

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1.NOME DO MEDICAMENTO

Clavamox DT, 875 mg/125 mg, comprimidos revestidos por película  
Clavamox DT 400, 400 mg/57 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	400mg/57mg/5ml	7:1	400	57
Comprimidos revestidos por película	875mg/125mg	7:1	875	125

Excipientes:

Cada comprimido revestido por película de CLAVAMOX DT contém no máximo 1,218 mg (0,053 mmol) de sódio (sob a forma de carboximetilamido sódico).

CLAVAMOX DT 400, pó para suspensão oral contém 16,64 mg/5 ml de aspartamo (E951), e no máximo 6,21 mg/5ml (0,27 mmol/5ml) de sódio (sob a forma de carmelose sódica e benzoato de sódio).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3.FORMA FARMACÊUTICA

Clavamox DT, 875 mg/125 mg comprimidos revestidos por película  
Comprimido revestido por película.

Clavamox DT 400, 400mg/57mg/5 ml pó para suspensão oral  
Pó para suspensão oral

## 4.INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

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

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

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

### 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 seleccionada para tratamento de cada infecção deverá ter em consideração:

- O agente patogénico envolvido e a sua susceptibilidade aos agentes antibacterianos (ver secção 4.4)
- A gravidade e local da infecção
- A idade, peso e função renal do doente, conforme descrito abaixo

O uso de apresentações alternativas de Clavamox (por exemplo, formulações com teores mais elevados de amoxicilina e/ou rácios amoxicilina/ácido clavulânico diferentes) deverá ser tido em consideração conforme necessário (ver secção 4.4 e 5.1)

Para adultos e crianças  $\geq 40$  Kg esta formulação de Clavamox totaliza uma dose diária de 1750 mg de amoxicilina e 250 mg de ácido clavulânico com uma administração duas vezes por dia e 2625 mg de amoxicilina e 375 mg de ácido clavulânico com uma administração três vezes por dia quando administrada conforme as recomendações abaixo. Para crianças  $< 40$  kg esta formulação de Clavamox totaliza uma dose máxima diária de 1000-2800 mg de amoxicilina e 143-400 mg de ácido clavulânico com uma administração três vezes por dia quando administrada conforme as recomendações abaixo. Se for considerada necessária uma dose diária mais elevada de amoxicilina, é recomendado que se escolha outra formulação de Clavamox para evitar a administração de doses desnecessariamente elevadas de ácido clavulânico (ver secção 4.4 e 5.1).

A duração da terapia deverá 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 referente a tratamento prolongado).

Adultos e adolescentes  $\geq 40$  kg

Dosagens recomendadas:

Dose padrão: (para todas as indicações) uma toma de 875 mg/125 mg duas vezes por dia;

Dose elevada (para infecções como otite média, sinusite, infecções do tracto respiratório inferior e infecções do tracto urinário): uma toma de 875 mg/125 mg três vezes por dia.

Crianças  $< 40$  kg

As crianças poderão ser tratadas com Clavamox comprimidos ou suspensões.

Doses recomendadas:

25 mg/3.6 mg/ kg/dia a 45mg/6.4mg/kg/dia divididos por 2 doses;

Dose elevada (para infecções como otite média, sinusite, infecções do tracto respiratório inferior): até 70mg/10mg/kg/dia divididos por 2 doses.

Não estão disponíveis dados clínicos para dosagens superiores a 45mg/6.4mg/kg/dia de Clavamox 7:1 em crianças com idade inferior a 2 anos.

Não estão disponíveis dados clínicos para formulações de Clavamox 7:1 em crianças com idade inferior a 2 meses. Consequentemente, não poderão ser feitas recomendações de dose para esta população.

Idosos

Não é necessário nenhum ajuste de dose.

Insuficiência renal

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

Em doentes com depuração de creatinina (CrCl) inferiores a 30ml/min, o uso de formulações de Clavamox com rácio 7:1 de amoxicilina/ácido clavulânico não é recomendado, e assim, não estão disponíveis recomendações para ajustes de dose.

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.

400 mg/57 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, a qualquer penicilina ou a qualquer um dos excipientes.

Historial clínico de reacção grave de hipersensibilidade imediata (por exemplo, anafilaxia) a qualquer outro agente beta-lactâmico (por exemplo, cefalosporinas, carbapenemes, monobactam).

