

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Moxilen 500 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține o cantitate de trihidrat de amoxicilină, echivalent cu amoxicilină 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi punctul 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule gelatinoase nr.0, cu corp alb și capac brun; conțin pulbere de culoare albă până la aproape albă sau slab galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Amoxicilina este indicată în tratamentul următoarelor infecții la adulți, adolescenți și copii (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1):

- Sinuzită bacteriană acută
- Otită medie acută
- Amigdalită și faringită acută streptococică
- Exacerbări acute ale bronșitei cronice
- Pneumonie dobândită în comunitate
- Cistită acută
- Bacteriurie asimptomatică în timpul sarcinii
- Pielonefrită acută
- Febră tifoidă și paratifoidă
- Abces dentar cu celulită răspândită
- Infecții la nivelul articulațiilor protezate
- Eradicarea *Helicobacter pylori*
- Boala Lyme

Amoxicilina este recomandată și pentru profilaxia endocarditei.

Trebuie avute în vedere instrucțiunile oficiale referitoare la utilizarea corespunzătoare a substanțelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de amoxicilină selectată pentru a trata o infecție individuală trebuie să ia în considerare:

- Microorganismele patogene anticipate și posibila sensibilitate a acestora la substanțele antibacteriene (vezi punctul 4.4)
- Gravitatea și localizarea infecției
- Vârsta, greutatea și funcția renală a pacientului; după cum este indicat mai jos

Durata terapiei trebuie stabilită în funcție de tipul infecției și răspunsul pacientului și, de regulă, ar trebui să fie cât mai scurtă posibil. Anumite infecții necesită perioade mai lungi de tratament (vezi punctul 4.4, referitor la terapia prelungită).

Adulți și copii cu greutatea ≥ 40 kg

Indicație*	Doză*
Sinuzită bacteriană acută	250 mg - 500 mg la 8 ore sau 750 mg - 1 g la 12 ore
Bacteriurie asimptomatică în sarcină	În infecțiile severe 750 mg - 1 g la 8 ore
Pielonefrită acută	Cistita acută poate fi tratată cu 3 g de două ori pe zi, o singură zi
Abces dentar complicat cu celulită	
Cistită acută	
Otită medie acută	500 mg la 8 ore, 750 mg - 1 g la 12 ore
Tonsilită și faringită acută streptococică	În infecțiile severe, 750 mg - 1 g la 8 ore timp de 10 zile
Exacerbări acute ale bronșitei cronice	
Pneumonie dobândită în comunitate	500 mg - 1 g la 8 ore
Febră tifoidă și paratifoidă	500 mg - 2 g la 8 ore
Infecții ale articulațiilor protetice	500 mg - 1 g la 8 ore
Profilaxia endocarditei	2 g oral, în priză unică, cu 30 - 60 de minute înainte de procedură
Eradicarea <i>Helicobacter pylori</i>	750 mg - 1 g de două ori pe zi în asociere cu un inhibitor de pompă de protoni (de exemplu, omeprazol, lansoprazol) și alt antibiotic (de exemplu, claritromicină, metronidazol) timp de 7 zile
Boala Lyme (vezi pct. 4.4)	Stadiu incipient: 500 mg - 1 g la 8 ore, până la maxim 4 g pe zi în doze divizate, timp de 14 zile (10 - 21 de zile) Stadiu final (implicare sistemică): 500 mg - 2 g la 8 ore până la maxim 6 g pe zi în doze divizate, timp de 10 - 30 de zile
*Trebuie avute în vedere instrucțiunile oficiale ale ghidurilor de tratament pentru fiecare indicație	

Copii cu greutatea < 40 kg

Copiii pot fi tratați cu amoxicilină sub formă de capsule, comprimate pentru dispersie orală, pulbere pentru suspensie orală sau plicuri.

Amoxicilina 100 mg/ml, pulbere pentru suspensie orală este recomandată la copiii cu vârsta mai mică de 6 luni.

La copiii care cântăresc 40 kg sau mai mult trebuie să se administreze doza recomandată pentru adulți.

