide	Da 500 mg a 2 g ogni 8 ore
Infezioni di protesi articolare	Da 500 mg a 1 g ogni 8 ore
Profilassi dell'endocardite	2 g per via orale, in dose singola 30-60 minuti prima della procedura
Eradicazione di <i>Helicobacter pylori</i>	Da 750 mg a 1 g due volte/die in associazione con un inibitore di pompa protonica (ad es. omeprazolo, lansoprazolo) e un altro antibiotico (ad es. claritromicina, metronidazolo) per 7 giorni
Malattia di Lyme (vedere paragrafo 4.4)	Stadio precoce: da 500 mg a 1 g ogni 8 ore fino a un massimo di 4 g/die in dosi separate per 14 giorni (da 10 a 21 giorni)  Stadio tardivo (interessamento sistemico): da 500 mg a 2 g ogni 8 ore fino a un massimo di 6 g/die in dosi separate per 10-30 giorni

\* Tenere in considerazione le linee guida terapeutiche ufficiali per ciascuna indicazione

#### Bambini <40 kg

I bambini possono essere trattati con Amoxina in granulato per sospensione orale o in compresse dispersibili.

Amoxina granulato per sospensione orale è raccomandato per i bambini di età inferiore a sei mesi.

Ai bambini con un peso pari o superiore a 40 kg deve essere prescritta la stessa posologia usata per gli adulti.

#### Dosi raccomandate:

Indicazione <sup>+</sup>	Dose <sup>+</sup>
Sinusite batterica acuta	Da 20 a 90 mg/kg/die in dosi separate*
Otite media acuta	
Polmonite acquisita in comunità	
Cistite acuta	
Pielonefrite acuta	

Ascesso dentale con cellulite diffusa	
Faringite e tonsillite streptococcica acuta	Da 40 a 90 mg/kg/die in dosi separate*
Febbre tifoide e paratifoide	100 mg/kg/die in tre dosi separate
Profilassi dell'endocardite	50 mg/kg per via orale, in dose singola 30-60 minuti prima della procedura
Malattia di Lyme (vedere paragrafo 4.4)	Stadio precoce: da 25 a 50 mg/kg/die in tre dosi separate per 10-21 giorni Stadio tardivo (interessamento sistemico): 100 mg/kg/die in tre dosi separate per 10-30 giorni
+ Tenere in considerazione le linee guida terapeutiche ufficiali per ciascuna indicazione. * I regimi di duplice somministrazione giornaliera devono essere presi in considerazione soltanto quando la dose rientra nel range superiore.	

### Anziani

Non si ritiene necessario un aggiustamento della dose.

### Danno renale

VFG (ml/min)	Adulti e bambini $\geq 40$ kg	Bambini $< 40$ kg <sup>#</sup>
<b>maggiore di 30</b>	nessun aggiustamento necessario	nessun aggiustamento necessario
<b>da 10 a 30</b>	massimo 500 mg due volte/die	15 mg/kg somministrati due volte/die (massimo 500 mg due volte/die)
<b>inferiore a 10</b>	massimo 500 mg/die	15 mg/kg somministrati in singola dose giornaliera (massimo 500 mg)
<sup>#</sup> Nella maggior parte dei casi è preferibile la terapia parenterale.		

### Nei pazienti emodializzati

Amoxicillina può essere rimossa dalla circolazione mediante emodialisi.

	Emodialisi
<b>Adulti e bambini <math>\geq 40</math> kg</b>	15 mg/kg/die somministrati in un'unica dose giornaliera. Prima dell'emodialisi occorre somministrare una dose aggiuntiva di 15 mg/kg. Per ripristinare i livelli di farmaco circolanti deve essere somministrata un'altra dose da 15 mg/kg dopo l'emodialisi.

### Nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale

Amoxicillina massimo 500 mg/die.

### Compromissione epatica

Somministrare con cautela e monitorare la funzionalità epatica a intervalli regolari (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

### Modo di somministrazione

Amoxina è per uso orale.

