

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	400 mg/57 mg/5 ml	7:1	400	57
Comprimidos revestidos por película	875 mg/125 mg	7:1	875	125

Excipientes com efeito conhecido:

Cada ml de suspensão oral de Clavamox DT400 contém 2,5 mg de aspartamo (E951). O aroma de Clavamox DT400 contém maltodextrina (glucose) e vestígios de álcool benzílico (ver secção 4.4).

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.

Comprimidos oblongos, branco a esbranquiçados, com a gravação "Bial" num lado e com "AC|1" no outro lado.

A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição, e não para dividir em doses iguais.

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

Pó para suspensão oral.

Pó esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Clavamox 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 da pele e dos tecidos moles, em particular celulite, mordeduras de animal, abscesso 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 e ácido clavulânico exceto quando forem apresentadas em termos de componentes individuais.

A dose seleccionada 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 formulações 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 secções 4.4 e 5.1).

Para adultos e crianças ≥ 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 secções 4.4 e 5.1).

A duração da terapia 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 avaliação (ver secção 4.4 referente a tratamento prolongado).

Adultos e crianças \geq 40 kg

Doses recomendadas:

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

Dose elevada (particularmente 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 Clavamox comprimidos ou suspensões.

Doses recomendadas:

- 25 mg/3,6 mg/kg/dia a 45 mg/6,4 mg/kg/dia divididos por 2 doses;

- até 70 mg/10 mg/kg/dia divididos por 2 doses pode ser considerado para algumas infeções (tais como otite média, sinusite, infeções do trato respiratório inferior)

A tabela abaixo apresenta a dose recebida (mg/kg peso corporal) em crianças com peso entre 25 kg e 40 kg após administração de um único comprimido de 875 mg/125 mg.

Peso corporal [kg]	40	35	30	25	Dose única recomendada [mg/kg peso corporal] (ver acima)
Amoxicilina [mg/kg peso corporal] por dose única (1 comprimido revestido por película)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 – 22,5 (até 35)
Ácido clavulânico [mg/kg peso corporal] por	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 – 3,2 (até 5)

dose única (1 comprimido revestido por película)					
--	--	--	--	--	--

Não estão disponíveis dados clínicos para doses superiores a 45 mg/6,4 mg/kg/dia de formulações 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.

Compromisso renal

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

Em doentes com depuração de creatinina inferior a 30 ml/min, o uso de formulações de Clavamox com rácio 7:1 de amoxicilina/ácido clavulânico não é recomendado, uma vez que, não estão disponíveis recomendações para ajustes de dose.

Compromisso hepático

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

Modo de administração

Clavamox deve ser administrado por via oral.

Clavamox 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.

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 Contraindicações

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

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

História clínica 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 Clavamox deve investigar-se cuidadosamente a possibilidade de existir história prévia de reações de hipersensibilidade às penicilinas ou 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 anafilatóides) 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 indivíduos atópicos. No caso de ocorrer uma reação alérgica, a terapêutica com amoxicilina e ácido clavulânico deve ser suspensa e instituída terapêutica alternativa apropriada.

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 vômito 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 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 Clavamox não é adequada para administração quando há um risco elevado de que os agentes patogénicos presumivelmente implicados na infeção tenham resistência a agentes beta-lactâmicos não mediada por beta-lactamases suscetíveis de sofrer inibição pelo ácido clavulânico (por exemplo *S. pneumoniae* penicilino-resistente).

Podem ocorrer convulsões em doentes com compromisso 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 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 Clavamox 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 tornar-se 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 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. 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 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 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 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 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 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 Clavamox pode causar uma ligação não específica de IgG e albumina pelas membranas dos 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.

Clavamox DT contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

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. 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 Clavamox DT400 contém vestígios de álcool benzílico. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

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 razão normalizada internacional (INR, na sigla em inglês)

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 INR devem ser cuidadosamente monitorizados 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 aumento potencial da sua toxicidade.

