

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

CIPAMOX 500mg, cápsulas duras

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CIPAMOX 500mg, cápsulas duras

Por cápsula dura:

Amoxicilina (sob a forma de Amoxicilina triidrato).....500mg

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas duras

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A Amoxicilina está indicada no tratamento de infecções causadas por agentes sensíveis à penicilina, sendo de considerar o alargado espectro de acção antimicrobiana deste antibiótico.

Deste modo **CIPAMOX** está indicado para o tratamento de infecções causadas por:

--Microorganismos Gram-positivos

·*Streptococcus e Staphylococcus* (otites, infecções da pele e tecidos moles, infecções do tracto respiratório superior e inferior como amigdalites, faringites, epiglottites, sinusites e exacerbações agudas de bronquite crónica)

·*Corynebacterium*

·*Listeria* (infecções durante a gravidez, granulomatose infantiséptica, sepsis, endocardites e meningites)

·*Bacillus anthracis*

·*Clostridium tetani e welchii*

--Microorganismos Gram-negativos

·*Neisseria gonorrhoeae e meningitidis* (gonorreia não complicada, infecções disseminadas causadas por gonococcus e meningites)

·*Haemophilus influenzae* (otites e infecções do tracto respiratório superior e inferior como broncopneumonias, sinusites e tratamento e profilaxia de exacerbações agudas de bronquite crónica)

·*Escherichia coli e Proteus mirabilis* (infecções agudas e não complicadas do tracto urinário)

·*Salmonella* (febre tifóide e paratifóide, enterocolite aguda e gastroenterites não complicadas)

4.2 Posologia e modo de administração

Em infecções do ouvido, nariz, orofaringe e tracto respiratório inferior devidas a estreptococos, pneumococos, estafilococos não produtores de penicilinase e *H. influenzae*; em infecções do tracto genito-urinário devidas a *E. coli*, *P. mirabilis* e *Str. Faecalis*; em infecções da pele e tecidos moles devidas a estreptococos e estafilococos susceptíveis: a dose usual, em todos estes casos, é de 500mg-1g de 8 em 8 horas em adultos e crianças de idade superior a 10 anos.

A dose geral não deverá ultrapassar os 120mg/kg/dia, repartida por 2 ou 3 tomas.

No grupo etário das crianças com idade inferior a 10 anos as dosagens são:

0-2 anos: 25mg/kg/dia em 2 ou 3 tomas diárias

2-10 anos: 50mg/kg/dia em 2 ou 3 tomas diárias

Neste grupo etário não deverá ser utilizada a via IM, preferindo-se a via oral (suspensão) e em casos muito graves, sob hospitalização, a via IV.

Crianças com peso superior a 20kg recebem as doses de adulto.

Na gonorreia não complicada, no homem e na mulher, a dose de 3g em dose única mostrou resultados satisfatórios.

No tratamento da vaginite não específica causada por *Gardnerella vaginalis*, no adulto, a Amoxicilina é administrada na dose de 1g 2 vezes por dia, durante 7 dias.

Em pacientes com insuficiência renal as doses e/ou frequência de administração de Amoxicilina devem ser modificadas em relação ao grau de compromisso renal, severidade da infecção e sensibilidade do microorganismo em causa. Assim:

Clearance de creatinina (ml/min)	Posologia
> 30ml/min	Sem adaptação: continuar o tratamento com a dose habitual e a frequência recomendada
10-30ml/min	Dose inicial: 1g Doses seguintes: 500mg de 12/12 horas
< 10ml/min	Dose inicial: 1g Doses seguintes: 500mg de 24/24 horas

Pacientes em hemodiálise deverão receber 250-500mg de Amoxicilina oral cada 24 horas e uma dose adicional da substância após cada sessão de hemodiálise.

4.3 Contra-indicações

A Amoxicilina está contra-indicada em pacientes com história de hipersensibilidade a qualquer penicilina, cefalosporina ou cefamicima.

Não deve ser utilizada em pacientes com mononucleose infecciosa ou leucemia linfática pela elevada frequência de exantema verificada com o uso de Ampicilina.

A Amoxicilina não deve ser associada ao Alopurinol e outros antigotosos pelo risco aumentado de reacções cutâneas.

O uso de Amoxicilina pode agravar a miastenia gravis.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

As reacções de hipersensibilidade podem ocorrer com maior frequência em indivíduos com história de sensibilidade a alérgenos. Deve efectuar-se uma história clínica cuidadosa no que concerne a possíveis reacções de hipersensibilidade anteriores com o uso de penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas e outros alérgenos.

