

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amoxicilină Trihidrat Sandoz 125 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală
Amoxicilină Trihidrat Sandoz 250 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 5 ml de suspensie orală reconstituită conține amoxicilină 125 mg (sub formă de amoxicilină trihidrat).

Fiecare 5 ml de suspensie orală reconstituită conține amoxicilină 250 mg (sub formă de amoxicilină trihidrat).

Excipienți cu efect cunoscut:

5 ml de suspensie orală reconstituită conțin 8,5 mg aspartam (E 951), 7,1 mg benzoat de sodiu (E 211), până la 3,0 mg alcool benzilic, până la 0,44 mg benzoat de benzil, 0,14 mg sorbitol (E 420), 100 ng dioxid de sulf (E 220) și 0,68 mg glucoză.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 5 ml de suspensie orală reconstituită adică practic „nu conține sodiu”.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie orală

Pulbere cu miros de fructe, de culoare albă până la slab gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Amoxicilină Trihidrat Sandoz este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți și copii (vezi pct. 4.2, 4.4, și 5.1):

- Sinuzită bacteriană acută
- Otită medie acută
- Amigdalite și faringite streptococice acute
- Acutizarea bronșitei cronice
- Pneumonie dobândită în comunitate

- Cistită acută
- Bacteriurie asimptomatică în timpul sarcinii
- Pielonefrită acută
- Febră tifoidă și paratifoidă
- Abces dentar cu celulită difuzantă
- Infecții la nivelul articulațiilor protezate
- Eradicarea *Helicobacter pylori*
- Boala Lyme

Amoxicilină Trihidrat Sandoz este indicat, de asemenea, în profilaxia endocarditei.

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de **Amoxicilină Trihidrat Sandoz** care este selectată pentru tratamentul unei infecții individuale trebuie să ia în considerare următoarele:

- Agenții patogeni preconizați și sensibilitatea lor posibilă la agenții antibacterieni (vezi pct. 4.4)
- Severitatea și locul infecției
- Vârsta, greutatea și funcția renală a pacientului; după cum este prezentat mai jos.

Durata tratamentului trebuie determinată în funcție de tipul infecției și de răspunsul pacientului și ar trebui, în general, să fie cât mai scurtă posibil. Unele infecții necesită perioade mai lungi de tratament (vezi pct. 4.4 referitor la tratamentul prelungit).

Adulți și copii > 40 kg

Indicație*	Doze*
Sinuzită bacteriană acută	250 mg până la 500 mg la fiecare 8 ore sau 750 mg până la 1 g la fiecare 12 ore
Bacteriurie asimptomatică în timpul sarcinii	
Pielonefrită acută	Pentru infecții severe 750 mg până la 1 g la fiecare 8 ore
Abces dentar cu celulită difuzantă	
Cistită acută	Cistita acută poate fi tratată cu 3 g de două ori pe zi timp de o zi
Otită medie acută	500 mg la fiecare 8 ore, 750 mg până la 1 g la fiecare 12 ore
Amigdalită și faringită streptococică acută	
Acutizarea bronșitei cronice	Pentru infecții severe 750 mg până la 1 g la fiecare 8 ore timp de 10 zile
Pneumonie dobândită în comunitate	500 mg până la 1 g la fiecare 8 ore

Febră tifoidă și paratifoidă	500 mg până la 2 g la fiecare 8 ore
Infecții la nivelul articulațiilor protezate	500 mg până la 1 g la fiecare 8 ore
Profilaxia endocarditei	2 g administrate pe cale orală, doză unică 30 până la 60 minute înaintea procedurii
Eradicarea <i>Helicobacter pylori</i>	750 mg până la 1 g de două ori pe zi în asociere cu un inhibitor al pompei de protoni (de exemplu omeprazol, lansoprazol) și cu un alt antibiotic (de exemplu claritromicină, metronidazol) timp de 7 zile
Boala Lyme (vezi pct. 4.4)	Stadiu incipient: 500 mg până la 1 g la fiecare 8 ore până la un maxim de 4 g/zi divizat în doze egale timp de 14 zile (10 până la 21 zile) Stadiu avansat (implicații sistemice): 500 mg până la 2 g la fiecare 8 ore până la un maxim de 6 g/zi divizat în doze egale timp de 10 până la 30 zile
* Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale de tratament pentru fiecare indicație	

Copii < 40 kg

Copiii pot fi tratați cu amoxicilină capsule, comprimate dispersabile, suspensii sau pulberi. La copiii cu vârsta mai mică de 6 luni se recomandă amoxicilina sub formă de suspensie. La copiii cu greutatea de 40 kg sau mai mare trebuie prescrise dozele de la adulți.

