

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clavamox 500, 500 mg/125 mg, comprimidos revestidos por película

Clavamox 125, 125 mg/31,25 mg/5 ml, pó para suspensão oral

Clavamox 250, 250 mg/62,5 mg/5 ml, pó para suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CLAVAMOX contém amoxicilina (sob a forma de amoxicilina tri-hidratada) e ácido clavulânico (sob a forma de clavulanato de potássio). Encontra-se disponível nas seguintes dosagens e apresentações:

| Forma Farmacêutica | Dosagem | Proporção | Conteúdo em amoxicilina (mg) | Conteúdo em ácido clavulânico (mg) |
|-------------------------------------|-------------------|-----------|------------------------------|------------------------------------|
| Pó para suspensão oral | 125mg/31,25mg/5ml | 4:1 | 125 | 31,25 |
| Pó para suspensão oral | 250mg/62,5mg/5ml | 4:1 | 250 | 62,5 |
| Comprimidos revestidos por película | 500mg/125mg | 4:1 | 500 | 125 |

Excipientes:

Cada comprimido revestido por película de CLAVAMOX 500 contém no máximo 0,882 mg (0,0384 mmol) de sódio (sob a forma de carboximetilamido sódico).

CLAVAMOX 125 contém 12,55 mg/5 ml de aspartamo (E951) e no máximo 2,56 mg/5ml (0,11 mmol/5 ml) de sódio (sob a forma de citrato de sódio e benzoato de sódio).

CLAVAMOX 250 contém 12,55 mg/5 ml de aspartamo (E951) e no máximo 2,56 mg/5ml (0,11 mmol/5 ml) de sódio (sob a forma de citrato de sódio e benzoato de sódio).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

500 mg/125 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película.

125 mg/31,25 mg/5 ml e 250 mg/62,5 mg/5 ml pó para suspensão oral

Pó para suspensão oral

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Clavamox está indicado no tratamento de curta duração das seguintes infecções em adultos e crianças (ver secções 4.2, 4.4, 5.1):

- Sinusite bacteriana aguda (adequadamente diagnosticada)
- Otite média aguda
- Exacerbações agudas da bronquite crónica (adequadamente diagnosticada)
- Pneumonia adquirida na comunidade
- Cistite
- Pielonefrite
- Infecções da pele e dos tecidos moles em particular celulite; mordeduras de animal; abscesso dentário grave com celulite disseminada
- Infecções ósseas e articulares, em particular osteomielite.

Devem ser consideradas as guidelines oficiais para o uso apropriado de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

As doses estão expressas em termos de conteúdo de amoxicilina e ácido clavulânico excepto quando forem apresentadas em termos de componentes individuais.

A dose de Clavamox seleccionada para tratar uma infecção particular deve ter em consideração:

- Os patógenos expectáveis e a sua susceptibilidade aos agentes antibacterianos (ver secção 4.4)
- O local e a severidade da infecção
- A idade, peso e função renal do doente conforme indicado abaixo.

O uso de formulações alternativas de Clavamox (por exemplo aquelas que contêm doses mais elevadas de amoxicilina e/ou rácios diferentes de amoxicilina para ácido clavulânico) deve ser considerado se necessário (ver secção 4.4 e 5.1).

Para adultos e crianças ≥ 40 kg, esta formulação de Clavamox providencia uma dose total diária de 1500mg de amoxicilina e 375mg de ácido clavulânico, quando administrado como recomendado abaixo. Para crianças < 40 kg, esta formulação de Clavamox providencia uma dose máxima diária de 2400mg de amoxicilina e 600mg de ácido clavulânico, quando administrado como recomendado abaixo. Se se considerar que é necessária uma dose mais elevada de amoxicilina, recomenda-se a selecção de outra formulação de Clavamox para evitar a administração de doses elevadas desnecessárias de ácido clavulânico (ver secções 4.4 e 5.1).

A duração do tratamento deve ser determinada pela resposta do doente. Algumas infecções (por exemplo, osteomielite) requerem períodos mais longos de tratamento. O tratamento não deve estender-se por um período superior a 14 dias sem avaliação (ver secção 4.4 sobre tratamento prolongado).

Adultos e adolescentes ≥ 40 kg

Uma toma de 500 mg/125 mg três vezes por dia.

Crianças < 40 kg

20 mg/5 mg/ kg/dia a 60mg/15mg/kg/dia divididos por 3 doses

As crianças podem ser tratadas com Clavamox em comprimidos ou suspensões. As crianças com idade igual ou inferior a 6 anos devem ser tratadas preferencialmente com Clavamox em suspensões.

