

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Betamox 250 mg/5 ml + 62,5 mg/5 ml Pó para suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Após reconstituição, 5 ml de suspensão oral contém 250 mg de amoxicilina (sob a forma tri-hidratada) e 62,5 mg de ácido clavulânico (sob a forma de clavulanato de potássio).

Excipientes:

Sacarose - 24,3 mg/ml

Aspartamo (E951) - 2,5 mg/ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para suspensão oral. Pó branco

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Betamox está indicado no tratamento das seguintes infecções 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
- Infecções da pele e dos tecidos moles em particular celulite, mordeduras de animal, abscesso dentário grave com celulite disseminada
- Infecções ósseas e articulares, em particular osteomielite.

Devem ser tomadas em consideração as orientações nacionais e/ou locais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As doses são expressas em termos de conteúdo de amoxicilina e ácido clavulânico excepto quando forem apresentadas em termos de componentes individuais.

A dose de Betamox seleccionada para tratar uma infecção particular deve ter em consideração:

- Os patogéneos expectáveis e a sua susceptibilidade aos agentes antibacterianos (ver secção 4.4),
- O local e a severidade da infecção,
- A idade, peso e função renal do doente conforme indicado abaixo.

O uso de formulações alternativas de Betamox (por exemplo aquelas que contêm doses mais elevadas de amoxicilina e/ou rácios diferentes de amoxicilina para ácido clavulânico) deve ser considerado se necessário (ver secções 4.4 e 5.1).

Para adultos e crianças ≥ 40 kg, esta formulação de Betamox providencia uma dose total diária de 1500 mg de amoxicilina e 375 mg de ácido clavulânico, quando administrado como recomendado abaixo. Para crianças < 40 kg, esta formulação de Betamox providencia uma dose máxima diária de 2400 mg de amoxicilina e 600 mg de ácido clavulânico, quando administrado como recomendado abaixo. Se se considerar que é necessária uma dose mais elevada de amoxicilina, recomenda-se a selecção de outra formulação de Betamox para evitar a administração de doses elevadas desnecessárias de ácido clavulânico (ver secções 4.4 e 5.1).

A duração do tratamento deve ser determinada pela resposta do doente. Algumas infecções (por exemplo, osteomielite) requerem períodos mais longos de tratamento. O tratamento não deve estender-se por um período superior a 14 dias sem avaliação (ver secção 4.4 sobre tratamento prolongado).

Adultos e adolescentes ≥ 40 kg

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

Crianças < 40 kg

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

As crianças podem ser tratadas com Betamox em comprimidos ou suspensão oral. As crianças com idade igual ou inferior a 6 anos devem ser tratadas preferencialmente com Betamox em suspensão oral.

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

Idosos

Não é necessário nenhum ajuste de dose.

Insuficiência renal

Os ajustes de dose são baseados no nível máximo recomendado de amoxicilina.

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

Adultos e adolescentes \geq 40 kg

ClCr 10-30 ml/min	Uma dose de 500mg/125mg duas vezes por dia
ClCr < 10 ml/min	Uma dose de 500mg/125mg uma vez por dia
Hemodiálise	Uma dose de 500mg/125mg a cada 24h mais uma dose de 500mg/125mg 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	15mg/3,75mg/kg divididos em duas vezes por dia (máximo 500 mg/125mg duas vezes por dia)
ClCr < 10 ml/min	15mg/3,75mg/kg em toma única diária (máximo 500 mg/125mg)
Hemodiálise	15mg/3,75mg/kg em toma única diária. Antes da hemodiálise uma dose adicional de 15mg/3,75mg/kg deve ser administrada. Para restabelecer a concentração circulante adequada dos fármacos, outra dose de 15mg/3,75mg/kg deve ser administrada depois da diálise.

Insuficiência hepática

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

Modo de administração

Betamox deve ser tomado por via oral.

Administrar no início das refeições para minimizar potencial intolerância gastrointestinal e otimizar a absorção da amoxicilina e do ácido clavulânico.

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

Preparação da suspensão oral:

Agitar o frasco para soltar o pó. Adicionar um pouco de água e agitar. Juntar mais água até à marca no rótulo e agitar. Agitar sempre o frasco antes de cada dose (ver secção 6.6).