Doze recomandate:

Indicație⁺	Doze⁺
Sinuzită bacteriană acută	20 până la 90 mg/kg/zi divizate în doze egale*
Otită medie acută	
Pneumonie dobândită în comunitate	
Cistită acută	
Pielonefrită acută	
Abces dentar cu celulită difuzantă	40 până la 90 mg/kg/zi divizate în doze egale*
Amigdalită și faringită streptococică acută	
Febră tifoidă și paratifoidă	100 mg/kg/zi în trei doze egale
Profilaxia endocarditei	50 mg/kg administrat pe cale orală, doză unică cu 30 până la 60 minute înainte de procedură

Boala Lyme (vezi pct. 4.4)	Stadiu incipient: 25 până la 50 mg/kg/zi divizat în trei doze egale timp de 10 până la 21 zile Stadiu avansat (implicații sistemice): 100 mg/kg/zi divizat în trei doze egale timp de 10 până la 30 zile
+ Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale de tratament pentru fiecare indicație *Regimurile de tratament cu două doze pe zi trebuie luate în considerare doar atunci când doza este la limita superioară.	

Vârstnici

Ajustarea dozei nu este considerată a fi necesară.

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 administrat de două ori pe zi (maxim 500 mg de două ori pe zi)
mai mic de 10	maxim 500 mg/zi	15 mg/kg administrat o dată pe zi (maxim 500 mg)
[#] În majoritatea cazurilor se preferă tratamentul parenteral.		

La pacienții care fac hemodializă

Amoxicilina poate fi eliminată din circulația sanguină prin hemodializă.

	Hemodializă
Adulți și copii ≥ 40 kg	15 mg/kg/zi administrată o singură dată pe zi. Înainte de hemodializă trebuie administrată o doză suplimentară de 15 mg/kg. În vederea restabilirii concentrațiilor de medicament din sânge, după hemodializă trebuie administrată încă o doză de 15 mg/kg.

La pacienții care fac dializă peritoneală

Doza maximă de amoxicilină este 500 mg/zi.

Insuficiență hepatică

Doza trebuie stabilită cu precauție iar funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale regulate (vezi pct 4.4 și 4.8).

Mod de administrare

Amoxicilină Trihidrat Sandoz este pentru administrare orală.

Absorbția **Amoxicilină Trihidrat Sandoz** nu este influențată de alimente.

Tratamentul poate fi inițiat parenteral conform recomandărilor de dozare ale medicamentului cu

administrare parenterală și poate fi continuat cu un medicament cu administrare orală.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

Antecedente de reacții de hipersensibilitate severă imediată (de exemplu anafilaxie) la un alt antibiotic beta-lactamic (de exemplu cefalosporine, carbapenem, sau monobactam).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Înainte de începerea tratamentului cu amoxicilină, trebuie efectuată o anamneză atentă cu privire la reacțiile anterioare de hipersensibilitate la peniciline, cefalosporine sau alte antibiotice beta-lactamice (vezi pct. 4.3 și 4.8).

La pacienții tratați cu penicilină au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale (incluzând reacții anafilactoide și reacții cutanate severe). De asemenea, reacțiile de hipersensibilitate pot progresa la sindrom Kounis, o reacție alergică gravă care poate determina apariția infarctului miocardic (vezi pct. 4.8). Apariția acestor reacții este mai probabilă la persoanele cu antecedente de hipersensibilitate la penicilină și persoanele cu atopie. Dacă apare o reacție alergică, tratamentul cu amoxicilină trebuie întrerupt și trebuie inițiat un tratament alternativ adecvat.