Tal como com qualquer outro antibiótico poderá ocorrer o eventual aparecimento de micoses oportunistas e infecções provocadas por bactérias patogénicas, nomeadamente *Pseudomonas*, *Candida* e *Enterobacter*; nestas situações o tratamento deve ser suspenso e/ou instituída terapêutica adequada.

Como em qualquer terapêutica feita a longo termo, dever-se-á atender às provas de função hepática e renal e do sistema hematopoiético.

Casos de gonorreia com suspeita de lesão primária de sífilis devem ser sujeitos a exames de fundo escuro antes de receberem o tratamento. Em todos os outros casos em que houver suspeita de sífilis concomitante deverão ser executados testes serológicos mensais durante, no mínimo, 4 meses.

Nos pacientes com insuficiência renal, as doses e/ou frequência de administração da Amoxicilina deverão ser ajustadas em relação ao grau de compromisso renal, severidade da infecção e sensibilidade do microorganismo em causa.

A Amoxicilina não deve ser utilizada na mononucleose infecciosa e na leucemia linfática ou em doentes medicados com Alopurinol e outros antigotosos por um maior risco de incidência de reacções cutâneas.

Na administração de doses elevadas de Amoxicilina deve-se manter um aporte hídrico e um débito urinário adequados.

Quando presente em concentrações muito elevadas na urina, à temperatura ambiente a Amoxicilina pode precipitar na algália havendo que monitorizar regularmente a sua permeabilidade.

Durante o tratamento com Amoxicilina, a sua presença no plasma pode falsear os doseamentos da glicemia e proteínas totais; a sua presença na urina pode falsear os valores de glicosúria, dando falsos positivos quando usado o método semi-colorimétrico.

4.5 Interações medicamentosas e outras

Tal como com outras penicilinas a administração concomitante de Probenecide produz níveis séricos mais elevados e prolongados de Amoxicilina.

A administração oral de Neomicina diminui a absorção das penicilinas possivelmente por desenvolvimento de um síndrome de mal-absorção.

Antibióticos bacteriostáticos como as tetraciclina e a Eritromicina interferem com a acção bactericida das penicilinas.

Os antiácidos podem diminuir a absorção das penicilinas por promoverem a sua ionização, podendo simultaneamente protegê-la da acção da acidez gástrica.

A Amoxicilina interfere com os contraceptivos orais anulando ou diminuindo a eficácia dos mesmos.

Pacientes que recebem concomitantemente Amoxicilina e Alopurinol e outros antigotosos, apresentam maior risco para o desenvolvimento de reacções cutâneas.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não está estabelecida a segurança do uso de Amoxicilina durante a gravidez

A Amoxicilina passa a barreira feto-placentária, havendo possibilidade de sensibilização do feto durante o 2º e 3º trimestre da gravidez por exposição da mãe. No entanto, em caso de necessidade absoluta de um fármaco antimicrobiano durante a gravidez, a Amoxicilina pode estar recomendada.

Tal como acontece na gravidez a administração de Amoxicilina durante o período de aleitamento pode eventualmente sensibilizar o lactente.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis atribuídos à Amoxicilina são raros, transitórios e, em regra de gravidade ligeira.

Os efeitos indesejáveis atribuídos à utilização da Amoxicilina são os seguintes:

--Reacções sistémicas

Reacções de hipersensibilidade são traduzidas geralmente pelo aparecimento de sinais cutâneos.

Embora raramente aparecem ainda situações de anafilaxia, edema angioneurótico, eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson, dermatite exfoliativa, eosinofilia, elevação moderada e transitória das transaminases, nefrite intersticial aguda, anemia, leucopénia e trombocitopénia.

--Reacções cutâneas

Caracterizadas pelo aparecimento de lesões eritematosas, maculopapulares constituem o efeito mais comum.

Embora raramente foram descritas reacções de fotossensibilidade.

--Alterações hematológicas

Raramente poderão ocorrer casos de neutropénia e pancitopénia.

--Alterações gastrointestinais

Náuseas, vômitos, diarreia e candidíase sobretudo associadas à administração oral de Amoxicilina; com esta via de administração estão também relacionados casos de colite pseudo-membranosa.

--Alterações do sistema nervoso

Casos raros de alucinações auditivas e visuais são reversíveis com a suspensão do fármaco.

A administração de doses elevadas de antibióticos β -lactâmicos, sobretudo em insuficientes renais, pode levar ao aparecimento de encefalopatia traduzida por alterações da consciência, movimentos anormais e crises convulsivas.

Quando são administradas elevadas doses de Amoxicilina há a possibilidade do aparecimento de cristalúria no recém-nascido e na presença de insuficiência renal.