Historial clínico 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 Clavamox deve investigar-se cuidadosamente a possibilidade de existir história prévia de reacções de hipersensibilidade às penicilinas ou cefalosporinas ou outros agentes beta-lactâmicos (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 amoxicilina e ácido clavulânico 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 formulação de Clavamox não é apropriada para administração quando há um risco elevado de que os patógenos presumivelmente implicados na infecção tenham reduzida susceptibilidade ou mesmo resistência a agentes beta-lactâmicos não mediada por beta-lactamases sujeita à inibição pelo ácido clavulânico (por exemplo *S. Pneumoniae* penicilino-resistente).

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

Amoxicilina/ácido clavulânico 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, 4.3 e 4.8).

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 tornar-se 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 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 fazerem 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).

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 algaliados, o estado do cateter deve ser verificado regularmente (ver secção 4.9).

Durante o tratamento com amoxicilina, o método enzimático da glucose oxidase deve ser usado sempre que for necessário testar a presença de glucose na urina. Resultados falsamente positivos poderão ocorrer com métodos não enzimáticos.

A presença de ácido clavulânico no Clavamox pode causar uma ligação não específica de IgG e albumina pelos glóbulos vermelhos, levando a resultados falsamente positivos 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 reacções 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 DT 400, 400 mg/57 mg/5 ml pó para suspensão oral contém 3,32 mg de aspartamo (E951) por ml que é uma fonte de fenilalanina. Estes medicamentos devem ser utilizados com precaução em doentes com fenilcetonúria.

#### 4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

##### Anticoagulantes orais

Anticoagulantes orais e antibióticos da família da penicilina têm sido amplamente utilizados na prática clínica sem notificações de interacção. 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 reduzir a excreção do metotrexato provocando um aumento potencial da sua 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

Ambas as substâncias são excretadas no leite materno (nada se sabe sobre os efeitos do ácido clavulânico em crianças amamentadas). Consequentemente, na eventualidade de ocorrer diarreia e infecções fúngicas das membranas mucosas na criança amamentada, a lactação deverá ser interrompida. A possibilidade de sensibilização deve ser tida em consideração. Amoxicilina/ácido clavulânico só devem ser administrados durante o período de lactação após avaliação risco/benefício por parte do médico.

### 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)

Infecções e infestações:	
Candidíase mucocutânea	Frequentes
Proliferação de organismos não susceptíveis	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático	
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 I	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário <sup>10</sup> :	
Edema angioneurótico	Desconhecido
Anafilaxia	Desconhecido
Síndrome semelhante à doença do soro	Desconhecido
Vasculite por hipersensibilidade	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso:	
Tonturas	Pouco frequentes
Cefaleias	Pouco frequentes
Hiperactividade reversível	Desconhecido
Convulsões <sup>2</sup>	Desconhecido
Doenças gastrointestinais:	
875 mg/125 mg, Comprimidos revestidos por película	
Diarreia	Muito frequentes
Náusea <sup>3</sup>	Frequentes
Vômito	Frequentes
Indigestão	Pouco frequentes
Colite associada ao antibiótico <sup>4</sup>	Desconhecido
Língua negra pilosa	Desconhecido
400 mg/57 mg/5 ml, pó para suspensão oral	



Diarreia	Frequentes
Náusea <sup>3</sup>	Frequentes
Vómito	Frequentes
Indigestão	Pouco frequentes
Colite associada ao antibiótico <sup>4</sup>	Desconhecido
Língua negra pilosa	Desconhecido
Descoloração dos dentes <sup>11</sup>	Desconhecido
Afecções hepatobiliares	
Aumento dos valores AST e/ou ALT <sup>5</sup>	Pouco frequentes
Hepatite <sup>6</sup>	Desconhecido
Icterícia colestática <sup>6</sup>	Desconhecido
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: <sup>7</sup>	
Erupção cutânea	Pouco frequentes
Prurido	Pouco frequentes
Urticária	Pouco frequentes
Eritema multiforme	Raros
Síndrome de Stevens-Johnson	Desconhecido
Necrólise epidérmica tóxica	Desconhecido
Dermatite exfoliativa e bulhosa	Desconhecido
Pustulose exantematosa aguda generalizada <sup>9</sup>	Desconhecido
Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)	Desconhecido
Doenças renais e urinárias:	
Nefrite intersticial	Desconhecido
Cristalúria <sup>8</sup>	Desconhecido
<p>1 Ver secção 4.4</p> <p>2 Ver secção 4.4</p> <p>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.</p> <p>4 Incluindo colite pseudomembranosa e colite hemorrágica (ver secção 4.4)</p> <p>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.</p> <p>6 Estes eventos foram notificados com outras penicilinas e cefalosporinas (ver secção 4.4).</p> <p>7 Se ocorrer alguma reacção de hipersensibilidade dérmica, o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.4).</p> <p>8 Ver secção 4.9</p> <p>9 Ver secção 4.3</p> <p>10 Ver secção 4.4</p> <p>400 mg/57 mg/5 ml, pó para suspensão oral</p> <p>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.</p>	