Doze recomandate:

Indicație⁺	Doză⁺
Sinuzită bacteriană acută	20 - 90 mg/kgși zi în mai multe prize*
Otită medie acută	

Pneumonie dobândită în comunitate	
Cistită acută	
Pielonefrită acută	
Abces dentar complicat cu celulită	
Tonsilită și faringită acută streptococică	40 - 90 mg/kg și zi în mai multe prize*
Febră tifoidă și paratifoidă	100 mg/kg/zi în trei prize
Profilaxia endocarditei	50 mg/kg pe cale orală, în priză unică, cu 30 – 60 de minute înainte de procedură
Boala Lyme (vezi pct. 4.4)	Stadiu inițial: 25 - 50 mg/kg și zi în trei doze divizate, pe o perioadă de 10-21 de zile Stadiu tardiv (implicare sistemică): 100 mg/kg și zi în trei doze divizate, pe o perioadă de 10 - 30 de zile
+ Trebuie luate în considerare recomandările oficiale ale ghidurilor de tratament pentru fiecare indicație. *Schemele terapeutice cu administrare de două ori pe zi trebuie luate în considerare numai dacă doza totală este în partea superioară a intervalului.	

Vârșnici

Nu se consideră necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală

RFG (ml/min)	Adulți și copii ≥ 40 kg	Copii < 40 kg [#]
mai mare de 30	nu este necesară ajustarea	nu este necesară ajustarea
10 - 30	maxim 500 mg de două ori pe zi	15 mg/kg de două ori pe zi (maxim 500 mg de două ori pe zi)
mai puțin de 10	maxim 500 mg pe zi.	15 mg/kg doză unică zilnică (maxim 500 mg)
[#] În majoritatea cazurilor se preferă terapia parenterală.		

La pacienții care efectuează hemodializă

Amoxicilina poate fi îndepărtată din circulație prin hemodializă.

	Hemodializă
Adulți și copii ≥ 40 kg	15 mg/kg și zi doză zilnică unică. Înainte de hemodializă, trebuie administrată o doză suplimentară de 15 mg/kg. Pentru a reface concentrațiile plasmatice ale medicamentului, după hemodializă trebuie administrată o altă doză de 15 mg/kg.

La pacienții care efectuează dializă peritoneală

Doza maximă de amoxicilină 500 mg pe zi.

Insuficiență hepatică

Este necesară o stabilire atentă a dozelor și monitorizarea funcției hepatice la intervale regulate (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

Mod de administrare

A se înghiți capsula cu o cantitate suficientă de apă, fără a deschide capsula.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la alte peniciline sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Istoric de reacție de hipersensibilitate imediată severă (de exemplu, reacție anafilactică) la un alt medicament beta-lactamic (de exemplu, cefalosporină, carbapenem sau monobactam).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Înainte de a începe terapia cu amoxicilină, trebuie investigat cu atenție dacă au existat anterior reacții de hipersensibilitate la penicilină, cefalosporine sau alte medicamente beta-lactamice (vezi punctele 4.3 și 4.8). La pacienții tratați cu penicilină au fost raportate reacții de hipersensibilitate (anafilactoid) grave și ocazional letale. Este mai probabil ca aceste reacții să se manifeste la persoanele cu istoric de hipersensibilitate la penicilină și la persoanele atopice. Dacă se manifestă o reacție alergică, terapia cu amoxicilină trebuie întreruptă și înlocuită o terapie alternativă corespunzătoare.

Sindrom coronarian acut asociat reacției de hipersensibilitate

Rar, au fost raportate cazuri de hipersensibilitate în timpul tratamentului cu amoxicilină (sindrom coronarian acut asociat reacției de hipersensibilitate, vezi pct. 4.8); vor fi luate în considerare măsurile corespunzătoare.

