RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Após reconstituição, cada ml de suspensão oral contém amoxicilina tri-hidratada equivalente a 25 mg de amoxicilina e clavulanato de potássio equivalente a 6,25 mg de ácido clavulânico.

Cada 5 ml de suspensão oral contém amoxicilina tri-hidratada equivalente a 125 mg de amoxicilina e clavulanato de potássio equivalente a 31,25 mg de ácido clavulânico.

Excipientes com efeito conhecido
Cada ml de suspensão oral contém 2,5 mg de aspartamo (E951). O aroma de Augmentin contém maltodextrina (glucose) e vestígios de álcool benzílico (ver secção 4.4).
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para suspensão oral.
Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia
As doses estão expressas em termos de conteúdo de amoxicilina/ácido clavulânico exceto quando forem apresentadas em termos de componentes individuais.

A dose de Augmentin selecionada para tratar uma infeção específica deve ter em consideração:

- Os patogénios expectáveis e a sua suscetibilidade provável aos agentes antibacterianos (ver secção 4.4)
- A gravidade e o local da infeção
- A idade, peso e função renal do doente, conforme descrito abaixo.

O uso de formulações alternativas de Augmentin (por exemplo formulações com teores mais elevados de amoxicilina e/ou rácios amoxicilina/ácido clavulânico diferentes) deve ser tido em consideração conforme necessário (ver secções 4.4 e 5.1).

Para crianças <40 kg, esta formulação de Augmentin providencia uma dose máxima diária de 2400 mg de amoxicilina e 600 mg de ácido clavulânico, quando administrada conforme as recomendações abaixo. Se for considerada necessária uma dose diária mais elevada de amoxicilina, recomenda-se a seleção de outra formulação de Augmentin para evitar a administração de doses diárias desnecessariamente elevadas de ácido clavulânico (ver secções 4.4 e 5.1).

A duração do tratamento deve 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 nova avaliação (ver secção 4.4 referente a tratamento prolongado).

Adultos e crianças ≥ 40 kg devem ser tratados com as formulações de Augmentin para adultos

Crianças < 40 kg
Dose inferior: 20 mg/5 mg/kg/dia a 40 mg/10 mg/kg/dia divididos por 3 doses.
Dose elevada: 40 mg/10 mg/kg/dia a 60 mg/15 mg/kg/dia divididos por 3 doses.

Peso corporal (kg)	20 mg/5 mg/kg/dia. Dose em ml para ser	40 mg/10 mg/kg/dia. Dose em ml para ser	60 mg/15 mg/kg/dia. Dose em ml para ser administra

Peso corp oral (kg)	20 mg/5 mg/kg/ dia. Dose em ml para ser administrad	40 mg/10 mg/kg/ dia. Dose em ml para ser	60 mg/15 mg/kg/dia. Dose em ml para ser administra

	administrada a cada 8 horas.	administrada a cada 8 horas.	da a cada 8 horas.
2,0	0,6	1,2	NR
3,0	0,8	1,6	NR
4,0	1,2	2,2	NR
5,0	1,4	2,8	NR
6,0	1,6	3,2	NR
7,0	2,0	3,8	NR
8,0	2,2	4,4	NR
9,0	2,4	4,8	NR
10,0	2,8	5,4	NR
11,0	3,0	6,0	NR
12,0	3,2	6,4	9,6
13,0	3,6	7,0	10,4
14,0	3,8	7,6	11,2
15,0	4,0	8,0	12
16,0	4,4	8,6	12,8
17,0	4,6	9,2	13,6
18,0	4,8	9,6	14,4
19,0	5,2	10,2	15,2
20,0	5,4	10,8	16

	a a cada 8 horas.	administrada a cada 8 horas.	da a cada 8 horas.
21,0	5,6	11,2	16,8
22,0	6,0	11,8	17,6
23,0	6,2	12,4	18,4
24,0	6,4	12,8	19,2
25,0	6,8	13,4	20
26,0	7,0	14,0	20,8
27,0	7,2	14,4	21,6
28,0	7,6	15,0	22,4
29,0	7,8	15,6	23,2
30,0	8,0	16,0	24
31,0	8,4	16,6	24,8
32,0	8,6	17,2	25,6
33,0	8,8	17,6	26,4
34,0	9,2	18,2	27,2
35,0	9,4	18,8	28
36,0	9,6	19,2	28,8
37,0	10,0	19,8	29,6
38,0	10,2	20,4	30,4
39,0	10,4	20,8	31,2