Não estão disponíveis dados clínicos sobre doses de Clavamox formulação 4:1 superiores a 40mg/10mg/kg/dia de Clavamox em crianças com idade inferior a 2 anos.

Idosos

Não é necessário nenhum ajuste de dose.

Insuficiência renal

Os ajustes de dose são baseados no nível máximo recomendado de amoxicilina.

Nenhum ajuste de dose é necessário em doentes com depuração de creatinina (ClCr) superior a 30ml/min.

Adultos e adolescentes ≥ 40 kg

| | |
|--------------------|--|
| ClCr 10-30 ml/min | Uma dose de 500mg/125mg duas vezes por dia |
| ClCr < 10 ml/min | Uma dose de 500mg/125mg uma vez por dia |
| Hemodiálise | Uma dose de 500mg/125mg a cada 24h mais uma dose de 500mg/125mg durante a diálise, a ser repetida no final da diálise (dado o decréscimo da concentração sérica da amoxicilina e do ácido clavulânico) |

Crianças < 40 kg

| | |
|--------------------|--|
| ClCr 10-30 ml/min | 15mg/3,75mg/kg divididos em duas vezes por dia (máximo 500 mg/125mg duas vezes por dia) |
| ClCr < 10 ml/min | 15mg/3,75mg/kg em toma única diária (máximo 500 mg/125mg) |
| Hemodiálise | 15mg/3,75mg/kg em toma única diária. Antes da hemodiálise uma dose adicional de 15mg/3,75mg/kg deve ser administrada. Para restabelecer a concentração circulante adequada dos fármacos, outra dose de 15mg/3,75mg/kg deve ser administrada depois da diálise. |

Insuficiência hepática

Dosear com precaução e monitorizar a função hepática em intervalos regulares (ver secção 4.3 e 4.4).

Via de administração:

Clavamox deve ser tomado por via oral.

Administrar no início das refeições para minimizar potencial intolerância gastrointestinal e otimizar a absorção da amoxicilina e do ácido clavulânico.

A terapêutica pode ser iniciada parentericamente de acordo com o RCM da formulação intravenosa e continuada com uma formulação oral.

125 mg/31,25 mg/5 ml e 250 mg/62,5 mg/5 ml, pó para suspensão oral

Agitar para soltar o pó, adicionar água conforme indicações, inverter e agitar.

Agitar o frasco antes de cada dose (ver secção 6.6).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade às substâncias activas, qualquer penicilina ou a qualquer um dos excipientes.

Historial de reacção grave e súbita de hipersensibilidade (por exemplo, anafilaxia) a outro agente beta-lactâmico (por exemplo, cefalosporina, carbapenem ou monobactam).

Historial de icterícia/insuficiência hepática devido a amoxicilina/ácido clavulânico (ver secção 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes do início da terapêutica com amoxicilina/ácido clavulânico deve investigar-se cuidadosamente a possibilidade de existir história prévia de reacções de hipersensibilidade às penicilinas, cefalosporinas ou outro agente beta-lactâmico (ver secção 4.3 e 4.8).

Foram notificadas reacções de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (incluindo reacções cutâneas adversas graves e anafilactoides) em doentes em terapêutica com penicilina. Estas reacções têm maior probabilidade de ocorrência em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina e indivíduos atópicos. No caso de ocorrer uma reacção alérgica, a terapêutica com Clavamox deve ser descontinuada e instituída terapêutica alternativa apropriada.

No caso de se provar que a infecção se deve a organismos susceptíveis à amoxicilina, deve ser considerada a possibilidade de mudar de amoxicilina/ácido clavulânico para amoxicilina de acordo com as guidelines oficiais.

Esta apresentação de Clavamox poderá não ser adequada para utilização quando existir um risco elevado de que os presumíveis patogéneos tenham resistência a agentes beta-lactâmicos não mediados por beta-lactamases susceptíveis de sofrer inibição pelo ácido clavulânico. Esta apresentação não deve ser utilizada para o tratamento de *S. pneumoniae* penicilino-resistente.

Podem ocorrer convulsões em doentes com insuficiência renal ou em doentes a receber doses elevadas (ver secção 4.8).

Clavamox deve ser evitado em caso de suspeita de mononucleose infecciosa, pois a ocorrência de erupção cutânea morbiliforme tem sido associada nestes casos com o uso de amoxicilina.

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

A administração prolongada de Clavamox pode, ocasionalmente, provocar um crescimento acentuado de microrganismos não susceptíveis.

A ocorrência no início do tratamento de eritema generalizado e febril associado a pústulas pode ser um sintoma de pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) (ver secção 4.8). Esta reacção requer a descontinuação de Clavamox e constitui contra-indicação para qualquer administração subsequente de amoxicilina.