Microorganisme non-sensibile

Amoxicilina nu este adecvată pentru tratamentul anumitor tipuri de infecții, cu excepția cazului în care microorganismul patogen implicat este deja stabilit și cunoscut ca fiind sensibil sau există o foarte mare probabilitate ca tratamentul cu amoxicilină să fie adecvat pentru microorganismul patogen implicat (vezi punctul 5.1). Acest lucru este valabil mai ales atunci când se are în vedere tratamentul pacienților cu infecții ale tractului urinar și infecții severe ale urechii, nasului și gâtului.

Convulsii

Convulsiile se pot manifesta la pacienții cu disfuncție renală, la cei care utilizează doze mari sau la pacienții cu predispoziție (de exemplu istoric de episoade convulsive, epilepsie sau tulburări de tip meningeal (vezi punctul 4.8).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, doza trebuie ajustată în funcție de gradul de insuficiență (vezi punctul 4.2).

Reacții cutanate

Apariția la începerea tratamentului a unui eritem generalizat, însoțit de febră și apariția de pustule poate reprezenta un simptom de pustuloză exantematică acută generalizată (PEAG, vezi punctul 4.8). Această reacție necesită întreruperea tratamentului cu amoxicilină și reprezintă o contraindicație pentru orice administrare ulterioară.

Amoxicilina trebuie evitată dacă există suspiciune de mononucleoză infecțioasă, întrucât apariția unei iritații morbiliforme a fost asociată acestei afecțiuni, ca urmare a utilizării de amoxicilină.

Reacția Jarisch-Herxheimer

Reacția Jarisch-Herxheimer a fost observată ca urmare a tratamentului cu amoxicilină pentru boala Lyme (vezi punctul 4.8). Este consecința directă a activității bactericide a amoxicilinei asupra bacteriei care cauzează boala

Lyme, spirocheta *Borrelia burgdorferi*. Pacienții trebuie informați că aceasta este o consecință des întâlnită și, de regulă, u auto-limitantă a tratamentului cu antibiotice pentru boala Lyme.

Creșterea în exces a microorganismelor non-sensibile

Utilizarea prelungită poate determina, ocazional, creșterea în exces a organismelor non-sensibile. Cazurile de colită asociate tratamentului cu antibiotic au fost raportate pentru aproape toate medicamentele antibacteriene, iar gravitatea poate varia de la ușoară la potențial letală (vezi punctul 4.8). Drept urmare, este importantă luarea în considerare a acestui diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul terapiei sau ca urmare a administrării oricărui antibiotic. În cazul în care se manifestă colita asociată tratamentului cu antibiotic, administrarea amoxicilinei trebuie întreruptă imediat, se va solicita consult medical și va fi începută o terapie corespunzătoare. Medicamentele anti-peristaltice sunt contraindicate în această situație.

Terapie prelungită

Evaluarea periodică a funcției organelor ; în timpul terapiei prelungite se recomandă evaluarea funcțiilor renală, hepatică și hematopoietică. Au fost raportate cazuri de creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice și de modificare a hemogramei (vezi punctul 4.8).

Anticoagulante

Prelungirea timpului de protrombină a fost rareori raportată la pacienții tratați cu amoxicilină. În cazul prescrierii concomitente de anticoagulante este necesară o monitorizare corespunzătoare. Este posibil să fie necesare ajustări ale dozei de anticoagulante orale, pentru a menține nivelul dorit de anticoagulare (vezi punctele 4.5 și 4.8).

Cristaluria

La pacienții cu debit urinar redus, cazurile de cristalurie au fost observate foarte rar, predominant în cazul terapiei administrate parenteral. În timpul administrării dozelor mari de amoxicilină, se recomandă menținerea consumului de lichide și a debitului urinar la standarde corespunzătoare, pentru a reduce posibilitatea manifestării cristaluriei asociate utilizării amoxicilinei. La pacienții cu catetere vezicale, se recomandă verificarea în mod regulat a permeabilității acestora (vezi punctele 4.8 și 4.9).

Interferența cu investigațiile diagnostice

Este posibil ca valorile crescute serice și urinare de amoxicilină să influențeze anumite analize de laborator. Din cauza concentrațiilor mari de amoxicilină din urină, metodele chimice generează adesea rezultate fals pozitive.

