

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Amoxicilina + Ácido Clavulânico Jaba 875 mg/125 mg, Comprimidos revestidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém 875 mg de amoxicilina, sob a forma tri-hidratada, e 125 mg de ácido clavulânico, sob a forma de clavulanato de potássio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Amoxicilina + Ácido Clavulânico Jaba está indicada para o tratamento das seguintes infeções 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
- Infeções da pele e dos tecidos moles, em particular celulite, mordidas de animal, abscesso dentário grave com celulite disseminada
- Infeções ósseas e articulares, em particular osteomielite

As orientações 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 exceto quando forem apresentadas em termos de componentes individuais.

A dose selecionada para tratamento de cada infeção deverá ter em consideração:

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

O uso de apresentações alternativas de amoxicilina/ácido clavulânico (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 ≥ 40 Kg esta formulação de Amoxicilina + Ácido Clavulânico Jaba 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 Amoxicilina + Ácido Clavulânico Jaba 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 amoxicilina/ácido clavulânico para evitar a administração de doses desnecessariamente elevadas de ácido clavulânico (ver secção 4.4 e 5.1).

A duração do tratamento deverá ser determinada pela resposta do doente. Algumas infeções (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 ≥ 40 kg

Dosagens recomendadas:

- Dose padrão: (para todas as indicações) uma toma de 875 mg/125 mg duas vezes por dia;
- Dose elevada (para infeções como otite média, sinusite, infeções do trato respiratório inferior e infeções do trato urinário): uma toma de 875 mg/125 mg três vezes por dia.

Crianças < 40 kg

As crianças poderão ser tratadas com amoxicilina/ácido clavulânico comprimidos, suspensões ou saquetas pediátricas.

Doses recomendadas:

- 25 mg/3.6 mg/ kg/dia a 45 mg/6.4 mg/kg/dia divididos por 2 doses;
- Dose elevada (para infeções como otite média, sinusite, infeções do trato respiratório inferior): até 70 mg/10 mg/kg/dia divididos por 2 doses.

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

Não estão disponíveis dados clínicos para formulações de amoxicilina/ácido clavulânico 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 30 ml/min.

Em doentes com depuração de creatinina (CrCl) inferiores a 30 ml/min, o uso de formulações de amoxicilina/ácido clavulânico 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:

Amoxicilina + Ácido Clavulânico Jaba 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.

4.3 Contraindicações

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

Historial clínico de reação 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 amoxicilina/ácido clavulânico deve investigar-se cuidadosamente a possibilidade de existir história prévia de reações de hipersensibilidade às penicilinas ou cefalosporinas ou outros agentes beta-lactâmicos (ver secção 4.3 e 4.8).

Foram referidas reações graves de hipersensibilidade (reações anafiláticas) por vezes fatais, em doentes submetidos a terapêutica com penicilina. Estas reações têm maior probabilidade de ocorrência em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina e indivíduos atópicos. No caso de ocorrer uma reação alérgica, a terapêutica com amoxicilina e ácido clavulânico deve ser descontinuada e instituída terapêutica alternativa apropriada.

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

Esta formulação de Amoxicilina + Ácido Clavulânico Jaba não é apropriada para administração quando há um risco elevado de que os patogêneos presumivelmente implicados na infeção tenham reduzida suscetibilidade ou mesmo resistência a agentes beta-lactâmicos não mediada por beta-lactamases sujeita à 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 a receberem doses elevadas (ver secção 4.8).

Amoxicilina/ácido clavulânico deve ser evitada 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 reações alérgicas cutâneas.

A administração prolongada de Amoxicilina + Ácido Clavulânico Jaba pode, ocasionalmente, provocar um crescimento acentuado de microrganismos não suscetíveis.

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 reação requer a descontinuação de Amoxicilina + Ácido Clavulânico Jaba 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, Amoxicilina + Ácido Clavulânico Jaba deve ser imediatamente descontinuada, um médico deve ser consultado e a terapêutica adequada deve ser iniciada. Medicamentos antiperistálticos 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 na Amoxicilina + Ácido Clavulânico Jaba 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 infetados 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.

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 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 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos 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 rutura prematura da membrana fetal antes do final da gravidez, foram referidos casos em que o tratamento profilático com amoxicilina/ácido clavulânico, 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 Amoxicilina + Ácido Clavulânico Jaba durante a gravidez, a não ser que o médico considere fundamental a sua prescrição.

Amamentação

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 infeções 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, reações alérgicas, tonturas, convulsões), que poderão influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas medicamentosas (RAMs) mais frequentemente notificadas são diarreia, náusea e vômito.