Amoxicilina/ácido clavulânico deve ser usado com precaução em doentes com evidência de insuficiência hepática (ver secção 4.2).

Acontecimentos hepáticos foram notificados predominantemente em doentes do sexo masculino e idosos e podem estar associados a terapêutica prolongada. Estes eventos foram notificados muito raramente em crianças. Em todas as populações, os sinais e sintomas normalmente ocorrem durante ou pouco depois do tratamento mas em alguns casos podem não se tornar aparentes até várias semanas depois de terminado o tratamento. São normalmente reversíveis. Os acontecimentos hepáticos podem ser graves e, em circunstâncias extremamente raras, foram reportados casos fatais. Tal ocorreu quase sempre em doentes em estado grave ou a tomar medicação concomitante conhecida por ter efeitos hepáticos potenciais (ver secção 4.8).

Foi notificada colite pseudomembranosa associada ao uso de antibióticos de largo espectro incluindo amoxicilina/ácido clavulânico, e a sua gravidade poderá variar desde ligeira a possível risco de vida (ver secção 4.8). Assim, é importante considerar o seu diagnóstico em doentes que desenvolvam diarreia durante ou após administração de agentes antibacterianos. Se ocorrer colite associada a antibióticos, Clavamox deve ser imediatamente descontinuado, um médico deve ser consultado e a terapêutica adequada deve ser iniciada. Medicamentos anti-peristálticos estão contra-indicados nesta situação.

Aconselha-se a verificação do bom estado funcional dos vários sistemas de órgãos, incluindo renal, hepático e hematopoiético, durante terapêutica prolongada.

Foi referido, raramente, um prolongamento do tempo de protrombina em doentes a tomarem amoxicilina/ácido clavulânico. Por este motivo deve fazer-se uma monitorização adequada quando há prescrição concomitante de anticoagulantes. Ajustes de dose dos anticoagulantes orais poderão ser necessários para manter o nível pretendido de anticoagulação (ver secção 4.5 e 4.8).

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

Em doentes com baixo débito urinário, ocorreu muito raramente cristalúria, predominantemente com a terapêutica parentérica. Durante a administração de doses elevadas de amoxicilina deve manter-se um aporte hídrico e um débito urinário adequados, por forma a reduzir o risco de cristalúria devido à amoxicilina. Em doentes aliados, o estado do cateter deve ser verificado regularmente (ver secção 4.9).

É recomendado que ao testar a presença da glucose na urina durante terapêutica com produtos contendo amoxicilina, devam ser utilizados métodos enzimáticos oxidativos. Podem ocorrer resultados falsamente positivos com a utilização de métodos não enzimáticos.

A presença de ácido clavulânico no Clavamox pode provocar uma ligação de IgG e albumina pelos glóbulos vermelhos levando a um resultado falsamente positivo no teste de Coombs.

Foram notificados resultados positivos ao usar testes EIA para Platelia *Aspergillus* da Bio-Rad Laboratories em doentes a receber amoxicilina/ácido clavulânico que se descobriu subsequentemente não estarem infectados por este microrganismo. Foram notificadas reações cruzadas com polisacarídeos e polifuranoses não-*Aspergillus* ao usar os testes EIA para Platelia *Aspergillus* da Bio-Rad Laboratories. Consequentemente, resultados de testes positivos em doentes a receber amoxicilina/ácido clavulânico devem ser interpretados com precaução e confirmados através de outros métodos de diagnóstico.

Clavamox 125 mg/31,25 mg/5 ml pó para suspensão oral contém 2,51mg de aspartamo (E951) por ml que é uma fonte de fenilalanina. Estes medicamentos devem ser utilizados com precaução em doentes com fenilcetonúria.

Clavamox 250 mg/62,5 mg/5 ml pó para suspensão oral contém 2,51mg de aspartamo (E951) por ml que é uma fonte de fenilalanina. Estes medicamentos devem ser utilizados com precaução em doentes com fenilcetonúria.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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 do rácio internacional normalizado em doentes a tomar acenocoumarol ou varfarina aos quais foi prescrita uma terapêutica de amoxicilina. Se a administração concomitante for necessária, o tempo de protrombina ou o rácio internacional normalizado deve ser cuidadosamente monitorizado com a adição ou retirada da amoxicilina. Adicionalmente, ajustes na dose dos anticoagulantes orais poderão ser necessários (ver secção 4.4 e 4.8).

Metotrexato

As penicilinas podem diminuir a excreção de metotrexato, provocando um potencial aumento da toxicidade.