În timpul tratamentului cu amoxicilină, se recomandă ca la testarea prezenței glucozei în urină să fie folosite metodele enzimatică bazate pe glucozoxidază.

Prezența amoxicilinei poate modifica rezultatele analizelor pentru estriol la femeile gravide.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Probenecid

Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu probenecid. Probenecidul scade secreția tubulară renală de amoxicilină. Utilizarea concomitentă de probenecid poate determina concentrații plasmatice crescute și prelungite de amoxicilină.

Alopurinol

-

Administrarea concomitentă de alopurinol în timpul tratamentului cu amoxicilină poate crește probabilitatea producerii de reacții cutanate alergice.

Tetracicline

Tetraciclinele și alte medicamente bacteriostatice pot influența efectele bactericide ale amoxicilinei.

Anticoagulante orale

Anticoagulantele orale și antibioticele pe bază de penicilină au fost utilizate pe scară largă în practică, fără a se raporta interacțiuni. Totuși, în literatura de specialitate sunt menționate cazuri de valori crescute a INR-ului (raportul internațional normalizat) la pacienții care au continuat tratamentul cu acenocumarol sau warfarină și cărora le-a fost prescris concomitent și tratament cu amoxicilină. Dacă este necesară administrarea concomitentă, timpul de protrombină sau INR-ul trebuie monitorizate cu atenție după inițierea sau întreruperea tratamentului cu amoxicilină. Mai mult, este posibil să fie necesare ajustări ale dozei de anticoagulante orale (vezi punctele 4.4 și 4.8).

Metotrexat

Penicilinele pot reduce excreția de metotrexat, cauzând o posibilă creștere a nivelului de toxicitate a acestuia.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere. Datele limitate referitoare la utilizarea amoxicilinei în timpul sarcinii la om nu indică un risc accentuat de malformații congenitale. Amoxicilina poate fi utilizată în timpul sarcinii atunci când beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale asociate tratamentului.

Alăptare

Amoxicilina este excretată în laptele matern în cantități mici, cu posibil risc de sensibilizare. Drept urmare, nou-născutul alăptat la sân poate prezenta diaree și infecție fungică a mucoaselor, astfel încât este posibil să fie necesară întreruperea alăptării. Amoxicilina trebuie utilizată în timpul alăptării, doar după ce medicul curant evaluează raportul beneficii/riscuri.

Fertilitate

Nu există date referitoare la efectele amoxicilinei asupra fertilității la om. Studiile la animale referitoare la toxicitatea asupra funcției de reproducere nu au arătat existența unor efecte asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii cu privire la efectele asupra abilității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, pot apărea reacții adverse (de exemplu, reacții alergice, amețeli, convulsii), care pot influența abilitatea de a conduce vehicule și a folosi utilaje (vezi punctul 4.8).

4.8 Reacții adverse

Cele mai des raportate reacții adverse la medicament (RAM) sunt diareea, greața și erupțiile cutanate.

RAM la amoxicilină, derivate din studiile clinice și urmărirea după punerea pe piață, sunt clasificate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe și sunt enumerate mai jos.

Terminologia de mai jos este folosită pentru a clasifica incidența reacțiilor adverse.

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Infecții și infestări	
Foarte rare	Candidoză cutaneo-mucoasă
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte rare	Leucopenie reversibilă (inclusiv neutropenie severă sau agranulocitoză), trombocitopenie reversibilă și anemie hemolitică. Prelungirea timpului de sângerare și a timpului de protrombină (vezi pct. 4.4).
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte rare	Reacții alergice severe, inclusiv edem angioneurotic, anafilaxie, boala serului și vasculită de hipersensibilitate (vezi pct. 4.4).
Cu frecvență necunoscută	Reacția Jarisch-Herxheimer (vezi pct. 4.4) și sindrom coronarian asociat reacției de hipersensibilitate (sindrom Kounis) (vezi pct. 4.4).
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte rare	Hiperkinezie, amețeli și convulsii (vezi pct. 4.4 și pct. 4.9) .
Cu frecvență necunoscută	Meningită aseptică
Tulburări gastro-intestinale	
<i>Date din studiile clinice</i>	
*Frecvente	Diaree și greață
*Mai puțin frecvente	Vărsături
<i>Date post-marketing</i>	
Foarte rare	Colită asociată tratamentului antibiotic (inclusiv colită pseudomembranoasă și colită hemoragică; vezi pct. 4.4). Limbă neagră, viloasă Modificări superficiale ale culorii dinților [#]
Tulburări hepato-biliare	
Foarte rare	Hepatită și icter colestatic. Creștere moderată a valorilor AST și/sau ALT.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
<i>Date din studiile clinice</i>	
*Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
*Mai puțin frecvente	Urticarie și prurit
<i>Date post-marketing</i>	
Foarte rare	Reacții cutanate cum sunt eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, dermatită buloasă și exfoliativă sau pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA) (vezi pct. 4.4) .
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Foarte rare	Nefrită interstițială Cristalurie (vezi pct. 4.4 și 4.9)

*Incidența acestor evenimente adverse a fost determinată în cadrul studiilor clinice la care au participat aproximativ 6000 de pacienți adulți, adolescenți și copii cărora le-a fost administrată amoxicilină.

Numai pentru comprimatele pentru dispersie orală și preparatele pentru suspensie orală
Modificările superficiale ale culorii dinților au fost raportate la copii. O bună igienă orală poate ajuta la prevenirea modificării culorii dinților, întrucât, de regulă, aceste modificări de culoare se pot îndepărta prin periaj.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Semne și simptome de supradozaj

Simptomele gastro-intestinale (cum sunt greața, vărsăturile și diareea) și tulburările echilibrelor hidric și electrolitic pot fi evidente. Au fost observate cazuri de cristalurie asociată tratamentului cu amoxicilină, care în anumite situații a determinat insuficiență renală. La pacienții cu disfuncție renală sau la cei cărora li se administrează doze mari pot apărea convulsii (vezi punctele 4.4 și 4.8).

Abordarea terapeutică a intoxicației

Simptomele gastrointestinale pot fi tratate simptomatic, acordându-se o atenție specială echilibrului hidroelectrolitic.

Amoxicilina poate fi îndepărtată din circulația plasmatică prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: peniciline cu spectru larg; codul ATC: J01CA04.

Mecanism de acțiune

Amoxicilina este o penicilină semi-sintetică (antibiotic beta-lactamic) care inhibă una sau mai multe enzime (numite adesea proteine care leagă penicilina, PBP) din calea de biosinteză a peptidoglicanului bacterian, care este o componentă structurală a peretelui celulei bacteriene. Inhibarea sintezei peptidoglicanului determină o slăbire a peretelui celular, urmată de regulă de liza și moartea celulei.

Amoxicilina este susceptibilă la degradare prin beta-lactamazele produse de bacteriile rezistente, drept urmare spectrul de acțiune al amoxicilinei în monoterapie nu include microorganismele care produc aceste enzime.

Relația farmacocinetică / farmacodinamică

Timul peste concentrația minimă inhibitorie ($T > CMI$) este considerat principalul parametru care evaluează eficacitatea amoxicilinei.

Mecanisme de rezistență

Principalele mecanisme de rezistență la amoxicilină sunt:

- Inactivare prin beta-lactamaze bacteriene.
- Modificarea PBP, care reduce afinitatea substanței antibacteriene pentru țintă.

Mecanismele de tipul impermeabilitatea bacteriei sau pompa de eflux pot cauza sau contribui la rezistența bacteriană, mai ales a bacteriilor Gram-negative.

Valori critice

Valorile critice ale CMI pentru amoxicilină sunt cele ale Comitetului European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) versiunea 5.0.