4.3 Contra-indicações

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

Historial de reacção grave e súbita de hipersensibilidade (por exemplo, anafilaxia) a outro agente beta-lactâmico (por exemplo, cefalosporina, carbapenem ou monobactam).

Historial de icterícia/insuficiência hepática devido a amoxicilina/ácido clavulânico (ver secção 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes do início da terapêutica com Betamox deve investigar-se cuidadosamente a possibilidade de existir história prévia de reacções de hipersensibilidade às penicilinas, cefalosporinas ou outro agente beta-lactâmico (ver secções 4.3 e 4.8).

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

No caso de se provar que a infecção se deve a organismos susceptíveis à amoxicilina, deve ser considerada a possibilidade de mudar de amoxicilina/ácido clavulânico para amoxicilina de acordo com as *guidelines* oficiais.

Esta apresentação de Betamox poderá não ser adequada para utilização quando existir um risco elevado de que os presumíveis patogéneos tenham resistência a agentes beta-lactâmicos não mediados por beta-lactamases susceptíveis de sofrer inibição pelo ácido clavulânico. Esta apresentação não deve ser utilizada para o tratamento de *S. pneumoniae* penicilino-resistente.

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

Betamox deve ser evitado em caso de suspeita de mononucleose infecciosa, pois a ocorrência de erupção cutânea tem sido associada nestes casos com o uso de amoxicilina.

A administração concomitante de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reacções alérgicas cutâneas.

A administração prolongada de Betamox pode, ocasionalmente, provocar um crescimento acentuado de microrganismos não susceptíveis.

A ocorrência no início do tratamento de eritema generalizado e febril associado a pústulas pode ser um sintoma de pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) (ver secção 4.8). Esta reacção requer a descontinuação de Betamox e constitui contra-indicação para qualquer administração subsequente de amoxicilina.

Amoxicilina/ácido clavulânico deve ser usado com precaução em doentes com evidência de insuficiência hepática (ver secção 4.2).

Acontecimentos hepáticos foram notificados predominantemente em doentes do sexo masculino e idosos e podem estar associados a terapêutica prolongada. Estes eventos foram notificados muito raramente em crianças. Em todas as populações, os sinais e sintomas normalmente ocorrem durante ou pouco depois do tratamento mas em alguns casos podem não se tornar aparentes até várias semanas depois de terminado o tratamento. São normalmente reversíveis. Os acontecimentos hepáticos podem ser graves e, em circunstâncias extremamente raras, foram reportados casos fatais. Tal ocorreu quase sempre em doentes em estado grave ou a tomar medicação concomitante conhecida por ter efeitos hepáticos potenciais (ver secção 4.8).

Foi notificada colite pseudomembranosa associada ao uso de antibióticos de largo espectro incluindo amoxicilina/ácido clavulânico, e a sua gravidade poderá variar desde ligeira a possível risco de vida (ver secção 4.8). Assim, é importante considerar o seu diagnóstico em doentes que desenvolvam diarreia durante ou após administração de agentes antibacterianos. Se ocorrer colite associada a antibióticos, Betamox deve ser imediatamente descontinuado, um médico deve ser consultado e a terapêutica adequada deve ser iniciada. Medicamentos anti-peristálticos estão contra-indicados nesta situação.

Aconselha-se a verificação do bom estado funcional dos vários sistemas de órgãos, incluindo renal, hepático e hematopoiético, durante terapêutica prolongada.

Foi referido, raramente, um prolongamento do tempo de protrombina em doentes a 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 insuficiência renal, a dose deve ser ajustada de acordo com o grau de insuficiência (ver secção 4.2).

Em doentes com baixo débito urinário, ocorreu muito raramente cristalúria, predominantemente com a terapêutica parentérica. Durante a administração de doses elevadas de amoxicilina deve manter-se um aporte hídrico e um débito urinário adequados, 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).

É recomendado que ao testar a presença da glucose na urina durante terapêutica com produtos contendo amoxicilina, devam ser utilizados métodos enzimáticos oxidativos. Podem ocorrer resultados falsamente positivos com a utilização de métodos não enzimáticos.