Probenecida

Não se recomenda a administração concomitante de probenecida. A probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. O uso concomitante de probenecida com amoxicilina/ácido clavulânico 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 malformações 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 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 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 (RAM) mais frequentemente notificadas são diarreia, náuseas e vómitos.

As RAM recolhidas a partir dos ensaios clínicos e da vigilância pós-comercialização com Clavamox, 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

Raros ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$);

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 I	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário ¹⁰	
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 ²	Desconhecido
Meningite asséptica	Desconhecido
Cardiopatias	
Síndrome de Kounis	Desconhecido
Doenças gastrointestinais	
875 mg/125 mg, Comprimidos revestidos por película	
Diarreia	Muito frequentes
Náuseas ³	Frequentes
Vómitos	Frequentes
Indigestão	Pouco frequentes
Colite associada ao antibiótico ⁴	Desconhecido
Síndrome de enterocolite induzida por fármacos	Desconhecido
Pancreatite aguda	Desconhecido
Língua negra pilosa	Desconhecido
400 mg/57 mg/5 ml, pó para suspensão oral	
Diarreia	Frequentes
Náuseas ³	Frequentes
Vómitos	Frequentes
Indigestão	Pouco frequentes
Colite associada ao antibiótico ⁴	Desconhecido
Língua negra pilosa	Desconhecido
Alteração da coloração dos dentes ¹¹	Desconhecido
Afeções hepatobiliares	
Aumento dos valores AST e/ou ALT ⁵	Pouco frequentes
Hepatite ⁶	Desconhecido
Icterícia colestática ⁶	Desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos ⁷	
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 bolhosa	Desconhecido
Pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) ⁹	Desconhecido
Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)	Desconhecido
Doença IgA linear	Desconhecido
Doenças renais e urinárias:	
Nefrite intersticial	Desconhecido
Cristalúria (incluindo lesão renal aguda) ⁸	Desconhecido

- 1 Ver secção 4.4
 - 2 Ver secção 4.4
 - 3 Náuseas estão mais frequentemente associadas a doses orais altas. Se ocorrerem reações gastrointestinais, estas podem ser reduzidas administrando amoxicilina/ácido clavulânico com 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 acontecimentos foram notificados com outras penicilinas e cefalosporinas (ver secção 4.4).
 - 7 Se ocorrer alguma reação de hipersensibilidade dérmica, o tratamento deve ser suspenso (ver secção 4.4).
 - 8 Ver secção 4.9
 - 9 Ver secção 4.4
 - 10 Ver secções 4.3 e 4.4
- 400 mg/57 mg/5 ml, pó para suspensão oral
- 11 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 precipitou-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 hidroeletrólítico.

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-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, PBP, na sigla em inglês) 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, que possui a capacidade de inibir uma vasta gama de enzimas beta-lactamases, comuns em microrganismos resistentes a penicilinas e cefalosporinas, prevenindo desta forma 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 PBP, 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-negativo.

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	Concentrações Críticas de Suscetibilidade (µg/ml)	
	Suscetível	Resistente
Haemophilus influenzae	≤ 0,001 ¹	> 2 ¹
Moraxella catarrhalis	≤ 1 ¹	> 1 ¹
Staphylococcus spp.	Notas ^{2a,3a,3b,4}	Notas ^{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 de 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-negativo	≤ 4 ¹	> 8 ¹
Anaeróbios Gram-positivo (excluindo Clostridioides difficile)	≤ 4 ¹	> 8 ¹
Concentrações críticas não relacionadas com espécies	≤ 2 ¹	> 8 ¹
Streptococci do grupo viridans ⁸	Notas ^{2a,9}	Notas ^{2a,9}
Pasteurella multocida	≤ 1 ¹	> 1 ¹
Burkholderia pseudomallei	≤ 0,001 ¹	> 8 ¹

¹ Com o propósito de testar a suscetibilidade, a concentração do ácido clavulânico é fixada a 2 mg/l.