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

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

<u>Infeções e infestações:</u>	
Candidíase mucocutânea	Frequentes
Proliferação de organismos não suscetíveis	Desconhecido

<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>	
Leucopenia reversível (incluindo neutropenia)	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	Desconhecido
Anafilaxia	Desconhecido
Síndrome semelhante à doença do soro	Desconhecido
Vasculite por hipersensibilidade	Desconhecido
<u>Doenças do sistema nervoso:</u>	
Tonturas	Pouco frequentes
Cefaleias	Pouco frequentes
Hiperatividade reversível	Desconhecido
Convulsões ²	Desconhecido
<u>Doenças gastrointestinais:</u>	
Diarreia	Muito frequentes
Náusea ³	Frequentes
Vómito	Frequentes
Indigestão	Pouco frequentes
Colite associada ao antibiótico ⁴	Desconhecido
Língua negra pilosa	Desconhecido
<u>Afeções hepatobiliares</u>	
Aumento dos valores AST e/ou ALT ⁵	Pouco frequentes
Hepatite ⁶	Desconhecido
Icterícia colestática ⁶	Desconhecido
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:⁷</u>	
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 ⁹	Desconhecido
<u>Doenças renais e urinárias:</u>	
Nefrite intersticial	Desconhecido
Cristalúria ⁸	Desconhecido
¹ Ver secção 4.4 ² Ver secção 4.4 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 (ver secção	

4.4).

⁷ Se ocorrer alguma reação de hipersensibilidade dérmica, o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.4).

⁸ Ver secção 4.9

⁹ Ver secção 4.3

¹⁰ Ver secção 4.4

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais de sobredosagem

Podem ocorrer sintomas gastrointestinais e perturbações dos fluidos e balanço eletrolítico. 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 ação

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

O ácido clavulânico é um antibiótico beta-lactâmico, estruturalmente relacionado com as penicilinas. Inativa algumas beta-lactamases, impedindo deste modo a inativação da amoxicilina. O ácido clavulânico por si só não possui qualquer 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 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 podem 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 suscetibilidade antimicrobiana (EUCAST).

Organismo	Concentração crítica ($\mu\text{g/ml}$) ¹		
	Suscetível	Intermédia ²	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
<i>Staphylococcus</i> coagulase-negativos 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
Anaeróbios gram-negativos ¹	≤ 4	8	> 8
Anaeróbios gram-positivos ¹	≤ 4	8	> 8
Breakpoints não relacionados com espécies ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Os valores incluídos são de concentrações em amoxicilina. Para o propósito de testar a suscetibilidade, 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 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 frequentemente suscetíveis

Microrganismos aeróbios Gram-positivos

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (meticilino-suscetíveis) ‡

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes e outros *Streptococci* beta-hemolíticos

Streptococcus viridans grupo

Microrganismos aeróbios Gram-negativos

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

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

§ Suscetibilidade 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 suscetibilidade 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

Substância(s) ativa(s) administradas	Dose (mg)	Cmax (µg/ml)	Tmax * (horas)	AUC (0-24h) (µg.h/ml)	T1/2 (horas)
Amoxicilina					
Amx/AC 875/125mg	875	11.64 ± 2.78	1,50 (1.0-2.5)	53-52 ± 12.31	1,19 ± 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 amoxicilina/ácido clavulânico 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 detetadas 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 fluido cerebrospinal.

Nos estudos efetuados no animal não houve evidência sugestiva de acumulação orgânica de qualquer dos compostos. A amoxicilina, tal como a maioria das penicilinas, pode ser detetada no leite materno. Também podem ser detetadas 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 inativo, 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 semivida 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 amoxicilina/ácido clavulânico 250 mg/125 mg ou 500 mg /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 semivida 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 seleção da dose e poderá ser útil monitorizar a função renal.

Género

O acompanhamento da administração oral de amoxicilina/ácido clavulânico 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, consequentemente, 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 farmacologia de segurança, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva.

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

Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade com amoxicilina/ácido clavulânico ou qualquer dos seus componentes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Excipientes do núcleo:

Carboximetilamido sódico;
Celulose microcristalina;
Estearato de magnésio;
Sílica coloidal anidra;
Talco.

Excipientes do revestimento:

Álcool metílico;
Cloreto de metileno;
Etilcelulose;
Hidroxipropilmetilcelulose;
Opaspray K-1-7000 [hidroxipropilcelulose, dióxido de titânio (E 171)]

Propilenoglicol (E1520).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens contendo 6, 12, 16 e 24 comprimidos revestidos, acondicionados em blisters Alumínio/Alumínio (complexo oPA), unidose.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Jaba Recordati, S.A.

Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3

2740-298 Porto Salvo

Portugal

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

N.º de registo: 4852992 - 6 comprimidos revestidos, 875 mg/125 mg, blister de Alumínio/Alumínio (complexo oPA)

N.º de registo: 4853099-12 comprimidos revestidos, 875 mg/125 mg, blister de Alumínio/Alumínio (complexo oPA)

N.º de registo: 5847793 - 16 comprimidos revestidos, 875 mg/125 mg, blister de Alumínio/Alumínio (complexo oPA)

N.º de registo: 4853198 - 24 comprimidos revestidos, 875 mg/125 mg, blister de Alumínio/Alumínio (complexo oPA)

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

Data da primeira autorização: 4 de novembro de 2003.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

maio de 2012