## 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 (ver secção 4.4).

### 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 produzidas por bactérias resistentes, 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, que possui a capacidade de inibir uma vasta gama de enzimas beta-lactamases, comuns em microrganismos resistentes a penicilinas e cefalosporinas,

prevenindo deste modo a degradação da amoxicilina. O ácido clavulânico por si só não possui qualquer efeito antibiótico clinicamente útil.

#### Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica

O intervalo de tempo em que se mantém a concentração do fármaco acima da CIM ( $T > CIM$ ) é considerado o principal determinante da eficácia da amoxicilina.

#### Mecanismos de resistência

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

- Inativação 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 ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>1</sup>		
	Susceptível	Intermédia <sup>2</sup>	Resistente
Haemophilus influenzae <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
Moraxella catarrhalis <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
Staphylococcus aureus <sup>2</sup>	$\leq 2$	-	$> 2$
Staphylococcus coagulase-negativos <sup>2</sup>	$\leq 0.25$		$> 0.25$
Enterococcus <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Streptococcus A, B, C, G5	$\leq 0.25$	-	$> 0.25$
Streptococcus pneumoniae <sup>3</sup>	$\leq 0.5$	1-2	$> 2$
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	$> 8$
Anaeróbios gram-negativos <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Anaeróbios gram-positivos <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Breakpoints não relacionados com espécies	$\leq 2$	4-8	$> 8$

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Os valores relatados são para a oxacilina.

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

4 O valor de concentração crítica de resistência  $R > 8$  mg/L garante que todas as estirpes isoladas com mecanismos de resistência são notificados 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.

#### Espécies comumente susceptíveis

Microrganismos aeróbios Gram-positivos

*Enterococcus faecalis*

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (meticilino-susceptíveis)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>

*Streptococcus pyogenes* e outros *Streptococci* beta-hemolíticos

*Streptococcus viridans* grupo

Microrganismos aeróbios Gram-negativos

*Capnocytophaga* spp.

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

Microrganismos anaeróbios

*Bacteroides fragilis*

*Fusobacterium nucleatum*

*Prevotella* spp.

#### Espécies nas quais a resistência adquirida pode ser problemática

Microrganismos aeróbios Gram-positivos

*Enterococcus faecium* \$

Microrganismos aeróbios Gram-negativos

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

#### Organismos inerentemente resistentes

Microrganismos aeróbios Gram-negativos

Acinetobacter sp.  
Citrobacter freundii  
Enterobacter sp.  
Legionella pneumophila  
Morganella morganii  
Providencia spp.  
Pseudomonas sp.  
Serratia sp.  
Stenotrophomonas maltophilia  
Outros microrganismos  
Chlamydophila pneumoniae  
Chlamydophila psittaci  
Coxiella burnetti  
Mycoplasma pneumoniae

§ Susceptibilidade intermédia natural na ausência de mecanismos de resistência adquiridos.

£ Todos os esfilococos resistentes a meticilina são resistentes a amoxicilina/ácido clavulânico

1 Streptococcus pneumoniae 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%.

## 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 (875mg/125mg, 2x dia) a grupos de voluntários saudáveis em jejum:

### PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS MÉDIOS

Administração de	Dose (mg)	Cmax (µg/ml)	Tmax * (horas)	AUC (0-24h) (µg.h/ml)	T1/2 (horas)
Amoxicilina					
Amx/AC 875/125mg	875	11.64	1,50	53-52	1,19

		± 2.78	(1.0-2.5)	± 12.31	± 0.21
Ácido Clavulânico					
Amx/AC 875/125mg	125	2.18 ±0.99	1.25 (1.0-2.0)	10.16 ± 3.04	0.96 ± 0.12
Amx – amoxicilina, AC – ácido clavulânico, * - Média (intervalo)					

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 de 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 cefalorraquidiano.