^{2a} Os valores das concentrações críticas na tabela baseiam-se nas concentrações críticas da benzilpenicilina. A suscetibilidade é determinada a partir da suscetibilidade à benzilpenicilina.

^{2b} A suscetibilidade às penicilinas de 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 streptococcus do grupo B.

^{3a} A maioria de staphylococci 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. Staphylococci que

testam suscetível à benzilpenicilina e cefoxitina podem ser declarados como suscetíveis a todas as penicilinas. 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 infecção. Staphylococci que testam resistentes à cefoxitina são resistentes a todas as penicilinas.

^{3b} A maioria de staphylococci coagulase negativo 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 negativo, mas a resistência à meticilina pode ser detetada com cefoxitina, conforme descrito.

⁴ *S. saprophyticus* suscetíveis à ampicilina são *mecA* negativos e suscetíveis à ampicilina, amoxicilina e piperacilina (sem ou com um inibidor da beta-lactamase).

⁵ A suscetibilidade à ampicilina, amoxicilina e piperacilina (com e sem inibidor da betalactamase) 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 difusão em disco de 1 µg de oxacilina ou um teste de CIM da benzilpenicilina deve ser utilizado para excluir mecanismos de resistência aos betalactâmicos. 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 infecções 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 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-positivo

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (meticilino-susceptíveis)£
Staphylococcus coagulase-negativo (meticilino-susceptíveis)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae1
Streptococcus pyogenes e outros Streptococci beta-hemolíticos
Grupo Streptococcus viridans

Microrganismos aeróbios Gram-negativo
Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae2
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida

Microrganismos anaeróbios
Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Espécies nas quais a resistência adquirida pode ser problemática

Microrganismos aeróbios Gram-positivo
Enterococcus faecium \$

Microrganismos aeróbios Gram-negativo
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Organismos inerentemente resistentes

Microrganismos aeróbios Gram-negativo
Acinetobacter spp.
Citrobacter freundii
Enterobacter spp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas spp.
Serratia spp.
Stenotrophomonas maltophilia

Outros microrganismos
Chlamydomphila pneumoniae
Chlamydomphila 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 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 (875 mg/125 mg, 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 875/125 mg	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53-52 ± 12,31	1,19 ± 0,21
Ácido Clavulânico					
Amx/AC 875/125 mg	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 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 claculânico 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 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 efetuados em animais não houve evidência de acumulação orgânica 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 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 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

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 Clavamox 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 dias devido à imaturidade da via renal de eliminação. Porque os doentes idosos têm uma maior

probabilidade de terem um função renal diminuída, deve tomar-se precaução 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 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, conseqüentemente, prevenir a acumulação indesejável de amoxicilina mas simultaneamente mantendo níveis adequados de ácido clavulânico (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Nos doentes com compromisso hepático, a dose 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, vômitos 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

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:

Sílica coloidal anidra
Hipromelose
Ácido succínico

Goma xantana,
Aspartamo (E951),
Aroma seco "Golden syrup" (incluindo maltodextrina)
Aroma seco de laranja 1 (incluindo maltodextrina)
Aroma seco de framboesa (incluindo maltodextrina).

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 70 ml 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.

6.4 Precauções 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.

6.5 Natureza 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.

É possível que não sejam 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.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

400 mg/57 mg/5 ml pó para suspensão oral:

- Verifique se o selo da tampa está intato 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^a, 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, 875 mg/125 mg, blister Alu/Alu.
Nº de registo: 4716395 - 12 comprimidos revestidos por película, 875 mg/125 mg, blister Alu/Alu.
Nº de registo: 9766105 - 16 comprimidos revestidos por película, 875 mg/125 mg, blister Alu/Alu.

Nº de registo: 4716494 - 24 comprimidos revestidos por película, 875 mg/125 mg, 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: 15 de maio de 2023

CLAVAMOX DT 400 400 mg/57mg/5ml pó para suspensão oral
Data da primeira autorização: 28 de maio de 1999
Data da última renovação: 5 de maio de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO