RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clamoxyl 500 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém amoxicilina tri-hidratada equivalente a 500 mg de amoxicilina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas
Cápsulas amarelas e vermelhas impressas com “GS JVL”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Clamoxyl está indicado para o tratamento das seguintes infeções em adultos e crianças (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1):

- Sinusite bacteriana aguda
- Otite média aguda
- Amigdalite e faringite agudas estreptocócicas
- Exacerbações agudas da bronquite crónica
- Pneumonia adquirida na comunidade
- Cistite aguda
- Bacteriúria assintomática da gravidez
- Pielonefrite aguda
- Febre tifoide e paratifoide
- Abcesso dentário com celulite disseminada
- Infeções de próteses articulares
- Erradicação de Helicobacter pylori
- Doença de Lyme

Clamoxyl também está indicado para a profilaxia da endocardite.

As normas de orientação oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose de Clamoxyl selecionada para o tratamento de uma infeção específica deve ter em consideração:

Os patogénios expectáveis e a sua suscetibilidade provável aos agentes antibacterianos (ver secção 4.4)
A gravidade e o local da infeção
A idade, o peso e a função renal do doente, conforme descrito abaixo

A duração do tratamento deve ser determinada pelo tipo de infeção e pela resposta do doente e, geralmente, deve ser a mais curta possível. Algumas infeções requerem períodos de tratamento mais longos (ver secção 4.4 referente a terapêutica prolongada).

Adultos e crianças ≥40 kg

Indicação*	**Dose***
Sinusite bacteriana aguda	250 mg a 500 mg a cada 8 horas ou 750 mg a 1 g a cada 12 horas Para infeções graves, 750 mg a 1 g a cada 8 horas A cistite aguda pode ser tratada com 3 g duas vezes por dia durante um dia
Bacteriúria assintomática da gravidez	
Pielonefrite aguda	
Abcesso dentário com celulite disseminada	
Cistite aguda	
Otite média aguda	500 mg a cada 8 horas, 750 mg a 1 g a cada 12 horas Para infeções graves, 750 mg a 1 g a cada 8 horas durante 10 dias
Amigdalite e faringite agudas estreptocócicas	
Exacerbações agudas da bronquite crónica	
Pneumonia adquirida na comunidade	500 mg a 1 g a cada 8 horas
Febre tifoide e paratifoide	500 mg a 2 g a cada 8 horas
Infeções de próteses articulares	500 mg a 1 g a cada 8 horas
Profilaxia da endocardite	2 g oralmente, dose única 30 a 60 minutos antes do procedimento
Erradicação de Helicobacter pylori	750 mg a 1 g duas vezes por dia em combinação com um inibidor da bomba de protões (por exemplo, omeprazol, lansoprazol) e outro antibiótico (por

Indicação*	**Dose***
	exemplo, claritromicina, metronidazol) durante 7 dias
Doença de Lyme (ver secção 4.4)	Fase inicial: 500 mg a 1 g a cada 8 horas até um máximo de 4 g/dia em doses divididas durante 14 dias (10 a 21 dias) Fase tardia (envolvimento sistémico): 500 mg a 2 g a cada 8 horas até um máximo de 6 g/dia em doses divididas durante 10 a 30 dias
*As normas de orientação oficiais de tratamento para cada indicação devem ser tidas em consideração	

Crianças <40 kg

Indicação+	**Dose+**
Sinusite bacteriana aguda	20 a 90 mg/kg/dia em doses divididas*
Otite média aguda	
Pneumonia adquirida na comunidade	
Cistite aguda	
Pielonefrite aguda	
Abcesso dentário com celulite disseminada	
Amigdalite e faringite agudas estreptocócicas	40 a 90 mg/kg/dia em doses divididas*
Febre tifoide e paratifoide	100 mg/kg/dia em três doses divididas
Profilaxia da endocardite	50 mg/kg oralmente, dose única 30 a 60 minutos antes do procedimento
Doença de Lyme (ver secção 4.4)	Fase inicial: 25 a 50 mg/kg/dia em três doses divididas durante10 a 21 dias Fase tardia (envolvimento sistémico): 100 mg/kg/dia em três doses divididas durante 10 a 30 dias
+As normas de orientação oficiais de tratamento para cada indicação devem ser tidas em consideração. *Só devem ser considerados regimes terapêuticos de duas vezes por dia quando a dose se encontra no limite superior.	

Idosos

Não é necessário ajuste de dose.

Compromisso renal

TFG (ml/min)	Adultos e crianças ≥40 kg	Crianças <40 kg#
superior a 30	não é necessário ajuste	não é necessário ajuste
10 a 30	máximo 500 mg duas vezes por dia	15 mg/kg administrados duas vezes por dia (máximo 500 mg duas vezes por dia)
inferior a 10	máximo 500 mg/dia.	15 mg/kg administrados como dose única diária (máximo 500 mg)
# Na maioria dos casos, a terapêutica parentérica é preferida.		

Em doentes em hemodiálise

A amoxicilina pode ser removida de circulação pela hemodiálise.

	Hemodiálise
Adultos e crianças com mais de 40 kg	500 mg a cada 24h Antes da hemodiálise deve ser administrada uma dose adicional de 500 mg. Para repor os níveis circulantes de fármaco, deve ser administrada outra dose de 500 mg após a hemodiálise.
Crianças com menos de 40 kg	15 mg/kg/dia administrados como dose única diária (máximo 500 mg). Antes da hemodiálise deve ser administrada uma dose adicional de 15 mg/kg. Para repor os níveis circulantes do fármaco, deve ser administrada outra dose de 15 mg/kg após a hemodiálise.

Em doentes em diálise peritoneal

Máximo de 500 mg/dia de amoxicilina.

Compromisso hepático

Dosear com precaução e monitorizar a função hepática em intervalos regulares (ver secções 4.4 e 4.8).

Modo de administração

Clamoxyl cápsulas são para uso oral.

A absorção de Clamoxyl cápsulas não é afetada pelos alimentos.

A terapêutica pode ser iniciada parentericamente de acordo com as recomendações de dosagem da formulação intravenosa e continuada com uma preparação oral.

Engolir com água sem abrir a cápsula.

As cápsulas não são adequadas para o tratamento de doentes que não consigam engolir cápsulas devido ao risco de descerem pela via errada.

Estão disponíveis outras apresentações, dependendo da dosagem, incluindo apresentações orais que podem ser utilizadas especialmente em doentes que não consigam engolir cápsulas.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer uma das penicilinas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

História de reação de hipersensibilidade imediata grave (por exemplo, anafilaxia) a outro agente beta-lactâmico (por exemplo, cefalosporinas, carbapenemes ou monobactam).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade
Antes do início da terapêutica com amoxicilina, deve investigar-se cuidadosamente a existência prévia de reações de hipersensibilidade às penicilinas, às cefalosporinas ou a outros agentes beta-lactâmicos (ver secções 4.3 e 4.8).

Foram notificadas reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações cutâneas adversas graves e anafilactoides) em doentes em terapêutica com penicilina. As reações de hipersensibilidade podem também progredir para síndrome de Kounis, uma reação alérgica grave que pode resultar em enfarte do miocárdio (ver secção 4.8). Estas reações têm maior probabilidade de ocorrência em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina e em indivíduos atópicos.
Foi notificada síndrome de enterocolite induzida por fármacos (DIES) maioritariamente em crianças em tratamento com amoxicilina (ver secção 4.8). A DIES é uma reação alérgica cujo principal sintoma é o vómito prolongado (1-4 horas após toma do medicamento) na ausência de sintomas de alergia na pele ou respiratórios. Outros sintomas podem incluir dor abdominal, diarreia, hipotensão ou leucocitose com neutrofilia. Têm existido casos graves, incluindo progressão para choque. Se ocorrer uma reação alérgica, a terapêutica com amoxicilina deve ser suspensa e deve ser instituída terapêutica alternativa apropriada.

Microorganismos não-suscetíveis
A amoxicilina não é adequada para o tratamento de alguns tipos de infeção a menos que o patogénio já esteja documentado e se saiba ser suscetível, ou exista uma probabilidade muito elevada de que o patogénio seja adequado para tratamento com amoxicilina (ver

secção 5.1). Isto aplica-se particularmente quando se considera o tratamento de doentes com infeções do trato urinário e infeções graves do ouvido, nariz e garganta.