Il cibo non influisce sull'assorbimento di Amoxina.

La terapia può essere avviata per via parenterale secondo le raccomandazioni posologiche previste per la formulazione endovenosa e proseguita con un preparato orale.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### 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).

Reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali (anafilatoidi) sono state documentate in pazienti in trattamento con penicilline. 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 meningea) 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

Questo medicinale contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

## **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di 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)

<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Molto raro	Candidiasi mucocutanea
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
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).
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
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).
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto raro	Ipercinesia, capogiri e convulsioni (vedere paragrafo 4.4).
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
<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).  Lingua nera villosa  Alterazione superficiale del colore dei denti <sup>#</sup>
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Molto raro	Epatite e ittero colestatico. Moderato innalzamento dei valori di AST e/o ALT.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
<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 e pustolosi esantematica acuta generalizzata (vedere paragrafo 4.4).
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
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. <sup>#</sup> Nei bambini è stata riportata alterazione superficiale del colore dei denti. Una buona igiene orale può aiutare a prevenire l'alterazione del colore dei denti, generalmente eliminabile con lo spazzolamento.	

### **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 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).

### **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. PROPRIETA' 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 <sup>1</sup>	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Nota <sup>2</sup>	Nota <sup>2</sup>
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>3</sup>	4	8
<i>Streptococcus</i> gruppi A, B, C e G	Nota <sup>4</sup>	Nota <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Nota <sup>5</sup>	Nota <sup>5</sup>
Streptococchi del gruppo <i>viridans</i>	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 <sup>6</sup>	2 <sup>6</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Nota <sup>7</sup>	Nota <sup>7</sup>
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Anaerobi Gram-positivi eccetto <i>Clostridium difficile</i> <sup>8</sup>	4	8
Anaerobi Gram-negativi <sup>8</sup>	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 <sup>9</sup>	0,125 <sup>9</sup>
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Breakpoint non correlati alla specie <sup>10</sup>	2	8

<sup>1</sup>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.

<sup>2</sup>La 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.

<sup>3</sup>La sensibilità ad amoxicillina può essere desunta sulla base della sensibilità ad ampicillina.

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

<sup>5</sup>I 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.

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

<sup>7</sup>I microrganismi produttori di beta-lattamasi devono essere classificati come resistenti.

<sup>8</sup>La sensibilità ad amoxicillina può essere desunta sulla base della sensibilità alla benzilpenicillina. <sup>9</sup>Breakpoint basati sui valori di cut-off epidemiologico (ECOFF), che distinguono gli isolati wild-type da quelli con ridotta sensibilità.

<sup>10</sup>I 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.

<b>Sensibilità <i>in vitro</i> dei microrganismi ad amoxicillina</b>
<b>Specie Comunemente Sensibili</b>
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> Streptococchi beta-emolitici (gruppi A, B, C e G) <i>Listeria monocytogenes</i>
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema</b>
<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> <sup>†</sup> <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.
Altro: <i>Borrelia burgdorferi</i>
<b>Microrganismi dotati di resistenza intrinseca<sup>†</sup></b>
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Enterococcus faecium</i> <sup>†</sup>
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.
<u>Anaerobi Gram-negativi:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (numerosi ceppi di <i>Bacteroides fragilis</i> sono resistenti).
Altri: <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp.

*Legionella* spp.

† Sensibilità intermedia naturale in assenza di un meccanismo di resistenza acquisita.

‡ Quasi tutti i batteri *S. aureus* sono resistenti ad amoxicillina in quanto produttori di penicillinasi. Inoltre, tutti i ceppi resistenti a meticillina sono resistenti ad amoxicillina.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Amoxicillina si dissocia completamente in soluzione acquosa a pH fisiologico. Viene rapidamente e ben assorbita con la somministrazione per via orale. In seguito a somministrazione orale ha una biodisponibilità del 70% circa. Il tempo alla concentrazione plasmatica massima ( $T_{max}$ ) è di circa 1 ora.