4.9 Sobredosagem

A sintomatologia refere-se ao foro neurológico (casos de alucinações auditivas e visuais; doses elevadas de antibióticos β -lactâmicos sobretudo em insuficientes renais, pode levar ao aparecimento de encefalopatia traduzida por alterações da consciência e movimentos anormais) e do foro gastrointestinal com eventual alteração do equilíbrio hidroelectrolítico cujo tratamento é sintomático.

A Amoxicilina é removida por hemodiálise e não existe antídoto específico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: I-1.a.(2) Antibacterianos, aminopenicilinas

Código ATC: J01C A04

Espectro antibacteriano

NEU e WINSHELL (1971) e SUTHERLAND e ROLISON (1971) procederam a ensaios *in vitro* no sentido de determinarem a acção antibacteriana da Amoxicilina, comparativamente com a Ampicilina.

Por estes estudos, os referidos autores verificaram que, à semelhança da Ampicilina, a nova penicilina tinha um espectro antimicrobiano que inclui muitas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, sendo coincidentes as estirpes sensíveis a cada uma das drogas. Assim a Amoxicilina revelou-se activa para estirpes de estreptococos, pneumococos e estafilococos penicilino-sensíveis, estirpes de *Corynebacterium*, *Listeria* e outros bacilos produtores de esporos, quer aeróbios quer anaeróbios, como *Bacillus anthracis* e *Clostridium tetani* e

welchii. Relativamente às bactérias Gram-negativas, também se verificou que o novo antibiótico era activo contra estirpes de gonococos e meningococos, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e espécies de *Salmonella*. Estes autores igualmente verificaram que a Amoxicilina não era activa contra estirpes produtoras de penicilinase tal como acontece com a Ampicilina.

Além da referida coincidência na extensão do espectro, também os níveis de actividade das duas penicilinas eram sensivelmente os mesmos.

Posteriormente, ROLISON *et al* (1977), estudando a rapidez do efeito bactericida de várias β -lactaminas, em concentrações 4 vezes superiores à CIM (Concentração Inibitória Mínima) sobre culturas de *E. coli*, verificaram que o tempo requerido para lisar 99,9% das bactérias foi apenas 39 minutos para a Amoxicilina, em contraste com 60 minutos para a Cefaloridina, 75 minutos para a Ampicilina, 130 minutos para a Carbenicilina e 3 horas para a Cefalexina.

Além de se verificar um efeito bactericida mais rápido, os autores constataram ainda que, numa concentração de Amoxicilina 2 vezes superiores à CIM, a lise bacteriana foi rápida, enquanto que com a Ampicilina se desenvolviam células filamentosas e a lise era lenta, só se obtendo uma lise rápida, idêntica à obtida com a Amoxicilina, quando a concentração de Ampicilina era 20 vezes superior à CIM.

Estas diferenças nas curvas dose/efeito entre as β -lactaminas verificam-se, não só *in vitro* mas também *in vivo*. Dado que as β -lactaminas não persistem no organismo por longos períodos em concentrações terapêuticas, os autores consideraram relevante tomar em consideração, na prática clínica, a rapidez com que ocorre o efeito bactericida.

Também COMBER, BOON e SUTHERLAND (1977), comparando a eficácia da Amoxicilina com a Ampicilina em murganhos com infecções intraperitoneais experimentais causadas por *E. coli*, após a administração subcutânea dos antibióticos (o que exclui o factor relacionado com a melhor absorção da Amoxicilina), verificou-se que a maior eficácia terapêutica da Amoxicilina se deve à sua superior actividade bacteriolítica *in vivo*.

A actividade antibacteriana da Amoxicilina foi tratada *in vitro* face às 126 estirpes de cocos Gram-positivos isolados e 250 bacilos Gram-negativos.

As estirpes de *Staphylococcus aureus* sensíveis à Penicilina G, *Streptococcus pyogenes* e *Diplococcus pneumoniae* foram inibidos por uma concentração de Amoxicilina de 0,1 μ g/ml; 76% das estirpes de *Proteus mirabilis* foram susceptíveis a concentrações de 1,56 μ g de Amoxicilina/ml, embora 20% fossem resistentes a concentrações de 12,5 μ g/ml.

Cerca de 57% das estirpes de *Escherichia coli* foram sensíveis a 6,25 μ g/ml, tendo as restantes sido resistentes a 50 μ g/ml.

Estes ensaios clínicos foram conduzidos em 11 pacientes voluntários.