Probenecida

Não se recomenda a administração concomitante de probenecida. Probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. O seu uso concomitante com amoxicilina/ácido clavulânico pode aumentar e prolongar os níveis sanguíneos da amoxicilina, mas não os do ácido clavulânico.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos directos ou indirectos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Dados limitados relacionados com o uso de amoxicilina/ácido clavulânico durante a gravidez em humanos não indica risco acrescido de más-formações congénitas. Num único estudo realizado em mulheres com ruptura prematura da membrana fetal antes do final da gravidez, foram referidos casos em que o tratamento profiláctico com Clavamox, pode estar associado ao aumento do risco de enterocolite necrotizante nos recém-nascidos. Tal como com todos os medicamentos, deve evitar-se o uso de Clavamox durante a gravidez, a não ser que o médico considere fundamental a sua prescrição.

Lactação

Amoxicilina/ácido clavulânico podem ser administrados durante o período de lactação após avaliação risco/benefício por parte do médico. Ambas as substâncias são excretadas no leite materno pelo que são possíveis eventos adversos. Contudo, as quantidades vestigiais destas substâncias configuram um risco mínimo para a criança amamentada. A possibilidade de sensibilização deve ser tida em consideração.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, podem ocorrer eventos adversos (por exemplo, reacções alérgicas, tonturas, convulsões), que poderão influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas medicamentosas (RAMs) mais comumente notificadas são diarreia, náusea e vômito.

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

Foi utilizada a seguinte convenção para a classificação de frequências: Muito frequentes >1/10, frequentes >1/100 e <1/10, pouco frequentes >1/1 000 e <1/100, raros >1/10 000 e <1/1 000, muito raros <1/10 000, desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

| | |
|--|---------------------|
| <u>Infecções e infestações:</u> | |
| Candidíase mucocutânea | Frequentes |
| Proliferação de organismos não susceptíveis | <u>Desconhecido</u> |
| <u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u> | |
| Leucopenia reversível (incluindo neutropenia) ou trombocitopenia | Raros |
| Trombocitopenia | Raros |
| Agranulocitose reversível | Desconhecido |
| Anemia hemolítica | Desconhecido |

| | |
|--|---------------------|
| Prolongamento do tempo de hemorragia e do tempo de protrombina ¹ | Desconhecido |
| <u>Doenças do sistema imunitário¹⁰:</u> | |
| Edema angioneurótico | <u>Desconhecido</u> |
| Anafilaxia | <u>Desconhecido</u> |
| Síndrome semelhante à doença do soro | <u>Desconhecido</u> |
| Vasculite por hipersensibilidade | <u>Desconhecido</u> |
| <u>Doenças do sistema nervoso:</u> | |
| Tonturas | Pouco frequentes |
| Cefaleias | Pouco frequentes |
| Hiperactividade reversível | <u>Desconhecido</u> |
| Convulsões ² | <u>Desconhecido</u> |
| <u>Doenças gastrointestinais:</u> | |
| 500 mg/125 mg, comprimidos revestidos por película | |
| Diarreia | Muito frequentes |
| Náusea ³ | Frequentes |
| Vómito | Frequentes |
| Indigestão | Pouco frequentes |
| Colite associada ao antibiótico ⁴ | Desconhecido |
| Língua negra pilosa | Desconhecido |
| 125 mg/31,25 mg/5 ml, 250 mg/62,5 mg/5 ml, pó para suspensão oral | |
| Diarreia | Frequentes |
| Náusea ³ | Frequentes |
| Vómito | Frequentes |
| Indigestão | Pouco frequentes |
| Colite associada ao antibiótico ⁴ | <u>Desconhecido</u> |
| Língua negra pilosa | <u>Desconhecido</u> |
| Descoloração dos dentes ¹¹ | <u>Desconhecido</u> |
| <u>Afecções hepatobiliares</u> | |
| Aumento dos valores AST e/ou ALT ⁵ | Pouco frequentes |
| Hepatite ⁶ | <u>Desconhecido</u> |
| Icterícia colestática ⁶ | <u>Desconhecido</u> |
| <u>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:⁷</u> | |
| Erupção cutânea | Pouco frequentes |
| Prurido | Pouco frequentes |
| Urticária | Pouco frequentes |
| Eritema multiforme | Raros |
| Síndrome de Stevens-Johnson | <u>Desconhecido</u> |
| Necrólise epidérmica tóxica | <u>Desconhecido</u> |
| Dermatite exfoliativa e bulhosa | <u>Desconhecido</u> |
| Pustulose exantematosa aguda generalizada | <u>Desconhecido</u> |
| Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos | Desconhecido |
| <u>Doenças renais e urinárias:</u> | |
| Nefrite intersticial | <u>Desconhecido</u> |
| Cristalúria ⁸ | <u>Desconhecido</u> |
| ¹ Ver secção 4.4 | |
| ² Convulsões podem ocorrer em doentes com insuficiência renal ou em doentes a receber doses altas | |
| ³ Náusea está mais frequentemente associada a doses orais altas. Se ocorrerem eventos | |

gastrointestinais, estes podem ser reduzidos administrando amoxicilina/ácido clavulânico no início de uma refeição.