Convulsões
Podem ocorrer convulsões em doentes com função renal comprometida, ou em doentes a receber doses elevadas ou em doentes com fatores predisponentes (por exemplo, história de convulsões, epilepsia tratada ou doenças das meninges (ver secção 4.8)).

Compromisso renal
Em doentes com compromisso renal, a dose deve ser ajustada de acordo com o grau de compromisso (ver secção 4.2).

Reações cutâneas
A ocorrência, no início do tratamento, de eritema generalizado e febril associado a pústulas pode ser um sintoma de pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA, ver secção 4.8). Esta reação requer a suspensão da amoxicilina e contraindica qualquer administração subsequente.

A amoxicilina deve ser evitada em caso de suspeita de mononucleose infeciosa, pois a ocorrência de erupção morbiliforme tem sido associada a esta condição após a utilização de amoxicilina.

Reação de Jarisch-Herxheimer
A reação de Jarisch-Herxheimer tem sido observada após o tratamento da doença de Lyme com amoxicilina (ver secção 4.8). Esta resulta diretamente da atividade bactericida da amoxicilina na bactéria causadora da doença de Lyme, a espiroqueta Borrelia burgdorferi. Os doentes devem ser tranquilizados de que esta é uma consequência frequente e normalmente autolimitada do tratamento da doença de Lyme com antibiótico.

Crescimento excessivo de microorganismos não-suscetíveis
A utilização prolongada pode, ocasionalmente, resultar no crescimento excessivo de organismos não-suscetíveis.

Foi notificada colite associada ao uso dos antibióticos com praticamente todos os agentes antibacterianos, podendo variar em gravidade desde ligeira a possível risco de vida (ver secção 4.8). Assim, é importante considerar este diagnóstico em doentes que apresentem diarreia durante, ou após, a administração de qualquer antibiótico. Caso ocorra colite associada ao uso de antibióticos, a amoxicilina deve ser imediatamente suspensa, deve ser consultado um médico e deve ser iniciada uma terapêutica adequada. Os medicamentos antiperistálticos estão contraindicados nesta situação.

Terapêutica prolongada
Durante a terapêutica prolongada, aconselha-se a avaliação periódica da função dos sistemas de órgãos, incluindo o renal, o hepático e o hematopoiético. Foram notificadas elevações das enzimas hepáticas e alterações no hemograma (ver secção 4.8).

Anticoagulantes
Foi notificado, raramente, um prolongamento do tempo de protrombina em doentes a tomarem amoxicilina. Deve realizar-se monitorização adequada quando são prescritos concomitantemente anticoagulantes. Poderão ser necessários ajustes de dose dos anticoagulantes orais para manter o nível pretendido de anticoagulação (ver secções 4.5 e 4.8).

Cristalúria
Em doentes com baixo débito urinário, observou-se muito raramente cristalúria (incluindo lesão renal aguda), predominantemente com a terapêutica parentérica. Durante a administração de doses elevadas de amoxicilina é aconselhável a manutenção de um aporte hídrico e um débito urinário adequados, de forma a reduzir a probabilidade de cristalúria devido à amoxicilina. Em doentes algaliados, o estado do cateter deve ser verificado regularmente (ver secções 4.8 e 4.9).

Interferência com os testes de diagnóstico
É provável que níveis séricos e urinários elevados de amoxicilina afetem alguns testes laboratoriais. Devido às elevadas concentrações urinárias de amoxicilina, são frequentes leituras de falso positivo com métodos químicos.

Durante o tratamento com amoxicilina, recomenda-se que sejam utilizados métodos enzimáticos da glucose oxidase quando se testar a presença de glucose na urina.

A presença de amoxicilina pode distorcer os resultados do doseamento de estriol em mulheres grávidas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Probenecida
Não se recomenda a administração concomitante de probenecida. A probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. O uso concomitante de probenecida pode resultar no aumento e prolongamento dos níveis sanguíneos da amoxicilina.

Alopurinol
A administração concomitante de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reações cutâneas alérgicas.

Tetraciclinas
As tetraciclinas e outros fármacos bacteriostáticos podem interferir com os efeitos bactericidas da amoxicilina.