Microorganism	Pragul MIC de sensibilitate (mg/l)	
	Sensibil ≤	Rezistent >
Enterobacteriaceae	8 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Nota ²	Nota ²
<i>Enterococcus</i> spp. ³	4	8
Streptococcus grupurile A, B, C și G	Nota ⁴	Nota ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Nota ⁵	Nota ⁵
Streptococi din grupul <i>Viridans</i>	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 ⁶	2 ⁶
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Nota ⁷	Nota ⁷
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Anaerobi Gram-pozitivi cu excepția <i>Clostridium difficile</i> ⁸	4	8
Anaerobi Gram-negativi ⁸	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 ⁹	0,125 ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Praguri de sensibilitate fără legătură cu o anumită specie ¹⁰	2	8

¹ Tipul sălbatic de *Enterobacteriaceae* este considerat sensibil la aminopeniciline. În unele țări se preferă încadrarea tulpinilor sălbatice de *E. coli* și *P. mirabilis* ca intermediare. În aceste cazuri, se va lua în calcul valoarea critică CMI S ≤ 0,5 mg/l.

² Cei mai mulți stafilococi sunt producători de penicilază, fapt care îi face rezistenți la amoxicilină. Tipurile rezistente la meticilină sunt, cu câteva excepții, rezistente la toate medicamentele beta-lactamice.

³ Sensibilitatea la amoxicilină poate fi derivată din cea la ampicilină

⁴ Sensibilitatea grupelor de streptococi A, B, C și G la peniciline este derivată din sensibilitatea la benzilpenicilină.

⁵ Valorile critice se referă doar la tipurile care nu sunt de tip meningeal. Pentru tipurile clasificate ca intermediare față de ampicilină, se va evita tratamentul pe cale orală cu amoxicilină. Sensibilitatea este derivată din CMI a ampicilinei.

⁶ Valorile critice au la bază administrarea intravenoasă. Izolatele descoperite ca producătoare de beta-lactamaze trebuie raportate ca fiind rezistente.

⁷ Microorganismele producătoare de beta-lactamază trebuie raportate ca fiind rezistente

⁸ Sensibilitatea la amoxicilină poate fi derivată din cea la benzilpenicilină.

⁹ Valorile critice au la bază valorile limită epidemiologice (ECOFF), care fac distincția între tipurile sălbatice și cele cu sensibilitate redusă.

¹⁰ Valorile critice neasociate speciei au la bază administrarea de doze de cel puțin 0,5 g x 3 sau 4 doze zilnice (1,5 până la 2 g /zi).

Prevalența rezistenței poate varia în funcție de localizarea geografică și de timp pentru speciile selectate, fiind de dorit să existe informații locale referitoare la rezistență, mai ales în cazul tratării infecțiilor severe. După cum este necesar, se recomandă solicitarea opiniilor avizate atunci când prevalența rezistenței este de asemenea natură încât utilitatea medicamentului în cel puțin câteva tipuri de infecții este pusă la îndoială.

Sensibilitatea <i>in vitro</i> a microorganismelor la amoxicilină
Specii sensibile frecvent
Aerobi Gram-pozitivi: <i>Enterococcus faecalis</i> Streptococi beta-hemolitici (Grupuri A, B, C și G) <i>Listeria monocytogenes</i>
Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă
Aerobi Gram-negativi: <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>
Aerobi Gram-pozitivi: Stafilococ coagulazo-negativ <i>Staphylococcus aureus</i> [‡] <i>Streptococcus pneumoniae</i> Streptococi din grupul <i>Viridans</i>
Anaerobi Gram-pozitivi: <i>Clostridium</i> spp.
Anaerobi Gram-negativi: <i>Fusobacterium</i> spp.
Altele: <i>Borrelia burgdorferi</i>
Organisme cu rezistență naturală[†]
Aerobi Gram-pozitivi: <i>Enterococcus faecium</i> [†]
Aerobi Gram-negativi: <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.
Anaerobi Gram-negativi: <i>Bacteroides</i> spp. (mai ales tulpinile de <i>Bacteroides fragilis</i> sunt rezistente).
Altele: <i>Chlamydia</i> spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

† Sensibilitatea intermediară naturală în absența mecanismului de rezistență dobândit.