NR- Não recomendado. Não estão disponíveis dados clínicos para doses superiores a 40 mg/10 mg/kg por dia de formulações de Augmentin 4:1 em crianças com idade inferior a 2 anos.

Devem ser consideradas formulações orais alternativas de Augmentin para fornecer recomendações práticas de dosagem.

As crianças podem ser tratadas com Augmentin em comprimidos, suspensões ou saquetas pediátricas. As crianças com idade igual ou inferior a 6 anos devem ser tratadas preferencialmente com Augmentin suspensão ou saquetas pediátricas.

A dose (ml) a ser administrada ao doente três vezes ao dia também pode ser calculada usando a seguinte fórmula:

$$\text{Dose (ml) administrada três vezes ao dia} = \frac{\text{Dose recomendada de amoxicilina* (mg/kg/dia) x peso (kg)}}{\text{Suspensão reconstituída de amoxicilina* (mg/ml) x 3 (doses diárias)}}$$

* Apenas é necessário a consideração do componente amoxicilina para este cálculo.

Por exemplo, uma criança com 6kg tratada com 20 mg/5 mg/kg/dia:

$$\text{Dose (ml) administrada três vezes ao dia} = \frac{20\ (\text{mg/kg/dia}) \times 6\ (\text{kg})}{25\ (\text{mg/ml}) \times 3\ (\text{doses diárias})}$$

$$\text{Dose (ml) administrada três vezes ao dia} = \frac{120\ (\text{mg})}{75\ (\text{mg/ml})}$$

$$\text{Dose (ml) administrada três vezes ao dia} = 1{,}6\ \text{ml}$$

Idosos
Não é necessário nenhum ajuste de dose. Idosos devem ser tratados com as formulações de Augmentin para adultos.

Compromisso renal
Os ajustes de dose são baseados no nível máximo recomendado de amoxicilina.
Não é necessário nenhum ajuste de dose em doentes com depuração de creatinina (ClCr) superior a 30 ml/min.

Crianças < 40 kg

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

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

Modo de administração
Augmentin deve ser administrado por via oral.

Augmentin deve ser administrado com uma refeição para minimizar a potencial intolerância gastrointestinal.

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

Agitar para soltar o pó, adicionar água conforme indicações, inverter e agitar.
Agitar o frasco antes de cada dose (ver secção 6.6).

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas, a qualquer penicilina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

História de reação grave de hipersensibilidade imediata (por exemplo, anafilaxia) a outro agente beta-lactâmico (por exemplo, cefalosporinas, carbapenemes, monobactam).

História de icterícia/compromisso hepático 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, cefalosporinas ou outros agentes beta-lactâmicos (ver secções 4.3 e 4.8).

Foram notificadas reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações cutâneas adversas graves e anafilactoides) em doentes em terapêutica com penicilina. Reações de hipersensibilidade podem também progredir para síndrome de Kounis, uma reação alérgica grave que pode resultar em enfarte do miocárdio (ver secção 4.8). Estas reações têm maior probabilidade de ocorrência em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina e em indivíduos atópicos. Foi notificada síndrome de enterocolite induzida por fármacos (DIES) maioritariamente em crianças em tratamento com amoxicilina/clavulanato (ver secção 4.8). A DIES é uma reação alérgica cujo principal sintoma é o vómito prolongado (1-4 horas após administração do fármaco) na ausência de sintomas de alergia na pele ou respiratórios. Outros sintomas podem incluir dor abdominal, diarreia, hipotensão ou leucocitose com neutrofilia. Têm existido casos graves incluindo progressão para choque. No caso de ocorrer uma reação alérgica, a terapêutica com amoxicilina/ácido clavulânico deve ser suspensa 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 normas de orientação oficiais.

Esta formulação de Augmentin não é adequada para administração quando existir um risco elevado de que os patogénios presumivelmente implicados tenham suscetibilidade reduzida ou resistência a agentes beta-lactâmicos não mediada por beta-lactamases suscetíveis de sofrer inibição pelo ácido clavulânico. Esta formulação não deve ser utilizada para o tratamento de S. pneumoniae penicilino-resistente.

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

Amoxicilina/ácido clavulânico deve ser evitado em caso de suspeita de mononucleose infeciosa, 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 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 exantemática generalizada aguda (PEGA) (ver secção 4.8). Esta reação requer a suspensão de Augmentin e constitui contraindicação para qualquer administração subsequente de amoxicilina.

Amoxicilina/ácido clavulânico deve ser usado com precaução em doentes com evidência de compromisso hepático (ver secções 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 acontecimentos 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. Estes são normalmente reversíveis. Os acontecimentos hepáticos podem ser graves e, em circunstâncias extremamente raras, foram notificadas mortes. Tais ocorreram quase sempre em doentes com doença grave subjacente ou a tomar medicação concomitante conhecida por ter efeitos hepáticos potenciais (ver secção 4.8).

Foi notificada colite associada ao uso de praticamente todos os agentes antibacterianos, incluindo amoxicilina, 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 qualquer antibiótico. Caso

ocorra colite associada a antibióticos, amoxicilina/ácido clavulânico deve ser imediatamente suspenso, um médico deve ser consultado e a terapêutica adequada deve ser iniciada. Medicamentos antiperistálticos estão contraindicados nesta situação. Aconselha-se a verificação periódica do bom estado funcional dos vários sistemas de órgãos, incluindo renal, hepático e hematopoiético, durante terapêutica prolongada.

Foi notificado, 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 secções 4.5 e 4.8).

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

Em doentes com baixo débito urinário, ocorreu muito raramente cristalúria (incluindo lesão renal aguda), predominantemente com a terapêutica parentérica. Durante a administração de doses elevadas de amoxicilina é aconselhável a manutenção de um aporte hídrico e um débito urinário adequados, de forma a reduzir o risco de cristalúria devido à amoxicilina. Em doentes algaliados, o estado do cateter deve ser verificado regularmente (ver secções 4.8 e 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 já que poderão ocorrer resultados falsamente positivos com métodos não enzimáticos.

A presença de ácido clavulânico no Augmentin pode causar uma ligação não específica de IgG e albumina pelas membranas dos 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 infetados por este microrganismo. Foram notificadas reações cruzadas com polissacarídeos 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.

Augmentin 125 mg/31.25 mg/5 ml pó para suspensão oral contém 2,5 mg de aspartamo (E951) por ml, que é uma fonte de fenilalanina. Este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes com fenilcetonúria. Não estão disponíveis dados clínicos nem não clínicos para avaliar a utilização de aspartamo em crianças com menos de 12 semanas de idade.
O aroma de Augmentin contém vestígios de álcool benzílico. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

Este medicamento contém maltodextrina (glucose). Doentes com problemas raros de malabsorção glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

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

Metotrexato
As penicilinas podem reduzir a excreção do metotrexato provocando um potencial aumento da toxicidade.

Probenecida
Não se recomenda a administração concomitante de probenecida. A probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. O uso concomitante de probenecida pode resultar no aumento e prolongamento dos níveis sanguíneos da amoxicilina, mas não dos do ácido clavulânico.

Micofenolato de mofetil
Em doentes a tomar micofenolato de mofetil, após o início de amoxicilina mais ácido clavulânico por via oral, foi notificada uma redução de aproximadamente 50% na concentração pré-dose do metabolito ativo ácido micofenólico (AMF). A alteração do nível da pré-dose poderá não representar com precisão alterações na exposição total ao AMF. Assim, geralmente, não será necessária uma alteração na dose de micofenolato de mofetil na ausência de evidência clínica de disfunção do enxerto. Contudo, deve ser efetuada uma monitorização clínica apertada durante a combinação e logo após o tratamento com antibiótico.

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 indicam existir risco acrescido de mal-formações congénitas. Num único estudo realizado em mulheres com rutura prematura da membrana fetal antes do final da gravidez, foram notificados casos em que o tratamento profilático com amoxicilina/ácido clavulânico, pode estar

associado ao aumento do risco de enterocolite necrotizante nos recém-nascidos. Deve evitar-se o uso de Augmentin durante a gravidez, a não ser que o médico considere essencial a sua prescrição.

Amamentação
Ambas as substâncias são excretadas no leite materno (nada se sabe sobre os efeitos do ácido clavulânico em lactentes). Consequentemente, na eventualidade de ocorrer diarreia e infeções fúngicas das membranas mucosas do lactente, a amamentação poderá ter de ser interrompida. A possibilidade de sensibilização deve ser tida em consideração. Amoxicilina/ácido clavulânico só devem ser administrados durante o período de amamentação 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 efeitos indesejáveis (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, náuseas e vómitos.

As RAMs recolhidas a partir dos ensaios clínicos e da vigilância pós-comercialização com Augmentin, organizadas 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, <1/10)
Pouco frequentes (≥1/1 000, <1/100)
Raros (≥1/10 000, <1/1 000)
Muito raros (<1/10 000)
Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Infeções e infestações	
Candidíase mucocutânea	Frequentes
Proliferação de organismos não suscetíveis	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático	
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

Doenças do sistema imunitário[8]	
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
Hiperatividade reversível	Desconhecido
Convulsões[1]	Desconhecido
Meningite asséptica	Desconhecido
Cardiopatias	
Síndrome de Kounis	Desconhecido
Doenças gastrointestinais	
Diarreia	Frequentes
Náuseas[2]	Frequentes
Vómitos	Frequentes
Indigestão	Pouco frequentes
Colite associada ao antibiótico[3]	Desconhecido
Síndrome da enterocolite induzida por fármacos	Desconhecido
Pancreatite aguda	Desconhecido
Língua negra pilosa	Desconhecido
Alteração da coloração dos dentes[9]	Desconhecido
Afeções hepatobiliares	
Aumento dos valores AST e/ou ALT[4]	Pouco frequentes
Hepatite[5]	Desconhecido
Icterícia colestática[5]	Desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos[6]	
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 exantemática generalizada aguda (PEGA)[1]	Desconhecido
Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)	Desconhecido
Doença IgA linear	Desconhecido
Doenças renais e urinárias	
Nefrite intersticial	Desconhecido
Cristalúria[7]	Desconhecido
[1] Ver secção 4.4	

[2] Náuseas estão mais frequentemente associadas a doses orais altas. Se ocorrerem reações gastrointestinais, estas podem ser reduzidas administrando amoxicilina/ácido clavulânico com uma refeição.
[3] Incluindo colite pseudomembranosa e colite hemorrágica (ver secção 4.4).
[4] 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.
[5] Estes acontecimentos foram notificados com outras penicilinas e cefalosporinas (ver secção 4.4).
[6] Se ocorrer alguma reação de hipersensibilidade dérmica, o tratamento deve ser suspenso (ver secção 4.4).
[7] Ver secção 4.9
[8] Ver secções 4.3 e 4.4
[9] Alteração da coloração superficial dos dentes tem sido notificada muito raramente em crianças. Uma boa higiene oral pode ajudar a prevenir a alteração da coloração dentária uma vez que esta pode normalmente ser removida com a escovagem.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais de sobredosagem
Podem ocorrer sintomas gastrointestinais e perturbações dos fluidos e equilíbrio eletrolítico. Foi observada cristalúria associada à amoxicilina, em alguns casos provocando falência renal (ver secção 4.4).

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

Foi notificado que a amoxicilina pode precipitar-se em cateteres urinários, predominantemente após a administração intravenosa de doses elevadas. A desobstrução dos cateteres deve ser verificada regularmente (ver secção 4.4).

Tratamento de intoxicação
Os sintomas gastrointestinais devem ser tratados sintomaticamente, tendo em atenção o equilíbrio hidroeletrolítico.

Amoxicilina/ácido clavulânico podem ser removidos da circulação por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.5 – Medicamentos anti-infeciosos. 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 (frequentemente 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 da parede celular, 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, prevenindo desta forma a inativação 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 Concentração Inibitória Mínima (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 inibitórias mínimas (CIM) críticas para a amoxicilina/ácido clavulânico são as designadas pela Comissão Europeia no Teste à Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST).

Organismo	**Concentração crítica (microgramas/ml)**	
	Suscetível	**Resistente**
Haemophilus influenzae	≤ 0,001[1]	> 2[1]
Moraxella catarrhalis	≤ 1[1]	> 1[1]
Staphylococcus spp.	Nota[2a,3a,3b,4]	Nota[2a,3a,3b,4]
Enterococcus spp.[7]	≤ 4[1,5]	> 8[1,5]
Streptococcus dos grupos A, B, C, G[2b,8] (outras indicações além da meningite)	Nota[2b]	Nota[2b]
Streptococcus pneumoniae[8]	≤ 0,5[1,6]	> 1[1,6]
Enterobacterales em ITU não complicadas	≤ 32[1]	> 32[1]
Anaeróbios gram-negativos	≤ 4[1]	> 8[1]
Anaeróbios gram-positivos (exceto Clostridioides difficile)	≤ 4[1]	> 8[1]
Concentrações críticas não relacionadas com espécies	≤ 2[1]	> 8[1]
Streptococci do grupo viridans[8]	Nota[2a,9]	Nota[2a,9]
Pasteurella multocida	≤ 1[1]	> 1[1]
Burkholderia pseudomallei	≤ 0,001[1]	> 8[1]

[1] Para o propósito de testar a suscetibilidade, a concentração do ácido clavulânico foi fixada em 2 mg/l.

[2a] Os valores das concentrações críticas na tabela são baseados nas concentrações críticas da benzilpenicilina. A suscetibilidade é determinada a partir da suscetibilidade à benzilpenicilina.

[2b] A suscetibilidade às penicilinas dos streptococcus dos grupos A, B, C e G é determinada a partir da suscetibilidade à benzilpenicilina (outras indicações além da meningite), com a exceção da fenoximetilpenicilina e das isoxazolilpenicilinas para os streptococcus do grupo B.

[3] A maioria dos estafilococos são produtores de penicilase e alguns são resistentes à meticilina. Qualquer um dos mecanismos torna-os resistentes à

benzilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina e ticarcilina. Os staphylococci que testam suscetível à benzilpenicilina e cefoxitina podem ser declarados como suscetíveis a todas as penicilinas. Os staphylococci que testam resistentes à benzilpenicilina mas suscetíveis à cefoxitina são suscetíveis a combinações de inibidores da beta-lactamase, às isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina e flucloxacilina) e à nafcilina. Para agentes administrados por via oral, deve-se ter precaução para atingir exposição suficiente no local da infeção. Os staphylococci que testam resistentes à cefoxitina são resistentes a todas as penicilinas.

[3b] A maioria dos staphylococci coagulase negativos são produtores de penicilinase e alguns são resistentes à meticilina. Qualquer um dos mecanismos torna-os resistentes à benzilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina e ticarcilina Nenhum método atualmente disponível pode detetar com confiança a produção de penicilinase em staphylococci coagulase negativos, mas a resistência à meticilina pode ser detetada com cefoxitina, conforme descrito.

[4] O S. saprophyticus suscetível à ampicilina é mecA-negativo e suscetível à ampicilina, amoxicilina e piperacilina (com ou sem um inibidor da beta-lactamase).