Anticoagulantes orais
Anticoagulantes orais e antibióticos da família da penicilina têm sido amplamente utilizados na prática clínica sem notificações de interação. Contudo, na literatura existem casos de aumento da relação normalizada internacional em doentes a tomar

acenocumarol ou varfarina aos quais foi prescrita uma terapêutica de amoxicilina. Se a administração concomitante for necessária, o tempo de protrombina ou a relação normalizada internacional devem ser cuidadosamente monitorizados com a adição ou retirada da amoxicilina. Adicionalmente, poderão ser necessários ajustes na dose dos anticoagulantes orais (ver secções 4.4 e 4.8).

Metotrexato
As penicilinas podem reduzir a excreção do metotrexato provocando um potencial aumento da toxicidade.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva. Dados limitados da utilização de amoxicilina durante a gravidez em humanos não indicam existir risco acrescido de malformações congénitas. A amoxicilina pode ser utilizada durante a gravidez quando os potenciais benefícios se sobreponham aos potenciais riscos associados ao tratamento.

Amamentação
A amoxicilina é excretada no leite materno em pequenas quantidades, com o possível risco de sensibilização. Consequentemente, é possível que ocorra diarreia e infeções fúngicas das membranas mucosas no lactente, de modo que a amamentação poderá ter de ser interrompida. A amoxicilina só deverá ser administrada durante o período de amamentação após avaliação benefício/risco por parte do médico responsável.

Fertilidade
Não existem dados sobre o efeito da amoxicilina na fertilidade humana. Estudos de reprodução em animais não revelaram quaisquer efeitos na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, podem ocorrer efeitos indesejáveis (por exemplo, reações alérgicas, tonturas, convulsões), que poderão influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas medicamentosas (RAMs) mais frequentemente notificadas são diarreia, náuseas e erupção cutânea.

As RAMs recolhidas a partir dos ensaios clínicos e da vigilância pós-comercialização com amoxicilina, organizadas segundo o sistema de classificação de órgãos MedDRA, estão listadas abaixo.

Foi utilizada a seguinte terminologia para a classificação de frequência de ocorrência de efeitos indesejáveis:
Muito frequentes (≥1/10)
Frequentes (≥1/100, <1/10)
Pouco frequentes (≥ 1/1.000, <1/100)
Raros (≥1/10.000, <1/1.000)
Muito raros (<1/10.000)
Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Infeções e infestações	
Muito raros	Candidíase mucocutânea
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito raros	Leucopenia reversível (incluindo neutropenia ou agranulocitose graves), trombocitopenia reversível e anemia hemolítica. Prolongamento do tempo de hemorragia e do tempo de protrombina (ver secção 4.4).
Doenças do sistema imunitário	
Muito raros	Reações alérgicas graves, incluindo edema angioneurótico, anafilaxia, doença do soro e vasculite por hipersensibilidade (ver secção 4.4).
Desconhecido	Reação de Jarisch-Herxheimer (ver secção 4.4)
Doenças do sistema nervoso	
Muito raros	Hiperquinésia, tonturas, convulsões (ver secção 4.4).
Desconhecido	Meningite asséptica
Cardiopatias	
Desconhecido	Síndrome de Kounis (ver secção 4.4)
Doenças gastrointestinais	
Dados dos Ensaios Clínicos	
*Frequentes	Diarreia e náuseas
*Pouco frequentes	Vómitos
Dados Pós-Comercialização	
Muito raros	Colite associada ao uso de antibióticos (incluindo colite pseudomembranosa e colite hemorrágica, ver secção 4.4)

	Língua negra pilosa
Desconhecido	Síndrome de enterocolite induzida por fármacos (ver secção 4.4)
Afeções hepatobiliares	
Muito raros	Hepatite e icterícia colestática. Um aumento moderado da AST e/ou ALT.
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Dados dos Ensaios Clínicos	
*Frequentes	Erupção cutânea
*Pouco frequentes	Urticária e prurido
Dados Pós-Comercialização	
Muito raros	Reações cutâneas tais como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite bolhosa e esfoliativa, pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) e reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), (ver secção 4.4).
Desconhecido	Doença IgA linear
Doenças renais e urinárias	
Muito raros	Nefrite intersticial
Desconhecido	Cristalúria (incluindo lesão renal aguda) (ver secção 4.4 e 4.9)
* A incidência destes acontecimentos adversos resulta de ensaios clínicos envolvendo um total de aproximadamente 6.000 doentes adultos e pediátricos a tomar amoxicilina.	