Di seguito vengono illustrati i risultati di farmacocinetica ottenuti in uno studio che prevedeva la somministrazione di amoxicillina alla dose di 250 mg tre volte al giorno a digiuno in gruppi di volontari sani.

$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{max}^*$ (h)	AUC <sub>(0-24h)</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	$T_{1/2}$ (h)
$3,3 \pm 1,12$	1,5 (1,0-2,0)	$26,7 \pm 4,56$	$1,36 \pm 0,56$
*Mediana (range)			

Nel range da 250 a 3000 mg la biodisponibilità è lineare in proporzione alla dose (misurata in termini di  $C_{max}$  e AUC). L'assorbimento non è influenzato dalla contemporanea assunzione di cibo. Per eliminare amoxicillina è possibile ricorrere all'emodialisi.

### 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).

È stato dimostrato che amoxicillina attraversa la barriera placentare (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).

### 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.

#### Sesso

A seguito della somministrazione orale di amoxicillina a maschi e femmine sani, il sesso non ha un impatto significativo sulla farmacocinetica di amoxicillina.

#### Danno renale

La clearance sierica totale di amoxicillina diminuisce in maniera proporzionale alla riduzione della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### 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**

#### **Flacone da 60 ml**

Carbossimetilcellulosa  
Saccarosio  
Ammonio glicirizzinato  
Banana liofilizzata  
Ananas liofilizzato  
Aroma panna

#### **Flacone da 100 ml**

Carbossimetilcellulosa  
Saccarosio  
Ammonio glicirizzinato  
Aroma Banana  
Aroma Albicocca

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3. Periodo di validità**

A confezione integro: 2 anni.

Sospensione ricostituita: 7 giorni

Sospensione ricostituita: conservare a temperatura tra +2 e +8°C (in frigorifero). Non congelare.

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

Conservare nella confezione originale

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

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

Amoxina 250 mg/5 ml granulato per sospensione orale è confezionato in flaconi di vetro giallo con un volume nominale di 60 ml o 100 ml chiusi con tappo in alluminio con rivestimento polimerico. Questi confezionamenti primari sono inseriti in una scatola con un bicchiere dosatore.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Verificare che il sigillo del tappo sia integro prima dell'uso.

Aggiungere uno scarso quantitativo d'acqua nel flacone, agitare bene e lasciare riposare qualche minuto. Quindi aggiungere altra acqua, fino a raggiungere il livello indicato sul flacone ed agitare nuovamente. Quando ricostituita, ogni ml di sospensione contiene 50 mg di amoxicillina.

Il prodotto va somministrato usando l'apposito bicchiere dosatore con segni di livello per 2,5 ml, 5 ml e 10 ml di sospensione, pari rispettivamente a 125 mg, 250 mg e 500 mg di amoxicillina.

Il flacone dovrà essere energicamente agitato prima di ogni somministrazione.

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**

AESCULAPIUS FARMACEUTICI S.r.l. - Via Cozzaglio, 24 - 25125 BRESCIA.

#### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

250mg/5ml Granulato per sospensione orale - Flacone 60 ml      A.I.C. n° 023966082

250mg/5ml Granulato per sospensione orale - Flacone 100 ml      A.I.C. n° 023966106

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

Data di rinnovo: Giugno 2010

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

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

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

Amoxina 1 g compresse dispersibili

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

Ogni compressa dispersibile contiene amoxicillina triidrato equivalente a 1 g di amoxicillina

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse dispersibili

Compresse oblunghe, bombate, di colore bianco-crema, con linea di incisione e con impresso "1 g".