Sindromul de enterocolită indus de medicament (SEIM) a fost raportat în principal la copiii cărora li s-a administrat amoxicilină (vezi pct. 4.8). SEIM este o reacție alergică care are ca simptom principal vărsăturile repetitive (1-4 ore după administrarea medicamentului) în absența simptomelor alergice cutanate sau respiratorii. Alte simptome pot include dureri abdominale, diaree, hipotensiune arterială sau leucocitoză cu neutrofilie. Au existat cazuri grave, inclusiv progresia spre șoc.

Microorganisme rezistente

Amoxicilina este adecvată pentru tratamentul anumitor tipuri de infecții doar dacă agentul patogen a fost deja documentat și este cunoscut ca fiind sensibil sau dacă există o probabilitate mare ca agentul patogen să fie sensibil la tratamentul cu amoxicilină (vezi pct. 5.1). Acest lucru se aplică în special atunci când se ia în considerare tratamentul la pacienții cu infecții ale tractului urinar și infecții grave ale urechii, nasului și gâtului.

Convulsii

Convulsiile pot să apară la pacienții cu insuficiență renală sau la cei care primesc doze mari sau la pacienții cu factori predispozanți (de exemplu antecedente de crize convulsive, epilepsie tratată sau afecțiuni meningeale (vezi pct. 4.8).

Insuficiență renală

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

Reacții cutanate

Apariția la începerea tratamentului a eritemului generalizat febril asociat cu pustule poate fi un simptom al pustulozei exantematice generalizate acute (AEGP, vezi pct 4.8). Această reacție necesită întreruperea tratamentului cu amoxicilină și este contraindicată orice administrare ulterioară.

Amoxicilina trebuie evitată dacă se suspectează mononucleoza infecțioasă deoarece apariția unei erupții cutanate morbiliforme a fost asociată cu această afecțiune ca urmare a utilizării amoxicilinei.

Reacția Jarisch-Herxheimer

Reacția Jarisch-Herxheimer a fost observată în urma tratamentului cu amoxicilină pentru boala Lyme (vezi pct. 4.8). Aceasta rezultă direct din activitatea bactericidă a amoxicilinei asupra bacteriilor care cauzează boala Lyme, spirochetele *Borrelia burgdorferi*. Pacienții trebuie să fie informați că acest lucru este o consecință obișnuită și auto-limitantă a tratamentului cu antibiotice a bolii Lyme.

Suprainfecția cu microorganisme rezistente

Utilizarea prelungită poate duce, ocazional, la suprainfecția cu microorganisme rezistente. Colitele asociate antibioticelor au fost raportate aproximativ la toate medicamentele antimicrobiene și pot varia în severitate de la forme ușoare la cele care pot pune în pericol viața (vezi pct. 4.8). Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după administrarea de antibiotice. Dacă apare colita asociată antibioticului, tratamentul cu amoxicilină trebuie întrerupt imediat, trebuie consultat un medic și trebuie inițiat un tratament corespunzător. Medicamentele antiperistaltice sunt contraindicate în această situație.

Tratamentul prelungit

În timpul tratamentului prelungit se recomandă evaluarea periodică a funcționării organelor; inclusiv evaluarea funcției renale, hepatice și hematopoietice. Au fost raportate valori crescute ale enzimelor hepatice și modificări ale numărului de celule din sânge (vezi pct. 4.8).

Anticoagulante

Prelungirea timpului de protrombină a fost rar raportată la pacienții care fac tratament cu amoxicilină. Trebuie efectuată o monitorizare adecvată atunci când sunt prescrise concomitent anticoagulante. Pot fi necesare ajustări ale dozei de anticoagulante orale pentru a menține concentrația dorită de anticoagulante (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Cristalurie

La pacienții cu diureză scăzută, foarte rar a fost observată cristalurie (incluzând afecțiuni renale acute), în special la tratamentul parenteral. În timpul administrării dozelor mari de amoxicilină se recomandă un consum de lichide corespunzător pentru a reduce posibilitatea de apariție a cristaluriei. La pacienții cu cateter la nivelul vezicii urinare, trebuie menținută o verificare periodică a permeabilității (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Interferența cu testele de laborator

Concentrațiile crescute de amoxicilină în ser sau în urină pot afecta testele de laborator. Datorită concentrațiilor mari de amoxicilină din urină, se pot obține frecvent rezultate fals-pozitive în cazul metodelor chimice.