⁴ Incluindo colite pseudomembranosa e colite hemorrágica (ver secção 4.4)

⁵ Foi notificado um aumento moderado da AST e/ou da ALT em doentes a serem tratados com antibióticos da classe dos beta-lactâmicos, mas o significado desta descoberta é desconhecido.

⁶ Estes eventos foram notificados com outras penicilinas e cefalosporinas. Acontecimentos hepáticos foram notificados predominantemente em homens e idosos e podem estar associados a tratamentos prolongados. Estes eventos raramente foram notificados em crianças. Em todas as populações, os sinais e sintomas ocorrem normalmente durante ou logo após o tratamento mas em alguns casos poderá não se manifestar até várias semanas após o final do tratamento. São normalmente reversíveis. Acontecimentos hepáticos podem ser graves e, em circunstâncias extremamente raras, têm sido notificadas mortes. Estas ocorreram quase sempre em doentes em estado crítico ou a tomar medicação concomitante conhecida por ter efeitos hepáticos.

⁷ Se ocorrer alguma reacção de hipersensibilidade dérmica, o tratamento deve ser descontinuado.

⁸ Ver secção 4.9

⁹ Ver secção 4.4

¹⁰ Ver secção 4.3 e 4.4

125 mg/31,25 mg/5 ml, 250 mg/62,5 mg/5 ml, pó para suspensão oral

¹¹ Descoloração superficial dos dentes tem sido notificada muito raramente em crianças. Uma boa higiene oral pode ajudar a prevenir a descoloração dentária uma vez que esta pode normalmente ser removida ao escovar.

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais de sobredosagem

Podem ocorrer sintomas gastrointestinais e perturbações dos fluídos e balanço electrolítico. Foi observada cristalúria associada à amoxicilina, em alguns casos provocando falência renal (ver secção 4.4)

Podem ocorrer convulsões em doentes com insuficiência renal ou a receber doses altas.

A amoxicilina pode precipitar-se em cateteres urinários, predominantemente após a administração de doses elevadas. A desobstrução dos cateteres deve ser verificada regularmente

Tratamento de intoxicação

Os eventos gastrointestinais devem ser tratados sintomaticamente, tendo em atenção o equilíbrio hidroelectrolítico.

A amoxicilina/ácido clavulânico podem ser removidos da circulação por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.5 – Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Associações de penicilinas com inibidores das lactamases beta. código ATC: J01CR02

Mecanismo de acção

A amoxicilina é um antibiótico semissintético da família das penicilinas (beta-lactâmico) que inibe uma ou mais enzimas (referidas na literatura como proteínas de ligação à penicilina, PBPs) na via de síntese metabólica do peptidoglicano bacteriano.

Este biopolímero é um componente estrutural da parede celular bacteriana cuja função está relacionada com a manutenção da forma e integridade celular. A inibição da síntese do peptidoglicano leva a um enfraquecimento da estrutura, normalmente seguido de lise celular e morte da bactéria.

A amoxicilina é susceptível de sofrer degradação por beta-lactamases, pelo que o espectro de actividade da amoxicilina isolada não inclui organismos produtores destas enzimas.

O ácido clavulânico é um antibiótico beta-lactâmico, estruturalmente relacionado com as penicilinas.

Inactiva algumas beta-lactamases, impedindo deste modo a inactivação da amoxicilina. O ácido clavulânico por si só não exerce nenhum efeito antibacteriano clinicamente útil.

Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica

O intervalo de tempo em que se mantém a concentração do fármaco acima da CIM ($T > CIM$) é considerado um dos principais determinantes da eficácia dos antibióticos beta-lactâmicos.

Mecanismos de resistência

Existem dois mecanismos principais de resistência à amoxicilina/ácido clavulânico:

- Inactivação por beta-lactamases bacterianas que não sejam inibidas pelo ácido clavulânico, incluindo as classes B, C e D.
- Alteração das PBPs, que reduzem a afinidade do agente antibacteriano ao seu alvo.