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 exhibir 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 farmacológica, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva.

Estudos de toxicidade com dose repetida de amoxicilina/ácido clavulânico efectuados em cães demonstraram irritação gástrica, 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 875 mg/125 mg contém:

Núcleo:

Estearato de magnésio,  
sílica coloidal anidra,  
carboximetilamido sódico,  
celulose microcristalina,

Revestimento:

Hipromelose 5 cps e 15 cps,  
dióxido de titânio (E171),  
macrogol 4000,  
macrogol 6000.

Pó para suspensão oral 400 mg/57 mg/5 ml contém:

Crospovidona,  
sílica coloidal anidra,  
carmelose sódica,  
goma xantana,  
estearato de magnésio,  
benzoato de sódio,  
aspartamo (E951),  
aroma de morango.

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

Clavamox DT, 875 mg/125 mg, comprimidos revestidos por película:  
2 anos.

Clavamox DT 400, 400 mg/57 mg/5 ml, pó para suspensão oral:

Embalagem de 70ml de suspensão oral: 2 anos;

Embalagem de 100 ml de suspensão oral: 18 meses.

Após reconstituição, todas as suspensões orais devem ser conservadas no frigorífico (2°C a 8°C). A suspensão de Clavamox DT 400 deve ser utilizada no prazo de até 7 dias.

Não congelar.



#### 6.4Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Conservar em local seco e fresco.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

#### 6.5Natureza e conteúdo do recipiente

Comprimidos revestidos por película de Clavamox DT: são acondicionados em blisters Alu/Alu e inseridos em caixa de cartão.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: 6, 12, 16 e 24 comprimidos.

Podem não ser comercializadas todas as apresentações.

Pó para suspensão oral de Clavamox DT 400: pó esbranquiçado em frasco de vidro tipo III, cor âmbar, fecho roscado em HDPE, com cinta de segurança em LDPE de cor amarela na parte inferior e vedante incolor e translúcido em LDPE no interior, 28 mm; ou frasco de vidro tipo III, incolor, fecho roscado em alumínio (ROPP-aluminium roll-on pilfer proof), 28 mm. O frasco é acondicionado em caixa de cartão e contém uma colher-medida transparente em poliestireno com graduações CE marcada para os 2,5 ml e 5 ml

Estão disponíveis as seguintes apresentações: pó para 70 ml e 100 ml de suspensão oral.

Podem não ser comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

400 mg/57 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)
400 mg/57 mg/5 ml	19	20
	32	35
	64	70
	127	140

Agite o frasco antes de cada dose.

## 7.TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BIAL – Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugal

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

CLAVAMOX DT 875mg/125mg comprimidos revestidos por película

Nº de registo: 4716296 - 6 comprimidos revestidos por película, 875mg/125mg, blister Alu/Alu.

Nº de registo: 4716395 - 12 comprimidos revestidos por película, 875mg/125mg, blister Alu/Alu.

Nº de registo: 9766105 - 16 comprimidos revestidos por película, 875mg/125mg, blister Alu/Alu.

Nº de registo: 4716494 - 24 comprimidos revestidos por película, 875mg/125mg, blister Alu/Alu.

CLAVAMOX DT 400 400 mg/ 57 mg/5 ml pó para suspensão oral

Nº de registo: 2922698 – pó para 70 ml de suspensão oral, 400 mg/ 57 mg/5 ml, frasco de vidro tipo III.

Nº de registo: 2922789 – pó para 100 ml de suspensão oral, 400 mg/ 57 mg/5 ml, frasco de vidro tipo III.

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

CLAVAMOX DT 875 mg/ 125 mg comprimidos revestidos por película.

Data da primeira autorização: 5 de Novembro de 1990

Data da última renovação: 5 de Novembro de 2005

CLAVAMOX DT 400 400 mg/57mg/5ml pó para suspensão oral

Data da primeira autorização: 28 de Maio de 1999

Data da última renovação: 28 de Maio de 2004

## 10.DATA DA REVISÃO DO TEXTO