Se recomandă ca atunci când se testează prezența glucozei în urină în timpul tratamentului cu amoxicilină, să se utilizeze metoda enzimatică cu glucozo-oxidază.

Prezența amoxicilinei poate altera rezultatele testelor pentru determinarea estriolului la femeile însărcinate.

Amoxicilină Trihidrat Sandoz conține aspartam, benzoat de sodiu, alcool benzilic, benzoat de benzil, etanol, sorbitol, dioxid de sulf, glucoză și sodiu.

Acest medicament conține 8,5 mg aspartam în 5 ml suspensie orală reconstituită. Aspartamul este o sursă de fenilalanină. Acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu fenilcetonurie (PKU). Nu sunt disponibile date non-clinice și clinice pentru evaluarea utilizării aspartamului la sugarii cu vârsta sub 12 săptămâni.

Acest medicament conține 7,1 mg benzoat de sodiu în 5 ml suspensie orală reconstituită, fiind ușor iritant pentru ochi, piele și mucoasă. Acest medicament conține până la 0,44 mg benzoat de benzil în 5 ml suspensie orală reconstituită. Benzoatul de sodiu și benzoatul de benzil pot crește riscul de apariție a icterului (îngălbenirea pielii și a ochilor) la nou-născuți (cu vârsta de până la 4 săptămâni).

Acest medicament conține până la 3,0 mg alcool benzilic în 5 ml suspensie orală reconstituită. Alcoolul benzilic poate provoca reacții alergice. Alcoolul benzilic a fost asociat cu riscul unor efecte adverse severe, inclusiv probleme de respirație la copiii mici. Dozele mari trebuie utilizate cu prudență și numai dacă este necesar, în special la subiecții cu insuficiență hepatică sau renală din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică).

Acest medicament conține 0,14 mg sorbitol în 5 ml suspensie orală reconstituită.

Acest medicament conține 100 ng dioxid de sulf. Poate provoca rareori reacții de hipersensibilitate severă și bronhospasm.

Acest medicament conține 0,68 mg de glucoză. Pacienții cu malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

Acest medicament conține cantități mici de etanol, mai puțin de 100 mg în 5 ml suspensie orală reconstituită.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) în 5 ml suspensie orală reconstituită, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Probenecid

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de probenecid. Probenecid scade secreția tubulară renală a amoxicilinei. Utilizarea concomitentă a probenecid poate duce la creșterea și prelungirea concentrațiilor de amoxicilină din sânge.

Alopurinol

Administrarea concomitentă de alopurinol în timpul tratamentului cu amoxicilină poate crește probabilitatea de apariție a reacțiilor alergice cutanate.

Tetracicline

Tetraciclinele și alte medicamente bacteriostatice pot interfera cu efectele bactericide ale amoxicilinei.

Anticoagulante orale

Anticoagulantele orale și penicilinele au fost folosite pe scară largă în practică, fără rapoarte de interacțiune. Cu toate acestea, în literatura de specialitate există cazuri de creștere a raportului internațional standardizat la pacienții menținuți pe acenocumarol sau warfarină și cărora li s-a prescris tratament cu amoxicilină. Dacă este necesară administrarea concomitentă, timpul de protrombină sau raportul internațional standardizat trebuie monitorizate atent la începerea sau întreruperea tratamentului cu amoxicilină. Mai mult, poate fi necesară ajustarea dozei de anticoagulante orale (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Metotrexat

Penicilinele pot reduce excreția metotrexatului determinând o creștere potențială a toxicității.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere. Datele limitate cu privire la utilizarea amoxicilinei în timpul sarcinii la om nu au indicat un risc crescut de malformații congenitale. Amoxicilina poate fi utilizată în timpul sarcinii atunci când beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale asociate cu tratamentul.

Alăptarea

Amoxicilina se excretă în cantități mici în laptele matern, cu un risc posibil de sensibilizare. În consecință, copiii alăptați la sân pot prezenta diaree și infecții fungice la nivelul membranelor mucoase, prin urmare trebuie luată în considerare întreruperea alăptării. Amoxicilina poate fi utilizată în timpul alăptării numai după evaluarea raportului beneficiu/risc de către medicul curant.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele fertilității la om. Studiile asupra funcției de reproducere la animale nu au indicat efecte asupra fertilității.

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

Nu au fost efectuate studii asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, pot apărea efecte nedorite (de exemplu reacții alergice, amețeli, convulsii), care pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvent raportate reacții adverse (RA) sunt diareea, greața și erupțiile cutanate.

Reacțiile adverse provenite din studiile clinice și din supravegherea de după punerea pe piață a amoxicilinei, sunt prezentate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe sisteme, clase și organe.

Următoarea terminologie a fost folosită pentru a clasifica frecvența de apariție a 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 (nu poate fi estimată din datele disponibile)

<u>Infectii și infestări</u>	
Foarte rare	Candidoze cutaneo-mucoase
<u>Tulburări hematologice și limfatice</u>	
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).
<u>Tulburări cardiace</u>	
Cu frecvență necunoscută	Sindrom Kounis
<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>	
Foarte rare	Reacții alergice severe, inclusiv edem angioneurotic, anafilaxie, boala serului, vasculită alergică (vezi pct. 4.4).
Cu frecvență necunoscută	Reacția Jarisch-Herxheimer (vezi pct. 4.4).
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	
Foarte rare	Hiperkinezie, amețeli și convulsii (vezi pct. 4.4).
<u>Tulburări gastrointestinale</u>	
<i>Date din studiile clinice</i>	
*Frecvente	Diaree și greață
*Mai puțin frecvente	Vărsături
<i>Date după punerea pe piață</i>	
Foarte rare	Colite asociate antibioticelor (inclusiv colită pseudomembranoasă și colită hemoragică vezi pct. 4.4). Limbă neagră cu aspect păros Modificări superficiale de culoare superficiale ale dinților [#]
Cu frecvență necunoscută	Sindrom de enterocolită indus de medicament
<u>Tulburări hepatobiliare</u>	
Foarte rare	Hepatită și icter colestatic. Creștere moderată a enzimelor hepatice ASAT și/ sau ALAT
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>	
<i>Date din studiile clinice</i>	
*Frecvente	Erupții cutanate
*Mai puțin frecvente	Urticarie și prurit

<i>Date după punerea pe piață</i>	
Foarte rare	Reacții cutanate precum eritem polimorf, sindromul Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, dermatită buloasă și exfoliativă, pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA) (vezi pct. 4.4) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS).
Cu frecvență necunoscută	Boala cu IgA liniară
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Foarte rare	Nefrită interstițială
Cu frecvență necunoscută	Cristalurie (incluzând afecțiuni renale acute) (vezi pct. 4.4 și 4.9 Supradozaj)
* Incidența acestor RA a fost derivată din studiile clinice care au implicat un total de aproximativ 6000 de adulți, copii și adolescenți cărora li s-a administrat amoxicilină. # Modificări de culoare superficiale ale dinților au fost observate la copii. O bună igienă orală poate ajuta la prevenirea modificării culorii dinților, deoarece petele pot fi îndepărtate prin periere.	

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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomele și semnele supradozajului:

Simptome gastrointestinale (precum greață, vărsături și diaree) și dezechilibrul hidro-electrolitic pot fi evidente. A fost observată cristalurie cauzată de amoxicilină, care în unele cazuri duce la insuficiență renală (vezi pct. 4.4). Pot apărea convulsii la pacienții cu funcția renală afectată sau la cei care primesc doze mari de amoxicilină (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Tratamentul intoxicației

Simptomele gastrointestinale pot fi tratate simptomatic, cu atenție la echilibrul hidro-electrolitic. Amoxicilina poate fi eliminată din circulația sanguină prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: peniciline cu spectru extins. Codul ATC: J01CA04.