Impermeabilidade da bactéria ou mecanismos de efluxo que possam causar ou contribuir para a resistência bacteriana, particularmente em bactérias Gram-negativas.

Concentrações Críticas (breakpoints)

As concentrações mínimas inibitórias (CIM) críticas para a amoxicilina/ácido clavulânico são as designadas pela Comissão Europeia no Teste à susceptibilidade antimicrobiana (EUCAST).

| Organismo | Concentração crítica (µg/ml) | | |
|---|------------------------------|------------|------------|
| | Susceptível | Intermédia | Resistente |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ¹ | ≤ 1 | - | > 1 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> ¹ | ≤ 1 | - | > 1 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ² | ≤ 2 | - | > 2 |
| Coagulase-negative staphylococci ² | ≤ 0.25 | | > 0.25 |
| <i>Enterococcus</i> ¹ | ≤ 4 | 8 | > 8 |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵ | ≤ 0.25 | - | > 0.25 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ³ | ≤ 0.5 | 1-2 | > 2 |
| Enterobacteriaceae ^{1,4} | - | - | > 8 |
| Gram-negative Anaerobes ¹ | ≤ 4 | 8 | > 8 |
| Gram-positive Anaerobes ¹ | ≤ 4 | 8 | > 8 |
| Non-species related breakpoints ¹ | ≤ 2 | 4-8 | > 8 |

¹ Os valores incluídos são de concentrações em amoxicilina. Para o propósito de testar a susceptibilidade, a concentração do ácido clavulânico foi fixada em 2 mg/l

² Os valores relatados são para a oxacilina.

³ Os valores das concentrações críticas na tabela são baseados nas concentrações críticas da ampicilina.

⁴ Os valores das concentrações críticas de resistência de R>8 mg/l garantem que todos as estirpes isoladas com mecanismos de resistência são notificadas como resistentes.

⁵ Os valores das concentrações críticas na tabela são baseados nas concentrações críticas da benzilpenicilina.

A prevalência das resistências poderá variar geograficamente e com o tempo para espécies específicas e a informação local é desejável, particularmente para tratamento de infecções graves. Conforme a necessidade, o aconselhamento com peritos deverá ser obtido quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções é questionável.

| <u>Espécies comumente susceptíveis</u> |
|---|
| <u>Microrganismos aeróbios Gram-positivos</u> |
| <i>Enterococcus faecalis</i> |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilino-susceptíveis) ‡ |
| Coagulase-negativo staphylococci (meticilino-susceptíveis) |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> e outros <i>streptococci</i> beta-hemolíticos |
| <i>Streptococcus viridans</i> grupo |
| <u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u> |
| <i>Capnocytophaga</i> spp. |
| <i>Eikenella corrodens</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ² |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| <i>Pasteurella multocida</i> |

| |
|---|
| <p><u>Microorganismos anaeróbios</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.</p> |
| <p><u>Espécies nas quais a resistência adquirida pode ser problemática</u></p> |
| <p><u>Microorganismos aeróbios Gram-positivos</u> <i>Enterococcus faecium</i> §</p> |
| <p><u>Microorganismos aeróbios Gram-negativos</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p> |
| <p><u>Organismos inerentemente resistentes</u></p> |
| <p><u>Microorganismos aeróbios Gram-negativos</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> |
| <p><u>Outros microrganismos</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p> |
| <p>§ Susceptibilidade intermédia natural na ausência de mecanismos de resistência adquiridos. £ Todos os esfilococos resistentes a meticilina são resistentes a amoxicilina/ácido clavulânico ¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistentes à penicilina não devem ser tratados com esta apresentação de amoxicilina/ácido clavulânico (ver secção 4.2 e 4.4) ² Estirpes com susceptibilidade diminuída foram notificadas em alguns países europeus com uma frequência superior a 10%.</p> |

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A amoxicilina e o ácido clavulânico são totalmente dissociados em solução aquosa de pH fisiológico. Ambos os componentes são rápida e facilmente absorvidos por via oral. A absorção da amoxicilina e do ácido clavulânico é otimizada quando tomados no início das refeições. A seguir à administração oral, a biodisponibilidade da amoxicilina e do ácido clavulânico é de aproximadamente 70%. Os perfis plasmáticos de ambos os

componentes são similares e o tempo até à concentração plasmática máxima (Tmax) em cada caso é de aproximadamente uma hora.

