

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

### **1.NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin 500 mg/125 mg, comprimidos revestidos por película

### **2.COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém amoxicilina tri-hidratada equivalente a 500 mg de amoxicilina e clavulanato de potássio equivalente a 125 mg de ácido clavulânico.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### **3.FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

Comprimidos ovais, branco a esbranquiçados, com a gravação “AC” e uma ranhura num dos lados.

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

### **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, 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/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 adultos e crianças  $\geq 40$  kg, esta formulação de Augmentin providencia uma dose total diária de 1500 mg de amoxicilina e 375 mg de ácido clavulânico, quando administrada conforme as recomendações abaixo. 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 $\geq 40$ kg

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

### Crianças $< 40$ kg

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

As crianças podem ser tratadas com Augmentin em comprimidos, suspensões ou saquetas pediátricas.

Uma vez que os comprimidos não podem ser divididos, as crianças que pesem menos de 25 kg não devem ser tratadas com Augmentin comprimidos.

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 500 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)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67 - 20
Ácido clavulânico [mg/kg peso corporal] por dose única (1 comprimido revestido por película)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67 - 5

As crianças com idade igual ou inferior a 6 anos ou que pesem menos de 25 kg devem ser tratadas preferencialmente com Augmentin suspensão ou saquetas pediátricas.

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

#### Idosos

Não é necessário nenhum ajuste de dose.

#### 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.

*Adultos e crianças  $\geq 40$  kg*

ClCr: 10-30 ml/min	Uma dose de 500 mg/125 mg duas vezes por dia
ClCr < 10 ml/min	Uma dose de 500 mg/125 mg uma vez por dia
Hemodiálise	Uma dose de 500 mg/125 mg a cada 24h mais uma dose de 500 mg/125 mg durante a diálise, a ser repetida no final

	da diálise (dado o decréscimo da concentração sérica da amoxicilina e do ácido clavulânico)
--	---

*Crianças <40 kg*

ClCr: 10-30 ml/min	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.

### **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. Estas reações têm maior probabilidade de ocorrência em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina e em indivíduos atópicos. 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 patógenos 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 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 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, 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 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 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.

#### **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 acenocoumarol 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 conta. 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 ( $\geq 1/10$ )

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)

<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 <sup>1</sup>	Desconhecido
<u>Doenças do sistema imunitário<sup>10</sup></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 <sup>2</sup>	Desconhecido
Meningite asséptica	Desconhecido
<u>Doenças gastrointestinais</u>	
Diarreia	Muito frequentes
Náuseas <sup>3</sup>	Frequentes
Vômitos	Frequentes
Indigestão	Pouco frequentes
Colite associada ao antibiótico <sup>4</sup>	Desconhecido
Língua negra pilosa	Desconhecido
<u>Afeções hepatobiliares</u>	
Aumento dos valores AST e/ou ALT <sup>5</sup>	Pouco frequentes
Hepatite <sup>6</sup>	Desconhecido
Icterícia colestática <sup>6</sup>	Desconhecido
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos<sup>7</sup></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 exantemática generalizada aguda (PEGA) <sup>9</sup>	Desconhecido
Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)	Desconhecido

<u>Doenças renais e urinárias</u>	
Nefrite intersticial	Desconhecido
Cristalúria <sup>8</sup>	Desconhecido
<sup>1</sup> Ver secção 4.4 <sup>2</sup> Ver secção 4.4 <sup>3</sup> Náuseas estão mais frequentemente associadas a doses orais altas. Se ocorrerem reações gastrointestinais, estas podem ser reduzidas administrando amoxicilina/ácido clavulânico com uma refeição. <sup>4</sup> Incluindo colite pseudomembranosa e colite hemorrágica (ver secção 4.4). <sup>5</sup> 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. <sup>6</sup> Estes acontecimentos foram notificados com outras penicilinas e cefalosporinas (ver secção 4.4). <sup>7</sup> Se ocorrer alguma reação de hipersensibilidade dérmica, o tratamento deve ser suspenso (ver secção 4.4). <sup>8</sup> Ver secção 4.9 <sup>9</sup> Ver secção 4.4 <sup>10</sup> Ver secções 4.3 e 4.4	

### **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.:

INFARMED, I.P.

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)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

### **4.9 Sobredosagem**

#### Sintomas e sinais de sobredosagem

Podem ocorrer sintomas gastrointestinais e perturbações dos fluídos 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 hidroelectrolítico.

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 (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 (µg/ml)		
	Suscetível	Intermédia	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤ 2	-	> 2
Staphylococcus coagulase-negativos <sup>2</sup>	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
Anaeróbios Gram-negativos <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Anaeróbios Gram-positivos <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Concentrações críticas não relacionadas com espécies <sup>1</sup>	≤ 2	4-8	> 8

<sup>1</sup> Os valores notificados são de concentrações em amoxicilina. Para o propósito de testar a suscetibilidade, a concentração do ácido clavulânico foi fixada em 2 mg/l.

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

<sup>3</sup> Os valores das concentrações críticas na tabela são baseados nas concentrações críticas da ampicilina.

<sup>4</sup> O valor de concentração crítica de resistência R>8 mg/l garante que todas as estirpes isoladas com mecanismos de resistência são notificadas como resistentes.

<sup>5</sup> 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 de resistências 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.

<p><u>Espécies frequentemente suscetíveis</u></p> <p><u>Microrganismos aeróbios Gram-positivos</u>  <i>Enterococcus faecalis</i>  <i>Gardnerella vaginalis</i>  <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilino-suscetíveis) £  Staphylococcus coagulase-negativos (meticilino-suscetíveis)  <i>Streptococcus agalactiae</i>  <i>Streptococcus pneumoniae</i><sup>1</sup>  <i>Streptococcus pyogenes</i> e outros streptococci beta-hemolíticos  Grupo <i>Streptococcus viridans</i></p> <p><u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u>  <i>Capnocytophaga</i> spp.  <i>Eikenella corrodens</i>  <i>Haemophilus influenzae</i><sup>2</sup>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Microrganismos anaeróbios</u>  <i>Bacteroides fragilis</i>  <i>Fusobacterium nucleatum</i>  <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><u>Espécies nas quais a resistência adquirida pode ser problemática</u></p> <p><u>Microrganismos aeróbios Gram-positivos</u>  <i>Enterococcus faecium</i> \$</p> <p><u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Klebsiella oxytoca</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Proteus mirabilis</i>  <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><u>Organismos inerentemente resistentes</u></p> <p><u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u>  <i>Acinetobacter</i> sp.  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Enterobacter</i> sp.</p>

*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.

<sup>1</sup> *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina não devem ser tratados com esta formulação de amoxicilina/ácido clavulânico (ver secções 4.2 e 4.4).

<sup>2</sup> 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 ( $T_{max}$ ) 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)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{max}^*$ (horas)	AUC (0-24h) ( $\mu\text{g.h/ml}$ )	$T_{1/2}$ (horas)
<b>Amoxicilina</b>					
Amx/AC 500/125 mg	500	7,19 +/- 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 +/- 8,87	1,15 +/- 0,20
<b>Ácido Clavulânico</b>					
Amx/AC 500/125 mg	125	2,40 +/- 0,83	1,5 (1,0-2-0)	15,72 +/- 3,86	0,98 +/- 0,12

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 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 2 primeiras 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, conseqüentemente, 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 vômitos e alteração da coloração da língua.

Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade com amoxicilina/ácido clavulânico.



## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### *Núcleo do comprimido*

Estearato de magnésio  
Carboximetilamido sódico tipo A  
Sílica coloidal anidra  
Celulose microcristalina

#### *Revestimento*

Dióxido de titânio (E171)  
Hidroxipropilmetilcelulose  
Macrogol (4000, 6000)  
Dimeticone

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos em blisters de alumínio formados a frio (CFB) ou embalagens de bolsa dessecante (DPP).

Os comprimidos em embalagens de bolsas dessecantes devem ser utilizados até 30 dias após a abertura.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.  
Não conservar acima de 25°C.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de PVC/Alumínio/poliamida com revestimento em folha de alumínio, referidos como blisters de alumínio formados a frio (CFB), e contendo 4, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 100 ou 500 comprimidos.

Blister de alumínio PVD/PVdC incluído dentro de uma bolsa de alumínio laminado contendo uma saqueta dessecante, referidos como embalagem bolsa dessecante (DPP) contendo 14, 20 ou 21 comprimidos.

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.

## **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: 4717286 – 12 comprimidos revestidos por película, 500 mg/125 mg, blister de PVC/Alu/Poliamida-Alu.

Nº de registo: 8604702 - 16 comprimidos revestidos por película, 500 mg/125 mg, blister de PVC/Alu/Poliamida-Alu.

Nº de registo: 4714689 - 30 comprimidos revestidos por película, 500 mg/125 mg, blister de PVC/Alu/Poliamida-Alu.

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

Data da primeira autorização: 12 de outubro de 1984

Data da última renovação: 15 de novembro de 2016

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

31 de março de 2018