Mecanism de acțiune

Amoxicilina este o penicilină semisintetică (antibiotic beta-lactamic) care inhibă una sau mai multe enzime (adesea menționate ca proteine de legare a penicilinei, PLP) din calea de biosinteză a peptidoglicanilor bacterieni, care sunt o componentă structurală integrantă a peretelui celular bacterian. Inhibarea sintezei peptidoglicanului duce la slăbirea peretelui celular, care este de obicei urmată de liză celulară și moarte.

Amoxicilina este sensibilă la degradare prin beta-lactamazele produse de bacteriile rezistente și prin urmare spectrul de activitate al amoxicilinei în monoterapie nu include organisme care produc aceste enzime.

Relația farmacocinetică/ farmacodinamie

Timpul peste concentrația minimă inhibitorie ($T > CMI$) este considerat a fi factorul determinant major al eficacității amoxicilinei.

Mecanisme de rezistență

Principalele mecanisme de rezistență la amoxicilină sunt:

- Inactivarea prin beta-lactamaze bacteriene.
- Alterarea PLP, ceea ce reduce afinitatea agentului antibacterian față de țintă.

Impermeabilitatea bacteriilor sau mecanismul pompei de eflux pot determina sau pot contribui la rezistența bacteriană, în special la bacteriile Gram-negative.

Concentrații critice

Concentrațiile minime inhibitorii critice pentru amoxicilină sunt cele prevăzute de Comitetul European privind Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) versiunea 5.0.

Microorganism	CMI critică (mg/L)	
	Sensibil \leq	Rezistent $>$
Enterobacteriacee	8 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Notă ²	Notă ²
<i>Enterococcus</i> spp. ³	4	8
Streptococcus grupele A, B, C și G	Notă ⁴	Notă ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Notă ⁵	Notă ⁵
Streptococi din grupul viridans	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 ⁶	2 ⁶
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Notă ⁷	Notă ⁷
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Anaerobi Gram-pozitiv cu excepția <i>Clostridium difficile</i> ⁸	4	8
Anaerobi Gram-negativ ⁸	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 ⁹	0,125 ⁹

<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Valori critice care nu au legătură cu specia ¹⁰	2	8
<p>¹Enterobacteriaceele de tip sălbatic sunt clasificate ca fiind sensibile la aminopeniciline. Unele țări preferă să clasifice izolatele de tip sălbatic ale <i>E. coli</i> și <i>P. mirabilis</i> ca fiind intermediare. În aceste cazuri, se utilizează CMI critică $S \leq 0,5$ mg/L</p> <p>²Majoritatea stafilococilor sunt producători de penicilinază, care sunt rezistenți la amoxicilină. Izolatele rezistente la meticilină sunt, cu câteva excepții, rezistente la toți agenții beta-lactamici.</p> <p>³Sensibilitatea la amoxicilină poate fi dedusă din sensibilitatea la ampicilină</p> <p>⁴Sensibilitatea la penicilină a streptococilor din grupele A, B, C și G este dedusă din sensibilitatea la benzilpenicilină.</p> <p>⁵Valorile critice se referă doar la izolatele non-meningită. Pentru izolatele clasificate ca intermediare la ampicilină trebuie evitat tratamentul cu amoxicilină. Sensibilitatea dedusă din CMI pentru ampicilină.</p> <p>⁶Valorile critice se bazează pe administrarea intravenoasă. Izolatele pozitive la beta-lactamază trebuie raportate ca rezistente.</p> <p>⁷Microorganismele producătoare de beta-lactamază trebuie raportate ca rezistente</p> <p>⁸Sensibilitatea la amoxicilină poate fi dedusă din sensibilitatea la benzilpenicilină.</p> <p>⁹Valorile critice se bazează pe valorile limită epidemiologice (ECOFF), care disting izolatele de tip sălbatic de izolatele cu sensibilitate redusă.</p> <p>¹⁰Concentrațiile critice care nu sunt legate de specii se bazează pe doze de cel puțin 0,5 g x 3 sau 4 doze pe zi (1,5 până la 2 g/zi).</p>		

Prevalența rezistenței poate varia geografic și în timp pentru speciile selectate, iar informațiile locale despre rezistență sunt utile mai ales atunci când se tratează infecții severe.

După cum este necesar, trebuie cerut sfatul experților când prevalența locală a rezistenței este în măsură să facă îndoielnică utilitatea medicamentului cel puțin în anumite tipuri de infecții.