A concentração máxima sérica de 5,3 μ g/ml foi atingida 1 hora após a administração de 125mg de Amoxicilina; após 250mg, este mesmo pico foi de 3,4 μ g/ml e ocorreu 2 horas após a administração. Após 500mg a concentração máxima ocorreu 2 horas após a administração e foi de 6,8 μ g/ml.

A quantidade média de substância excretada na urina variou de 70 a 78%.

As melhores respostas foram obtidas nas infecções causadas por cocos Gram-positivos (100%), *Proteus mirabilis* (100%) e *Escherichia coli* (69%).

A Amoxicilina foi utilizada no tratamento de infecções não bacterianas em 35 pacientes com neoplasias malignas.

Segunda a experiência destes autores, a Amoxicilina é um antibiótico extremamente útil no tratamento de pacientes com neoplasia maligna com contagem leucocitária normal no sangue periférico, sendo uma substância bem absorvida e tolerada após administração oral.

Mecanismo de acção

A Amoxicilina é uma aminopenicilina, antibiótico β -lactâmico do grupo das penicilinas, que tal como a maioria dos compostos deste grupo, possui geralmente, uma acção bactericida que se deve à inibição da síntese de peptidoglicano a nível da parede bacteriana.

Os antibióticos β -lactâmicos ligam-se reversivelmente a diversos enzimas existentes na membrana citoplasmática da bactéria e que são responsáveis pela síntese da parede celular; desta ligação resulta a interferência na sua síntese e a consequente formação de organismos osmoticamente instáveis.

A morte da célula ocorre por lise mediada por autolisinas endógenas como a peptidoglicano-hidrolase.

A acção das penicilinas é mais significativa na fase logarítmica do crescimento das bactérias susceptíveis.

Os enzimas alvo dos antibióticos β -lactâmicos (PBPs=*Penicillin Binding Proteins*) variam substancialmente entre espécies bacterianas; diferenças na afinidade destes compostos para as PBPs contribuem para morfologias distintas em organismos susceptíveis e permitem esclarecer algumas diferenças no espectro de actividade destes antibióticos que não se relacionam com a produção de β -lactamases.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A Amoxicilina é geralmente estável na presença das secreções gástricas e 74-92% de uma dose oral é absorvida do tracto gastrointestinal.

A absorção da Amoxicilina é mais completa que a da Ampicilina e as concentrações séricas máximas da Amoxicilina são geralmente 2-2,5 vezes superiores que as atingidas com uma dose equivalente de Ampicilina.

Simultaneamente ao aumento da dose oral de Amoxicilina, a fracção da dose absorvida através do tracto gastrointestinal diminui muito ligeiramente e as concentrações séricas máximas assim como as áreas debaixo das curvas concentração/tempo (AUC) aumentam linearmente com o aumento da dose.

As concentrações séricas máximas são habitualmente alcançadas 1-2 horas após a administração oral da Amoxicilina em cápsulas ou suspensão oral nos adultos em jejum ou não. Após a administração oral de uma dose de 250 ou 500mg de Amoxicilina, a concentração sérica máxima varia de 3,5-5 ou 5,5-11 μ g/ml, respectivamente.

Num estudo efectuado em adultos sãos em jejum que receberam uma dose oral de 500mg de Amoxicilina, as concentrações séricas da substância atingiram 3.3, 6.7, 9.3, 5.8 e 0.6 μ g/ml aos 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas e 4 horas, respectivamente, após a administração da dose.

Num estudo em crianças de 4-45 meses de idade que receberam suspensão oral de Amoxicilina na dose de 15mg/kg diariamente, as concentrações séricas de Amoxicilina atingiram 2.4-8.5, 1.9-11.3, 1.7-6.4, 0.17-1.9 e 0.14-3.3µg/ml aos 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas e 6 horas, respectivamente, após a administração da dose.

Embora a presença de alimentos no tracto gastrointestinal resulte em concentrações séricas máximas de Amoxicilina mais baixas e retardadas, a quantidade total da substância absorvida não parece ser afectada.

O volume de distribuição aparente da Amoxicilina é de 0,267-0,315 l/kg nos adultos com função renal normal.

A Amoxicilina, como as outras aminopenicilinas, distribui-se aos líquidos ascíticos, sinovial e pleural. Distribui-se ainda ao fígado, pulmões, vesícula biliar, próstata, músculo, secreções do ouvido médio, secreções brônquicas, expectoração, secreção do seio maxilar e amígdalas. A Amoxicilina distribui-se na bÍlis em diversas quantidades; se não houver obstrução biliar a concentração da Amoxicilina na bÍlis é 1-30 vezes superior que as concentrações séricas da substância.