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.
INFARMED, I.P.
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais de sobredosagem
Podem ser evidentes sintomas gastrointestinais (tais como náuseas, vómitos e diarreia) e perturbação dos equilíbrios dos fluídos e eletrolítico. Tem sido observada cristalúria devido à amoxicilina, nalguns casos levando a insuficiência renal (ver secção 4.4). Podem ocorrer convulsões em doentes com função renal comprometida ou em doentes a receber doses elevadas (ver secções 4.4 e 4.8).

Tratamento da intoxicação
Os sintomas gastrointestinais podem ser tratados sintomaticamente, tendo em atenção o equilíbrio hidroelectrolítico.

A amoxicilina pode ser removida da circulação por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: penicilinas de largo espectro; código ATC: J01CA04.

Mecanismo de ação
A amoxicilina é uma penicilina semissintética (antibiótico beta-lactâmico) que inibe uma ou mais enzimas (frequentemente referidas como proteínas de ligação à penicilina, PBPs) na via biossintética do peptidoglicano bacteriano, que é um componente integrante da estrutura da parede celular bacteriana. A inibição da síntese do peptidoglicano leva a um enfraquecimento da parede celular, normalmente seguido de lise e morte celular.

A amoxicilina é suscetível de sofrer degradação por beta-lactamases produzidas por bactérias resistentes, pelo que o espectro de atividade da amoxicilina isolada não inclui organismos produtores destas enzimas.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica
O tempo em que se mantém a concentração do fármaco acima da Concentração Inibitória Mínima (T>CIM) é considerado o principal determinante da eficácia da amoxicilina.

Mecanismos de resistência
Os principais mecanismos de resistência à amoxicilina são:

Inativação por beta-lactamases bacterianas.
Alteração das PBPs, que reduzem a afinidade do agente antibacteriano para o alvo.

A impermeabilidade da bactéria ou mecanismos de bomba de efluxo podem causar ou contribuir para a resistência bacteriana, particularmente em bactérias Gram-negativas.

Valores de concentrações críticas (breakpoints)
Os valores de concentrações inibitórias mínimas (CIM) críticas para a amoxicilina são as designadas pelo Comité Europeu no Teste à Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) versão 13.0.

Organismo	Concentrações críticas de suscetibilidade (µg/ml)	
	Suscetível ≤	Resistente >
Haemophilus influenzae[1]	0,001	2
Moraxella catarrhalis	Nota[2]	Nota[2]
Staphylococcus spp.	Nota [3, 4, 5]	Nota [3, 4, 5]
Enterococcus spp.[6]	4[7]	8[7]
Streptococcus grupo A, B, C e G (outras indicações além de meningite)	Nota[8]	Nota[8]
Streptococcus pneumoniae	0,5	1
Enterobacterales[9]	8	8
Concentrações críticas não relacionadas com espécies	2	8
Streptococci do grupo viridans	0,5	2
Pasteurella multocida	1	1
Heliobacter pylori	0,125	0,125
Neisseria gonorrhoeae	Nota[10]	Nota[10]

[1] Os isolados beta-lactamase positivos podem ser considerados resistentes à ampicilina, amoxicilina e piperacilina sem inibidores. Os testes baseados em cefalosporinas cromogénicas podem ser utilizados para detetar a beta-lactamase.

[2] A maioria de M. catarrhalis produzem beta-lactamase, contudo a produção de beta-lactamase é lenta e pode originar resultados fracos com testes in vitro. Os produtores de beta-lactamase devem ser considerados resistentes às penincilinas e às aminopenincilinas sem inibidores.

[3] A maioria dos S. Aureus são produtores de penicilinase e alguns são resistentes à meticilina. Qualquer um dos mecanismos os torna resistentes à benzilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina e ticarcilina. Os isolados que testam suscetível à benzilpenicilina e cefoxitina podem ser considerados suscetíveis a todas as penicilinas. Os isolados que são resistentes à benzilpenicilina, mas suscetíveis à cefoxitina, são suscetíveis à combinação de inibidores de beta-lactamase, às isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina e flucloxacilina) e à nafcilina. Para agentes admnistrados por via oral, deve-se ter precaução em atingir exposição suficiente no local da infeção. Os isolados que são resistentes à cefoxitina são resistentes a todas as penicilinas.