No quadro seguinte apresentam-se dados farmacocinéticos obtidos num estudo no qual foram administrados comprimidos de amoxicilina/ácido clavulânico (500mg/125mg, três vezes por dia) a grupos de voluntários saudáveis em jejum:

PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS MÉDIOS

| Administração de substância(s) activa(s) | Dose (mg) | Cmax (µg/ml) | Tmax * (horas) | AUC (0-24h) (µg.h/ml) | T1/2 (horas) |
|--|-----------|------------------|------------------|-----------------------|------------------|
| Amoxicilina | | | | | |
| Amx/AC 500/125mg | 500 | 7.19 +/- 2.26 | 1,5 (1.0-2.5) | 53.5 +/- 8.87 | 1,15 +/- 0.20 |
| Ácido Clavulânico | | | | | |
| Amx/AC 500/125mg | 125 | 2,40 +/- 0.83 | 1,5 (1.0-2.0) | 15.72 +/- 3.86 | 0.98 +/- 0.12 |
| Amx – amoxicilina, AC – ácido clavulânico, * - Média | | | | | |

As concentrações séricas de amoxicilina atingidas com Clavamox são similares às obtidas com a administração por via oral de doses equivalentes de amoxicilina isolada

Distribuição

Estudos demonstraram que cerca de 25% de ácido clavulânico e 18% de amoxicilina da quantidade sérica total de cada um dos compostos circula ligado às proteínas. O volume aparente da distribuição é de cerca de 0,3-0,4 l/Kg para a amoxicilina e de cerca de 0,2 l/kg para o ácido clavulânico.

Após administração intravenosa, podem ser detectadas concentrações terapêuticas de amoxicilina e de ácido clavulânico na vesícula, tecido abdominal, pele, tecidos adiposo e muscular; os fluidos com níveis terapêuticos incluem os fluidos peritoneal e sinovial, biliar e pus. A amoxicilina não se distribui adequadamente no líquido cerebrospinal.

Nos estudos efectuados no animal não houve evidência sugestiva de acumulação orgânica de qualquer dos compostos. A amoxicilina, tal como a maioria das penicilinas, pode ser detectada no leite materno. Também podem ser detectadas no leite materno quantidades vestigiais de clavulanato (ver secção 4.6).

Os estudos de reprodução em animais demonstraram que tanto a amoxicilina como o ácido clavulânico atravessam a barreira placentária (ver secção 4.6).

Biotransformação

A amoxicilina é parcialmente excretada na urina sob a forma de ácido penicilóico inactivo, em quantidades equivalentes a 10 – 25% da dose inicialmente administrada. No Homem, o ácido clavulânico é extensamente metabolizado e é eliminado na urina e nas fezes, e no ar expirado sob a forma de dióxido de carbono

Eliminação

Tal como com as outras penicilinas, a principal via de excreção da amoxicilina é a renal, enquanto que a eliminação do clavulanato é por mecanismos renais e não renais.

A amoxicilina/ácido clavulânico tem uma semi-vida média de eliminação de aproximadamente uma hora e uma depuração total média de aproximadamente 25 l/h em indivíduos saudáveis. Cerca de 60-70% da amoxicilina e cerca de 40-65% do ácido clavulânico são excretados inalterados na urina durante as primeiras 6 horas após administração de um único comprimido de Clavamox 250 mg/125 mg ou 500mg /125 mg. Vários estudos demonstraram uma excreção urinária de 50-85% para a amoxicilina e entre 27-60% para o ácido clavulânico num período de 24 horas. No caso do ácido clavulânico, a maior quantidade do fármaco é excretada durante as 2 horas que se seguem à administração.

O uso concomitante de probenecida retarda a excreção de amoxicilina, mas não a excreção renal de ácido clavulânico (ver secção 4.5).

Idade

A semi-vida de eliminação da amoxicilina não é diferente em crianças dos 3 meses aos 2 anos quando comparada a crianças mais velhas e adultos e apresenta valores consistentes em toma diária ou bidiária sem exibir acumulação notória. A experiência clínica não identificou diferenças nas respostas entre doentes mais novos e doentes mais velhos, mas uma maior sensibilidade de alguns indivíduos idosos não pode ser excluída. Dada a maior prevalência de insuficiências renais nos idosos, algum cuidado deve ser tomado na selecção da dose e poderá ser útil monitorizar a função renal.

Género

O acompanhamento da administração oral de Clavamox a voluntários masculinos e femininos não revelou qualquer impacto significativo na farmacocinética quer da amoxicilina quer do ácido clavulânico.

Insuficiência Renal

A depuração sérica total da amoxicilina/ácido clavulânico diminui proporcionalmente com o decréscimo da função renal. A redução na depuração destes fármacos é mais pronunciada para a amoxicilina do que para o ácido clavulânico, uma vez que uma proporção maior de amoxicilina é excretada por via renal. As doses na insuficiência renal devem, conseqüentemente, prevenir a acumulação indesejável de amoxicilina mas simultaneamente mantendo níveis adequados de ácido clavulânico.