‡ Aproape toate tulpinile de *S.aureus* sunt rezistente la amoxicilină din cauza faptului că produc penicilinază. În plus, toate tulpinile rezistente la meticilină sunt rezistente la amoxicilină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Amoxicilina disociază total în soluție apoasă cu pH fiziologic. Este absorbită rapid și eficient dacă este administrată pe cale orală. În urma administrării pe cale orală, amoxicilina este bio-disponibilă în proporție de 70%. Timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime (T_{max}) este de aproximativ o oră.

Mai jos sunt prezentate rezultatele farmacocinetice pentru un studiu, în care o doză de amoxicilină de 250 mg a fost administrată preprandial de trei ori pe zi grupurilor de voluntari sănătoși.

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

În intervalul de doze de 250 până la 3000 mg, biodisponibilitatea (măsurată ca C_{max} și ASC) este liniară proporțional cu doza. Absorbția nu este influențată de ingestia simultană de alimente.

Pentru eliminarea amoxicilinei poate fi folosită hemodializa.

Distribuție

Un procent de aproximativ 18% din totalul amoxicilinei plasmatice este legat de proteine, iar volumul aparent de distribuție este de aproximativ 0,3 până la 0,4 l/kg.

În urma administrării intravenoase, amoxicilina a fost identificată în vezica urinară, țesutul abdominal, piele, grăsime, țesuturile musculare, lichidele sinoviale și peritoneale, fiele și puroi. Amoxicilina nu difuzează corespunzător în lichidul cefalorahidian.

Din studiile la animale nu au rezultat dovezi referitoare la retenția semnificativă în țesuturi a metaboliților medicamentului. Amoxicilina, asemenea majorității penicinelor, poate fi detectată în laptele matern (vezi punctul 4.6).

S-a demonstrat că amoxicilina poate străbate bariera placentară (vezi punctul 4.6).

Metabolizare

Amoxicilina este excretată parțial în urină sub forma acidului peniciloic inactiv, în cantități echivalente de până la 10 - 25% din doza inițială.

Eliminare

Calea principală pentru eliminarea amoxicilinei este renală.

Amoxicilina are o durată medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ o oră și un clearance total mediu de aproximativ 25 l/oră la subiecți sănătoși. Aproximativ 60 până la 70% din doza amoxicilină este excretată nemodificată în urină în primele 6 ore, după administrarea unei singure doze de 250 mg sau 500 mg de amoxicilină. Diferite studii au constatat că excreția urinară este 50-85% pentru amoxicilină, pe parcursul a 24 de ore.

Administrarea concomitentă de probenecid întârzie excreția amoxicilinei (vezi punctul 4.5).

Vârsta

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amoxicilinei este similar la copii cu vârste cuprinse între 3 luni și 2 ani, copii mai mari, adolescenți și adulți. Pentru copiii foarte mici (inclusiv nou-născuții prematuri) în prima săptămână de viață frecvența de administrare nu trebuie să depășească două administrări pe zi, din cauza imaturității căii renale de eliminare. Întrucât pacienții vârstnici sunt mai predispuși să aibă funcție renală deficitară, doza trebuie selectată cu atenție și poate fi utilă monitorizarea funcției renale.

Sex

În urma administrării orale de amoxicilină la subiecți sănătoși de sex masculin și feminin, sexul nu a avut un impact semnificativ asupra farmacocineticii amoxicilinei.

Insuficiență renală

Clearance-ul total al amoxicilinei serice scade proporțional cu scăderea funcției renale (vezi punctele 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Dozele pentru pacienții cu insuficiență hepatică trebuie selectate cu atenție, iar funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale regulate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Nu au fost desfășurate studii cu amoxicilină în ceea ce privește carcinogenicitatea.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:
Stearat de magneziu

Corp
Dioxid de titan (E 171)
Gelatină

Capac
Dioxid de titan (E 171)
Brilliant blue FCF (E 131)

Eritrozină (E 127)
Azorubicin carmoisină (E 122)
Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 8 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu este cazul.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinopoleos St., Limassol,
Cipru

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9697/2017/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2017.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2017.