Após a administração oral, IM ou IV somente quantidades vestigiais são encontradas no humor aquoso.

Após a administração oral, IM ou IV, mínimas concentrações de Amoxicilina atingem o liquor cefaloraquidiano em pacientes com meninges normais, atingindo-se elevadas concentrações quando as meninges estão inflamadas.

A Amoxicilina liga-se pouco às proteínas do plasma: cerca de 17-20%. Une-se principalmente à albumina sérica; esta ligação é inferior nos recém-nascidos quando comparada com as crianças e adultos.

A Amoxicilina passa rapidamente à placenta; a concentração da Amoxicilina no cordão umbilical é cerca de 25-33% a concentração sérica da substância na mãe. A Amoxicilina distribui-se ao leite materno, embora em baixas concentrações.

As concentrações séricas da Amoxicilina declinam de um modo bifásico. A semi-vida de distribuição da Amoxicilina é de 0,19-0,39 horas e a semi-vida de eliminação é de 0,7-1,4 horas nos adultos com função renal normal.

A Amoxicilina é metabolizada por hidrólise do anel β -lactâmico do ácido peniciloico que é microbiologicamente activo.

A Amoxicilina e os seus metabolitos são rapidamente excretados na urina, quer por secreção tubular renal quer, em menor quantidade, por filtração glomerular; pequenas quantidades são excretadas nas fezes e na bÍlis.

A clearance sérica da Amoxicilina é de 283ml/min em adultos com função renal normal. Nos insuficientes renais a semi-vida sérica da Amoxicilina está prolongada atingindo-se concentrações séricas superiores.

As concentrações séricas e as semi-vidas da Amoxicilina são superiores nos recém-nascidos do que nas crianças mais velhas e nos adultos.

A semi-vida da substância é inversamente proporcional ao peso à nascença, à idade gestacional e idade cronológica, parecendo resultado dos mecanismos imaturos de secreção tubular renal das substâncias; a semi-vida da Amoxicilina é de 3,7 horas nos recém-nascidos de termo e de 0,9-1,9 horas nas crianças mais velhas.

A clearance renal das aminopenicilinas contribui também para a eliminação da Amoxicilina nos pacientes geriátricos pela diminuição da capacidade de secreção tubular; contudo, as

concentrações séricas destas substâncias são geralmente superiores e as semi-vidas séricas prolongadas nestes pacientes.

A Amoxicilina é removida por hemodiálise; a quantidade de substância removida durante a hemodiálise depende de vários factores; contudo, um período de hemodiálise de 4-6 horas geralmente remove 30-40% de uma dose IV da substância para o dialisado quando a dose é administrada imediatamente antes da diálise.

Mínimas quantidades de Amoxicilina parecem ser removidas por diálise peritoneal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos em animais não revelam a evidência de um efeito teratogénico, mutagénico e carcinogénico.

Ensaio realizado em ratos e murganhos, utilizando doses de Amoxicilina 10 vezes superiores à dose habitualmente administrada a humanos, não revelaram alterações na fertilidade nem danos fetais.

Estudos efectuados em animais por MOTA e MALBERTI (1975), com o objectivo de estabelecer o perfil toxicológico da Amoxicilina, revelaram ausência de toxicidade aguda e toxicidade crónica, sendo de referir que, com doses muito elevadas se observou esporadicamente, no primeiro mês de tratamento, uma irregular incidência de possíveis efeitos que vão desaparecendo progressivamente.

Nestes ensaios foi ainda possível verificar a ausência de embriotoxicidade e efeitos teratogénicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Estearato de magnésio

Talco

Amido de milho

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

48 eses

6.4 Precauções especiais de conservação

O produto deverá ser conservado a temperatura inferior a 25°C, em lugar seco e ao abrigo da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

CIPAMOX 500mg, cápsulas duras é apresentado em embalagem de 16 e 32 cápsulas de gelatina duras n.º 0 em blister de Alumínio/PVC e acondicionado em embalagens de cartolina.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Não existem requisitos especiais

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Atral, S.A.

Rua da Estação n.º42

Vala do Carregado

2600 – 726 Castanheira do Ribatejo – Portugal

Tel.: 263 856 800

Fax.: 263 855 020

E-mail: info@atralcipan.pt

8. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CIPAMOX 500mg cápsulas duras - Embalagem de 16 – 9371930

CIPAMOX 500mg cápsulas duras - Embalagem de 32 – 4645297

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

Aprovação da Renovação: 12 de Junho de 2000 (data do Ofício n.º 31863)

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

Fevereiro de 2009