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

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1. Indicazioni Terapeutiche**

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

- Sinusite batterica acuta
- Otite media acuta
- Faringite e tonsillite streptococcica acuta
- Riacutizzazioni di bronchite cronica

- Polmonite acquisita in comunità
- Cistite acuta
- Batteriuria asintomatica in gravidanza
- Pielonefrite acuta
- Febbre tifoide e paratifoide
- Ascesso dentale con cellulite diffusa
- Infezioni di protesi articolare
- Eradicazione di *Helicobacter pylori*
- Malattia di Lyme

Amoxina è indicato anche per 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 Amoxina 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).

Questa formulazione di Amoxina fornisce per singola dose 1000 mg di amoxicillina. Se si considera necessario modificare la singola dose di amoxicillina, si raccomanda di identificare un'altra formulazione idonea, quale Amoxina granulato per sospensione orale.

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

<b>Indicazione*</b>	<b>Dose*</b>
Sinusite batterica acuta	Da 250 mg a 500 mg ogni 8 ore oppure da 750 mg a 1 g ogni 12 ore
Batteriuria asintomatica in gravidanza	
Pielonefrite acuta	Per infezioni gravi, da 750 mg a 1 g ogni 8 ore
Ascesso dentale con cellulite diffusa	
Cistite acuta	La cistite acuta può essere trattata con 3 g due volte/die, per un giorno
Otite media acuta	500 mg ogni 8 ore, da 750 mg a 1 g ogni 12 ore
Faringite e tonsillite streptococcica acuta	Per infezioni gravi, da 750 mg a 1 g ogni 8 ore per 10 giorni
Riacutizzazioni di bronchite cronica	
Polmonite acquisita in comunità	Da 500 mg a 1 g ogni 8 ore
Febbre tifoide e paratifoide	Da 500 mg a 2 g ogni 8 ore
Infezioni di protesi articolare	Da 500 mg a 1 g ogni 8 ore
Profilassi dell'endocardite	2 g per via orale, in dose singola 30-60 minuti prima della procedura
Eradicazione di <i>Helicobacter pylori</i>	Da 750 mg a 1 g due volte/die in associazione con un inibitore di pompa protonica (ad es. omeprazolo, lansoprazolo) e un altro antibiotico (ad es. claritromicina, metronidazolo) per 7 giorni

Malattia di Lyme (vedere paragrafo 4.4)	Stadio precoce: da 500 mg a 1 g ogni 8 ore fino a un massimo di 4 g/die in dosi separate per 14 giorni (da 10 a 21 giorni)
	Stadio tardivo (interessamento sistemico): da 500 mg a 2 g ogni 8 ore fino a un massimo di 6 g/die in dosi separate per 10-30 giorni

\* Tenere in considerazione le linee guida terapeutiche ufficiali per ciascuna indicazione

### Bambini <40 kg

I bambini possono essere trattati con Amoxina in granulato per sospensione orale o in compresse dispersibili.

Amoxina granulato per sospensione orale è raccomandato per i bambini di età inferiore a sei mesi.

Ai bambini con un peso pari o superiore a 40 kg deve essere prescritta la stessa posologia usata per gli adulti.

#### Dosi raccomandate:

Indicazione <sup>+</sup>	Dose <sup>+</sup>
Sinusite batterica acuta	Da 20 a 90 mg/kg/die in dosi separate*
Otite media acuta	
Polmonite acquisita in comunità	
Cistite acuta	
Pielonefrite acuta	
Ascesso dentale con cellulite diffusa	
Faringite e tonsillite streptococcica acuta	Da 40 a 90 mg/kg/die in dosi separate*
Febbre tifoide e paratifoide	100 mg/kg/die in tre dosi separate
Profilassi dell'endocardite	50 mg/kg per via orale, in dose singola 30-60 minuti prima della procedura
Malattia di Lyme (vedere paragrafo 4.4)	Stadio precoce: da 25 a 50 mg/kg/die in tre dosi separate per 10-21 giorni Stadio tardivo (interessamento sistemico): 100 mg/kg/die in tre dosi separate per 10-30 giorni

<sup>+</sup> Tenere in considerazione le linee guida terapeutiche ufficiali per ciascuna indicazione.  
\* I regimi di duplice somministrazione giornaliera devono essere presi in considerazione soltanto quando la dose rientra nel range superiore.