Sensibilitatea in vitro a microorganismelor la amoxicilină
Specii frecvent sensibile
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitive:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> Streptococ Beta-hemolitic (Grupele A, B, C și G) <i>Listeria monocytogenes</i>
Specii pentru care rezistența dobândită poate reprezenta o problemă
<u>Microorganisme aerobe Gram-negative:</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>Microorganismele aerobe Gram-pozitive:</u> Coagulase negativă staphylococcus <i>Staphylococcus aureus</i> [£] <i>Streptococcus pneumoniae</i> Streptococi din grupul viridans
<u>Microorganismele anaerobe Gram-pozitive:</u> <i>Clostridium</i> spp.
<u>Microorganismele anaerobe Gram-negativ:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Altele:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
Microorganismele cu rezistență inerentă[†]
<u>Microorganismele aerobe Gram-pozitive:</u> <i>Enterococcus faecium</i> [†]
<u>Microorganismele aerobe Gram-negativ:</u> <i>Acinetobacter</i> spp <i>Enterobacter</i> spp <i>Klebsiella</i> spp <i>Pseudomonas</i> spp
<u>Microorganismele anaerobe Gram-negativ:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (multe tulpini de <i>Bacteroides fragilis</i> sunt rezistente)
<u>Altele:</u> <i>Chlamydia</i> spp <i>Mycoplasma</i> spp <i>Legionella</i> spp.
[†] Sensibilitate naturală intermediară în absența mecanismelor de rezistență dobândită [£] Aproape toate <i>S.aureus</i> sunt rezistente la amoxicilină datorită producției de penicilinază. În plus, Toate tulpinile rezistente la meticilină sunt rezistente la amoxicilină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Amoxicilina disociază complet în soluție apoasă la pH fiziologic. Acesta este rapid și bine absorbit prin calea orală de administrare. Ca urmare a administrării orale, amoxicilina este biodisponibilă aproximativ 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 de trei ori pe zi în condiții de repaus alimentar la voluntari sănătoși.

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

În intervalul 250 până la 3000 mg biodisponibilitatea este direct proporțională cu doza (măsurată ca C_{max} și ASC). Absorbția nu este influențată de consumul simultan de alimente. Hemodializa poate fi utilizată pentru eliminarea amoxicilinei.

Distribuție

Aproximativ 18% din amoxicilina totală plasmatică este legată de proteine și volumul aparent de distribuție este de aproximativ 0,3 până la 0,4 l/kg.

După administrarea intravenoasă amoxicilina s-a regăsit în vezica biliară, țesutul abdominal, piele, grăsime, țesuturile musculare, lichidul sinovial și peritoneal, bilă și puroi. Amoxicilina nu se distribuie în mod adecvat în lichidul cefalorahidian.

Din studiile efectuate la animale nu există dovezi ale retenției tisulare semnificative a derivaților medicamentului. Amoxicilina, la fel ca majoritatea penicilinelor, poate fi detectată în laptele matern (vezi pct. 4.6).

S-a demonstrat că amoxicilina trece bariera placentară (vezi pct. 4.6).

Metabolizare

Amoxicilina este parțial excretată în urină sub formă de acid peniciloic în cantități echivalente cu până la 10 - 25% din doza inițială.

Eliminare

Principala cale de eliminare a amoxicilinei este calea renală.

Amoxicilina are un timp de înjumătățire mediu de aproximativ o oră și clearance-ul total mediu de aproximativ 25 l/oră la subiecții sănătoși. Aproximativ 60 până la 70% din amoxicilină este excretată nemodificată în urină în timpul primelor 6 ore după administrarea unei doze unice de amoxicilină de 250 mg sau 500 mg. Diferite studii au constatat că excreția urinară este de 50-85% pentru amoxicilină pe o perioadă de 24 ore.

Utilizarea concomitentă de probenecid întârzie excreția amoxicilinei (vezi pct. 4.5).