[4] A maioria dos staphylococci são produtores de penicilinase e alguns são resistentes à meticilina. Qualquer um dos mecanismos os torna resistentes à benzilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina e ticarcilina. Nenhum dos métodos atualmente disponíveis pode detetar com confiança a produção de penicilinase em staphylococci coagulase negativos, mas a resistência à meticilina pode ser detetada com cefoxitina, conforme descrito.

[5] S. saprophyticus suscetíveis à ampicilina são mecA negativos e suscetíveis à ampicilina, amoxicilina e piperacilina (sem ou com inibidor da beta-lactamase).

[6] As concentrações críticas de aminopenicilina em enterococci baseiam-se na admnistração intravenosa. Para a admnistração oral, a concentração crítica é relevante apenas para infeções do trato urinário.

[7] No E. faecalis, a suscetibilidade à ampicilina, amoxicilina e piperacilina (sem ou com inibidor da beta-lactamase) é o fenótipo esperado, enquanto no E. faecium a resistência é comum. Os isolados resistentes à ampicilina podem ser considerados resistentes à ampicilina, amoxicilina e piperacilina (com ou sem inibidor da beta-lactamase). Para E. faecalis com teste de resistência à ampicilina com difusão em disco, deve-se confirmar com um teste CIM.

[8] A suscetibilidade às penicilinas dos streptococcus dos grupos A, B, C e G é inferida a partir da suscetibilidade à benzilpenicilina (outras indicações além de meningite) com a exceção da fenoximetilpenicilina e isoxazolilpenicilinas para os streptococcus do grupo B, para a qual a terapia com qualquer um destes agentes é considerada inadequada.

[9] Para obter informações sobre como implementar novas concentrações críticas de aminopenicilinas ver https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/.

[10] Teste sempre para beta-lactamase (podem ser utilizados testes baseados numa cefalosporina cromogénica). Se beta-lactamase for positiva, considerar resistente à ampicilina e amoxicilina. Se beta-lactamase for negativa, determinar o CIM de benzilpenicilina. Inferir a suscetibilidade da ampicilina e amoxicilina a partir do CIM de benzilpenicilina (não considere a suscetibilidade de benilpenicilina).

A prevalência de resistência pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas e a informação local sobre resistência é desejável, particularmente para o tratamento de infeções graves. Conforme necessário, deverá ser obtido aconselhamento com peritos quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do agente em pelo menos algum tipo de infeções é questionável.

Suscetibilidade in vitro de microorganismos para a amoxicilina
Espécies Geralmente Suscetíveis
Aeróbios Gram-positivos: Enterococcus faecalis

Estreptococos beta-hemolíticos (Grupos A, B, C e G)
Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema
Aeróbios Gram-negativos: Escherichia coli Haemophilus influenzae Helicobacter pylori Proteus mirabilis Salmonella typhi Salmonella paratyphi Pasteurella multocida
Aeróbios Gram-positivos: Estafilococos coagulase negativa Staphylococcus aureus£ Streptococcus pneumoniae Estreptococos do grupo Viridans
Anaeróbios Gram-positivos: Clostridium spp.
Anaeróbios Gram-negativos: Fusobacterium spp.
Outros: Borrelia burgdorferi
Organismos inerentemente resistentes†
Aeróbios Gram-positivos: Enterococcus faecium†
Aeróbios Gram-negativos: Acinetobacter spp. Enterobacter spp. Klebsiella spp. Pseudomonas spp.
Anaeróbios Gram-negativos: Bacteroides spp. (muitas estirpes de Bacteroides fragilis são resistentes).
Outros: Chlamydia spp. Mycoplasma spp. Legionella spp.
† Susceptibilidade intermédia natural na ausência de mecanismos de resistência adquirida.

£ Quase todos os S.aureus são resistentes à amoxicilina devido à produção de penicilinase. Adicionalmente, todas as estirpes resistentes à meticilina são resistentes à amoxicilina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
A amoxicilina dissocia-se totalmente em solução aquosa a pH fisiológico. É bem e rapidamente absorvida pela via de administração oral. Após administração oral, a biodisponibilidade da amoxicilina é de aproximadamente 70%. O tempo para atingir a concentração plasmática máxima (Tmax) é de aproximadamente uma hora.