### Anziani

Non si ritiene necessario un aggiustamento della dose.

### Danno renale

VFG (ml/min)	Adulti e bambini $\geq 40$ kg	Bambini <40 kg <sup>#</sup>
<b>maggiore di 30</b>	nessun aggiustamento necessario	nessun aggiustamento necessario
<b>da 10 a 30</b>	massimo 500 mg due volte/die	15 mg/kg somministrati due volte/die (massimo 500 mg due volte/die)
<b>inferiore a 10</b>	massimo 500 mg/die	15 mg/kg somministrati in singola dose giornaliera (massimo 500 mg)

<sup>#</sup> Nella maggior parte dei casi è preferibile la terapia parenterale

#### Nei pazienti emodializzati

Amoxicillina può essere rimossa dalla circolazione mediante emodialisi.

<b>Emodialisi</b>
-------------------

<b>Adulti e bambini <math>\geq 40</math> kg</b>	15 mg/kg/die somministrati in un'unica dose giornaliera. Prima dell'emodialisi occorre somministrare una dose aggiuntiva di 15 mg/kg. Per ripristinare i livelli di farmaco circolanti deve essere somministrata un'altra dose da 15 mg/kg dopo l'emodialisi.
---	--

*Nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale*

Amoxicillina massimo 500 mg/die.

### **Compromissione epatica**

Somministrare con cautela e monitorare la funzionalità epatica a intervalli regolari (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

### **Modo di somministrazione**

Amoxina è per uso orale.

Il cibo non influisce sull'assorbimento di Amoxina.

La terapia può essere avviata per via parenterale secondo le raccomandazioni posologiche previste per la formulazione endovenosa e proseguita con un preparato orale.

Le compresse possono essere assunte con le seguenti modalità:

- deglutire con acqua. Per facilitarne la deglutizione, la compressa può essere divisa lungo la linea di incisione  
oppure
- Aggiungere la compressa a un bicchiere d'acqua e mescolare bene fino al completo scioglimento. Dopodiché, bere subito.

### **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).

Reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali (anafilattoidi) sono state documentate in pazienti in trattamento con penicilline. 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 meningea) 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.

## **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di 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)

<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Molto raro	Candidiasi mucocutanea
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
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).
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
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).
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto raro	Ipercinesia, capogiri e convulsioni (vedere paragrafo 4.4).
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
<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).  Lingua nera villosa  Alterazione superficiale del colore dei denti <sup>#</sup>
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Molto raro	Epatite e ittero colestatico. Moderato innalzamento dei valori di AST e/o ALT.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
<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 e pustolosi esantematica acuta generalizzata (vedere paragrafo 4.4).
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
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. <sup>#</sup> Nei bambini è stata riportata alterazione superficiale del colore dei denti. Una buona igiene orale può aiutare a prevenire l'alterazione del colore dei denti, generalmente eliminabile con lo spazzolamento.	

### 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 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).

#### 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. PROPRIETA' 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).

<b>Microrganismo</b>	<b>Breakpoint MIC (mg/L)</b>	
	<b>Sensibile <math>\leq</math></b>	<b>Resistente <math>&gt;</math></b>
Enterobacteriaceae	8 <sup>1</sup>	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Nota <sup>2</sup>	Nota <sup>2</sup>
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>3</sup>	4	8
<i>Streptococcus</i> gruppi A, B, C e G	Nota <sup>4</sup>	Nota <sup>4</sup>

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Nota <sup>5</sup>	Nota <sup>5</sup>
Streptococchi del gruppo <i>viridans</i>	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 <sup>6</sup>	2 <sup>6</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Nota <sup>7</sup>	Nota <sup>7</sup>
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Anaerobi Gram-positivi eccetto <i>Clostridium difficile</i> <sup>8</sup>	4	8
Anaerobi Gram-negativi <sup>8</sup>	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 <sup>9</sup>	0,125 <sup>9</sup>
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Breakpoint non correlati alla specie <sup>10</sup>	2	8

<sup>1</sup>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.