Insuficiência Hepática

Nos doentes com insuficiência hepática, a dosagem deve ser escolhida 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 segurança farmacológicos, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva.

Estudos de toxicidade com dose repetida de amoxicilina/ácido clavulânico efectuados em cães demonstraram irritação gástrica e vômito e descoloração da língua.

Não foram efectuados estudos de carcinogenicidade com Clavamox ou qualquer dos seus componentes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cada comprimido revestido por película 500 mg/125 mg contém:

Núcleo:

Carboximetilamido sódico,
sílica coloidal anidra,
estearato de magnésio,
celulose microcristalina,

Revestimento:

Dióxido de titânio (E171),
hipromelose,
macrogol 4000,
macrogol 6000,
dimeticone.

Pó para suspensão oral 125 mg/31,25 mg/5 ml ou 250 mg/62,5 mg/5 ml contém:

Ácido cítrico anidro,
citrato de sódio,
benzoato de sódio,
celulose microcristalina,
goma xantana,
sílica coloidal anidra,
sílica coloidal hidratada,
aspartamo (E951),
aromas de morango
aroma de banana.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Comprimidos revestidos 500 mg/125 mg/5 ml: 2 anos.

Pó para suspensão oral 125mg/31,25 mg/5 ml e 250mg/62,5 mg/5 ml: 2 anos.

Após reconstituição, todas as suspensões orais devem ser conservadas no frigorífico (2°C a 8°C). As suspensões orais de Clavamox devem ser utilizadas no prazo de até 7 dias, com exceção da apresentação de 150 ml que deve ser utilizada no prazo de até 10 dias.

Não congelar.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comprimidos revestidos por película de Clavamox 500 são acondicionados em blisters Alu/Alu e inseridos em caixa de cartão. Estão disponíveis as seguintes apresentações: 12 e 16 comprimidos.

Podem não ser comercializadas todas as apresentações.

Suspensão oral de Clavamox 125 e Clavamox 250: frasco de vidro tipo III, cor âmbar, contendo pó para suspensão oral, acondicionado em caixa de cartão.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: pó para 60 ml, 75 ml, 100 e 150 ml de suspensão oral.

Podem não ser comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

125 mg/31,25 mg/5 ml pó para suspensão oral:

- Verifique se o selo da tampa está intacto antes de usar. Agite o frasco para soltar o pó. Adicione volume de água (conforme tabela abaixo), inverta e agite bem. Alternativamente, encha o frasco com água até um pouco abaixo da marcação no rótulo do frasco, inverta e agite bem. De seguida, complete com água até à marcação, inverta o frasco e agite bem.

| Concentração | Volume de água a ser adicionado aquando da reconstituição (ml) | Volume final de suspensão oral reconstituída (ml) |
|----------------------|--|---|
| 125 mg/31,25 mg/5 ml | Até à marcação | 60 |
| | 74 | 80 |
| | 92 | 100 |

Agite o frasco antes de cada dose.

250 mg/62,5 mg/5 ml pó para suspensão oral:

- Verifique se o selo da tampa está intacto antes de usar. Agite o frasco para soltar o pó. Adicione volume de água (conforme tabela abaixo), inverta e agite bem. Alternativamente, encha o frasco com água até um pouco abaixo da marcação no rótulo do frasco, inverta e agite bem. De seguida, complete com água até à marcação, inverta o frasco e agite bem.

| Concentração | Volume de água a ser adicionado aquando da reconstituição (ml) | Volume final de suspensão oral reconstituída (ml) |
|---------------------|--|---|
| 250 mg/62,5 mg/5 ml | Até à marcação | 60 |
| | 72 | 80 |
| | 90 | 100 |

Agite o frasco antes de cada dose.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BIAL – Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

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

CLAVAMOX 500 500 mg + 125 mg comprimidos revestidos por película
Nº de registo: 470

CLAVAMOX 125 125 mg/31,25 mg/5 ml pó para suspensão oral
Nº de registo: 54

CLAVAMOX 250 250 mg/ 62,5 mg/5 ml pó para suspensão oral
Nº de registo: 301

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

CLAVAMOX 500 mg/125 mg comprimidos revestido por película
Data da primeira autorização:

CLAVAMOX 125 mg/31,25 mg/5 ml pó para suspensão oral
Data da primeira autorização: 2006.02.01

CLAVAMOX 250 mg/62,5 mg/5 ml pó para suspensão oral
Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

APROVADO PELA ANARME, IP A 28/09/2023
No. de Registo: 470