[5] A suscetibilidade à ampicilina, amoxicilina e piperacilina (com e sem inbidor da beta-lactamase) pode ser determinada a partir da ampicilina. A resistência à ampicilina é pouco frequente em E. faecalis (confirmar com CIM) mas frequente em E. faecium.

[6] O teste de disfusão em disco de 1 µg de oxacilina ou um teste de CIM da benzilpenicilina deve ser utilizado para excluir mecanismos de resistência aos beta-lactâmicos. Quando a difusão é negativa (zona de inibição da oxacilina ≥20 mm, ou CIM da benzilpenicilina ≤0,06 mg/L) todos os agentes beta-lactâmicos para os quais estão disponíveis concentrações clínicas, podem ser declarados suscetíveis sem testes adicionais.

[7] As concentrações clínicas de aminopenicilina em enterococci baseiam-se na administração intravenosa. A administração oral é relevante exclusivamente para infeções do trato urinário.

[8] A adição de um inibidor da beta-lactamase não acrescenta benefício clínico.

[9] A benzilpenicilina (CIM ou difusão em disco) pode ser utilizada para detetar a resistência a beta-lactâmicos em streptococci do grupo viridans. Isolados que foram classificados como difusão negativa podem ser declarados suscetíveis a agentes beta-lactâmicos para os quais as concentrações clínicas estão listadas. Isolados que foram classificados como difusão positiva devem ser testados quanto à suscetibilidade a agentes individuais. Para isolados de difusão negativa à benzilpenicilina (CIM ≤0,25 mg/L), a suscetibilidade pode ser determinada a partir da benzilpenicilina ou

ampicilina. Para isolados de difusão positiva à benzilpenicilina (CIM >0,25 mg/L), a suscetibilidade é determinada a partir da ampicilina.

A prevalência das resistências poderá variar geograficamente e com o tempo para espécies específicas e a informação local de resistências é desejável, particularmente para tratamento de infeções 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 infeções é questionável.

Espécies frequentemente suscetíveis
<u>Microrganismos aeróbios Gram-positivos</u> Enterococcus faecalis Gardnerella vaginalis Staphylococcus aureus (meticilino-suscetíveis) £ Staphylococcus coagulase-negativo (meticilino-suscetíveis) Streptococcus agalactiae Streptococcus pneumoniae[1] Streptococcus pyogenes e outros streptococci beta-hemolíticos Grupo Streptococcus viridans <u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u> Capnocytophaga spp. Eikenella corrodens Haemophilus influenzae[2] Moraxella catarrhalis Pasteurella multocida <u>Microrganismos anaeróbios</u> Bacteroides fragilis Fusobacterium nucleatum Prevotella spp.
Espécies nas quais a resistência adquirida pode ser problemática
<u>Microrganismos aeróbios Gram-positivos</u> Enterococcus faecium $ <u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u> 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 estafilococos resistentes à meticilina são resistentes à amoxicilina/ácido clavulânico. [1] Streptococcus pneumoniae resistentes à penicilina não devem ser tratados com esta formulação de amoxicilina/ácido clavulânico (ver secções 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 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 (500 mg/125 mg, três vezes por dia) a grupos de voluntários saudáveis em jejum:

Parâmetros Farmacocinéticos Médios

Administração de substância(s) ativa(s)	Dose (mg)	Cmax (µg/ml)	Tmax* (horas)	AUC (0-24h) (µg.h/ml)	T1/2 (horas)
Amoxicilina					
Amx/AC 500/125 mg	500	7,19	1,5	53,5	1,15

		+/- 2,26	(1,0-2,5)	+/- 8,87	+/- 0,20
Ácido Clavulânico					
Amx/AC 500/125 mg	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 (intervalo)					

As concentrações séricas de amoxicilina e ácido clavulânico atingidas com amoxicilina/ácido clavulânico são similares às obtidas com a administração por via oral de doses equivalentes de amoxicilina ou ácido clavulânico isoladamente.