Os resultados farmacocinéticos de um estudo, no qual uma dose de amoxicilina de 250 mg três vezes por dia foi administrada no estado de jejum a grupos de voluntários saudáveis, são apresentados abaixo.

Cmax	Tmax *	AUC (0-24h)	T ½
(μg/ml)	(h)	(μg.h/ml)	(h)
3,3 ± 1,12	1,5 (1,0-2,0)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56
*Mediana (intervalo)			

No intervalo de 250 a 3000 mg a biodisponibilidade é linear em proporção da dose (medida como Cmax e AUC). A absorção não é influenciada pela ingestão simultânea de alimentos.

A hemodiálise pode ser utilizada para eliminação de amoxicilina.

Distribuição
Cerca de 18% da quantidade plasmática total de amoxicilina está ligada às proteínas e o volume aparente de distribuição é de cerca de 0,3 a 0,4 l/kg.

Após administração intravenosa, a amoxicilina foi encontrada na vesícula biliar, tecido abdominal, pele, gordura, tecidos musculares, fluidos peritoneal e sinovial, bílis e pus. A amoxicilina não se distribui adequadamente no líquido cefalorraquidiano.

A partir de estudos em animais não existe evidência de retenção tecidular significativa de compostos derivados do fármaco. A amoxicilina, tal como a maioria das penicilinas, pode ser detetada no leite materno (ver secção 4.6).

A amoxicilina demonstrou atravessar a barreira placentária (ver secção 4.6).

Biotransformação
A amoxicilina é parcialmente excretada na urina como ácido penicilóico inativo, em quantidades equivalentes de até 10 a 25% da dose inicial.

Eliminação
A principal via de eliminação da amoxicilina é a via renal.

A amoxicilina tem uma semivida média de eliminação de aproximadamente uma hora e uma depuração média total de aproximadamente 25 l/hora em indivíduos saudáveis. Aproximadamente 60 a 70% da amoxicilina é excretada inalterada na urina durante as primeiras 6 horas após a administração de uma dose única de 250 mg ou 500 mg de amoxicilina. Vários estudos determinaram que a excreção urinária da amoxicilina é de 50-85% ao longo de um período de 24 horas.

O uso concomitante de probenecida retarda a excreção de amoxicilina (ver secção 4.5).

Idade
A semivida de eliminação da amoxicilina é semelhante em crianças com cerca de 3 meses até aos 2 anos de idade e crianças mais velhas e adultos. Para crianças muito novas (incluindo recém-nascidos de pré-termo) na primeira semana de vida o intervalo de administração não deve exceder a administração de duas vezes por dia devido à imaturidade da via de eliminação renal. Porque os doentes idosos têm uma maior probabilidade de terem a função renal diminuída, deve tomar-se precaução na seleção da dose, e poderá ser útil monitorizar a função renal.

Género
Após administração oral de amoxicilina a voluntários masculinos e femininos saudáveis, o género não revelou qualquer impacto significativo na farmacocinética da amoxicilina.

Compromisso renal
A depuração sérica total da amoxicilina diminui proporcionalmente com o decréscimo da função renal (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático
Nos doentes com compromisso hepático, a dosagem deve ser selecionada com precaução e a função hepática monitorizada a intervalos regulares.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade com amoxicilina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:
Estearato de magnésio (E572)

Invólucro da cápsula:
Gelatina
Eritrosina (E127)
Dióxido de titânio (E171)
Indigotina (E132)
Óxido de ferro, amarelo (E172)

Tinta de impressão:
Shellac (E904)
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de alumínio PVC/PVC-PVdC. Os blisteres são acondicionados numa embalagem de cartão.
Embalagens de 10, 12, 16, 20, 21, 24, 30 e 100 cápsulas.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Beecham Portuguesa - Produtos Farmacêuticos e Químicos, Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 3
Arquiparque-Miraflores
1495-131 Algés
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Número de registo no INFARMED, I.P: 8352112 - 16 cápsulas, 500 mg, blister PVC/Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de maio de 1973
Data de revisão: 29 de outubro de 1996
Data da última renovação: 23 de junho de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

15 de novembro de 2023