<sup>2</sup>La 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.

<sup>3</sup>La sensibilità ad amoxicillina può essere desunta sulla base della sensibilità ad ampicillina.

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

<sup>5</sup>I 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.

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

<sup>7</sup>I microrganismi produttori di beta-lattamasi devono essere classificati come resistenti.

<sup>8</sup>La sensibilità ad amoxicillina può essere desunta sulla base della sensibilità alla benzilpenicillina. <sup>9</sup>Breakpoint basati sui valori di cut-off epidemiologico (ECOFF), che distinguono gli isolati wild-type da quelli con ridotta sensibilità.

<sup>10</sup>I 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.

<b>Sensibilità <i>in vitro</i> dei microrganismi ad amoxicillina</b>
<b>Specie Comunemente Sensibili</b>
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> Streptococchi beta-emolitici (gruppi A, B, C e G) <i>Listeria monocytogenes</i>
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema</b>
<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> <sup>f</sup> <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.
Altro: <i>Borrelia burgdorferi</i>
<b>Microrganismi dotati di resistenza intrinseca<sup>†</sup></b>
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Enterococcus faecium</i> <sup>†</sup>
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.
<u>Anaerobi Gram-negativi:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (numerosi ceppi di <i>Bacteroides fragilis</i> sono resistenti).
<u>Altri:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
<sup>†</sup> Sensibilità intermedia naturale in assenza di un meccanismo di resistenza acquisita. <sup>‡</sup> 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.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Amoxicillina si dissocia completamente in soluzione acquosa a pH fisiologico. Viene rapidamente e ben assorbita con la somministrazione per via orale. In seguito a somministrazione orale ha una biodisponibilità del 70% circa. Il tempo alla concentrazione plasmatica massima ( $T_{max}$ ) è di circa 1 ora.

Di seguito vengono illustrati i risultati di farmacocinetica ottenuti in uno studio che prevedeva la somministrazione di amoxicillina alla dose di 250 mg tre volte al giorno a digiuno in gruppi di volontari sani.

$C_{max}$	$T_{max}$ *	AUC <sub>(0-24h)</sub>	$T_{1/2}$
( $\mu\text{g/ml}$ )	(h)	( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	(h)
3,3 ± 1,12	1,5 (1,0-2,0)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56
*Mediana (range)			

Nel range da 250 a 3000 mg la biodisponibilità è lineare in proporzione alla dose (misurata in termini di  $C_{max}$  e AUC). L'assorbimento non è influenzato dalla contemporanea assunzione di cibo. Per eliminare amoxicillina è possibile ricorrere all'emo-dialisi.

### 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).

È stato dimostrato che amoxicillina attraversa la barriera placentare (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 immodificato 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).

### 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.

### Sesso

A seguito della somministrazione orale di amoxicillina a maschi e femmine sani, il sesso non ha un impatto significativo sulla farmacocinetica di amoxicillina.

### Danno renale

La clearance sierica totale di amoxicillina diminuisce in maniera proporzionale alla riduzione della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### 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 rilevano 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**

Cellulosa microgranulare  
Talco  
Silice colloidale  
Magnesio stearato

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Blister in alluminio PVC -PVdC trasparente. I blister sono confezionati in una scatola di cartone. Confezioni da 12 e 14 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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**  
AESCVLAPIUS FARMACEUTICI S.r.l. - Via Cozzaglio, 24 - 25125 BRESCIA.

#### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AMOXINA 1 g compresse dispersibili - 12 compresse	A.I.C. n° 023966094
AMOXINA 1 g compresse dispersibili - 14 compresse	A.I.C. n° 023966118

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

Data di rinnovo: Giugno 2010

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