Distribuição
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 de amoxicilina e de ácido clavulânico na vesícula, tecido abdominal, pele, tecidos adiposo e muscular, fluidos peritoneal e sinovial, bílis e pus. A amoxicilina não se distribui adequadamente no líquido cefalorraquidiano.

Nos estudos efetuados em animais não houve evidência de acumulação orgânica significativa nos tecidos de qualquer dos compostos ou dos seus derivados. A amoxicilina, tal como a maioria das penicilinas, pode ser detetada no leite materno. Também podem ser detetadas no leite materno quantidades vestigiais de ácido clavulânico (ver secção 4.6).

Tanto a amoxicilina como o ácido clavulânico demonstraram atravessar 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 de até 10 – 25% da dose inicialmente administrada. No ser humano, 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
A principal via de excreção da amoxicilina é a renal, enquanto que a eliminação do ácido clavulânico 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 Augmentin 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 primeiras 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 é semelhante em crianças dos 3 meses aos 2 anos quando comparada a crianças mais velhas e adultos. Para crianças muito novas (incluindo recém-nascidos de pré-termo) na primeira semana de vida o intervalo de administração não deve exceder a administração de duas vezes por dia devido à imaturidade da via renal de eliminação. Porque os doentes idosos têm uma maior probabilidade de terem uma função renal diminuída, deve tomar-se precaução na seleção da dose, e poderá ser útil monitorizar a função renal.

Género
Após administração oral de amoxicilina/ácido clavulânico a voluntários masculinos e femininos saudáveis, o género não revelou qualquer impacto significativo na farmacocinética quer da amoxicilina quer do ácido clavulânico.

Compromisso 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 no compromisso renal devem, consequentemente, prevenir a acumulação indesejável de amoxicilina mas simultaneamente manter níveis adequados de ácido clavulânico (ver secção 4.2).

Compromisso hepático
Nos doentes com compromisso hepático, 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 efetuados em cães demonstraram irritação gástrica e vómitos e alteração da coloração 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

Aspartamo (E951)
Goma xantana
Sílica coloidal hidratada
Sílica coloidal anidra
Ácido succínico
Hidroxipropilmetilcelulose
Aroma seco de laranja 1 (incluindo maltodextrina e álcool benzílico)
Aroma seco de laranja 2 (incluindo maltodextrina)
Aroma seco de framboesa (incluindo maltodextrina)
Aroma seco de "golden syrup" (incluindo maltodextrina)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Pó para suspensão oral: 2 anos.
Suspensão reconstituída: 7 dias.

A suspensão reconstituída deve ser conservada a 2°C - 8°C (mas não congelada) até 7 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 25ºC. Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro incolor contendo pó para reconstituição para 100 ml. A embalagem pode ser fornecida com uma colher-medida de plástico ou um copo-medida de plástico ou seringa doseadora.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os frascos podem ser fornecidos com um selo em forma de anel na tampa ou com um selo de proteção removível no gargalo do frasco.

Verifique se o selo da tampa ou frasco está intacto antes de usar. O selo em forma de anel na tampa é partido assim que a tampa é aberta. Alternativamente, se o selo de

proteção do frasco estiver presente, este deverá ser removido na altura da preparação. Agite o frasco para soltar o pó. Adicione volume de água (conforme tabela abaixo). Inverta e agite bem. Alternativamente, agite o frasco para soltar o pó e encha o frasco com água até um pouco abaixo da linha no rótulo do frasco. Feche, inverta e agite bem. De seguida, complete com água exatamente até à linha. Inverta o frasco e agite bem novamente.

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	92	100

Agite bem o frasco antes de cada dose.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 3
Arquiparque – Miraflores
1495-131 Algés

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

Nº de registo: 8605014 - pó para 100 ml de suspensão oral, 125 mg/31,25 mg/5 ml, frasco de vidro incolor.

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

Data da primeira autorização: 10 de dezembro de 1984
Data da última renovação: 15 de novembro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11 de março de 2024