Vârsta

Timpul de înjumătățire plasmatică al amoxicilinei este similar pentru copiii cu vârsta între 3 luni până la 2 ani și peste și pentru adulți. Pentru copiii foarte tineri (inclusiv nou-născuți prematuri) în prima săptămână de viață intervalul de administrare nu trebuie să depășească de două ori doza zilnică de administrare datorită imaturității căii renale de eliminare. Deoarece pacienții vârstnici prezintă o probabilitate mai mare de a avea o funcție renală scăzută, alegerea dozei trebuie făcută cu prudență și se recomandă monitorizarea funcției renale.

Sex

După administrarea pe cale orală a amoxicilinei la subiecți sănătoși bărbați și femei, sexul nu a avut un impact semnificativ asupra farmacocineticii amoxicilinei.

Insuficiența renală

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

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică dozarea trebuie făcută cu precauție și funcția hepatică trebuie monitorizată regulat.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea cu amoxicilină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric anhidru	E 330
Benzoat de sodiu	E 211
Aspartam	E 951
Talc	E 553b
Citrat trisodic anhidru	E 331
Guar	E 412
Dioxid de siliciu, precipitat	E 551
Aromă de lămâie, pulbere (conține glucoză, sorbitol (E 420), dioxid de sulf (E220))	
Aromă de caisă și piersică, pulbere (conține benzoat de benzil, etanol, sorbitol (E 420), dioxid de sulf (E 220))	
Aromă de portocală, pulbere (conține alcool benzilic)	

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Valabilitate după reconstituirea soluției: 14 zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pulbere pentru suspensie orală: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

Suspensia reconstituită: A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulberea pentru suspensie orală este ambalată în flacoane din sticlă brună (tip III) de 60 ml prevăzute cu sistem de închidere din polipropilenă, cu filet, securizat pentru copii (apăsare + răsucire).

Pulberea pentru suspensie orală este ambalată în flacoane din sticlă brună (tip III) de 100 ml prevăzute cu sistem de închidere din polipropilenă, cu filet, securizat pentru copii (apăsare + răsucire).

[Amoxicilină Trihidrat Sandoz 125 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală]

Mărimi de ambalaj: 5,10 g pulbere pentru 60 ml suspensie orală

8,50 g pulbere pentru 100 ml suspensie orală

Lingurița dozatoare inclusă are gradații la 1,25 ml, 2,5 ml și 5,0 ml și este realizată din polipropilenă.

[Amoxicilină Trihidrat Sandoz 250 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală]

Mărimi de ambalaj: 6,60 g pulbere pentru 60 ml suspensie orală

11,0 g pulbere pentru 100 ml suspensie orală

Lingurița dozatoare sau seringă pentru administrare orală (cu adaptor) inclusă are gradații la 1,25 ml, 2,5 ml și 5,0 ml și este realizată din polipropilenă, respectiv polietilenă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

După deschiderea capacului, asigurați-vă că sigiliul este intact și atașat de marginea flaconului. Nu utilizați dacă sigiliul nu este intact. Agitați flaconul pentru afânarea pulberii.

După adăugarea a 56/55 ml apă la 5,10/6,60 g pulbere se obține 60 ml suspensie gata de utilizare.

După adăugarea a 94/92 ml apă la 8,50/11,00 g pulbere se obține 100 ml suspensie gata de utilizare.

Pentru reconstituirea suspensiei se umple flaconul cu apă proaspătă până la aproximativ 1 cm sub semn, se închide și se agită bine. După ce s-a așezat spuma se adaugă lent apă exact până la semn.

Se agită energic din nou.

Suspensia cu miros de fructe, de culoare albă până la slab gălbui este acum gata de utilizare.

Se agită bine flaconul înainte de fiecare utilizare.

Acest medicament nu trebuie utilizat dacă observați că pulberea a format aglomerări în flacon înainte de reconstituire.

După reconstituire medicamentul nu trebuie utilizat în cazul în care culoarea suspensiei reconstituite este diferită de cea descrisă anterior.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.
Calea Floreasca, nr. 169A
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459,
București, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI PUNERE PE PIAȚĂ

[Amoxicilină Trihidrat Sandoz 125 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală]
5476/2013/01-02

[Amoxicilină Trihidrat Sandoz 250 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală]
5477/2013/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizație - Martie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2023