A presença de ácido clavulânico no Betamox pode provocar uma ligação de IgG e albumina pelos 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 infectados por este microrganismo. Foram notificadas reacções cruzadas com polisacarídeos e polifuranoses não-*Aspergillus* ao usar os testes EIA para *Platelia aspergillus* da *Bio-Rad Laboratories*. Consequentemente, resultados de testes positivos em doentes a receber amoxicilina/ácido clavulânico devem ser interpretados com precaução e confirmados através de outros métodos de diagnóstico.

Betamox 250 mg/5 ml + 62,5 mg/5 ml Pó para suspensão oral contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento. Pode ser prejudicial para os dentes.

Betamox 250 mg/5 ml + 62,5 mg/5 ml Pó para suspensão oral contém aspartamo (E951), uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial em indivíduos com fenilcetonúria.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Anticoagulantes orais

Anticoagulantes orais e antibióticos da família da penicilina têm sido amplamente utilizados na prática clínica sem notificações de interacção. Contudo, na literatura existem casos de aumento do rácio internacional normalizado em doentes a tomar acenocumarol ou varfarina aos quais foi prescrita uma terapêutica de amoxicilina. Se a administração concomitante for necessária, o tempo de protrombina ou o rácio internacional normalizado deve ser cuidadosamente monitorizado com a adição ou retirada da amoxicilina. Adicionalmente, ajustes na dose dos anticoagulantes orais poderão ser necessários (ver secção 4.4 e 4.8).

Metotrexato

As penicilinas podem diminuir a excreção de metotrexato, provocando um potencial aumento da toxicidade.

Probenecida

Não se recomenda a administração concomitante de probenecida. Probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. O seu uso concomitante com amoxicilina/ácido clavulânico pode aumentar e prolongar os níveis sanguíneos de amoxicilina, mas não os de ácido clavulânico.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos directos ou indirectos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Dados limitados relacionados com o uso de amoxicilina/ácido clavulânico durante a gravidez em humanos não indica risco acrescido de más-formações congénitas. Num único estudo realizado em mulheres com ruptura prematura da membrana fetal antes do final da gravidez, foram referidos casos em que o tratamento profilático com

a associação amoxicilina/ácido clavulânico, pode estar associado ao aumento do risco de enterocolite necrotizante nos recém-nascidos. Tal como com todos os medicamentos, deve evitar-se o uso de Betamox durante a gravidez, a não ser que o médico considere fundamental a sua prescrição.

Aleitamento

Amoxicilina/ácido clavulânico pode ser administrado durante o período de lactação após avaliação do risco/benefício por parte do médico. Ambas as substâncias são excretadas no leite materno pelo que são possíveis efeitos adversos. Contudo, as quantidades vestigiais desta substância configuram um risco mínimo para a criança amamentada. A possibilidade de sensibilização deve ser tida em consideração.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, podem ocorrer eventos adversos (por exemplo, reacções alérgicas, tonturas, convulsões), que poderão influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas medicamentosas (RAMs) mais comumente notificadas são diarreia, náusea e vômito.

As RAMs recolhidas a partir dos ensaios clínicos e da vigilância pós-comercialização com Betamox, organizados segundo o sistema de classificação de órgãos MedDRA estão listadas abaixo.

Foi utilizada a seguinte convenção para a classificação das frequências: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) e muito raros ($< 1/10000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Infecções e infestações:	
Candidíase mucocutânea	Frequentes
Proliferação de organismos não susceptíveis	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático:	
Leucopenia reversível (incluindo neutropenia) ou trombocitopenia	Raros
Trombocitopenia	Raros
Agranulocitose reversível ¹	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
Hiperactividade reversível	Desconhecido
Convulsões ²	Desconhecido
Doenças gastrointestinais:	
Diarreia	Muito frequentes
Náusea ³	Frequentes
Vómito	Frequentes
Indigestão	Pouco frequentes
Colite associada ao antibiótico ⁴	Desconhecido
Língua negra pilosa	Desconhecido
Descoloração dos dentes ¹¹	Desconhecido
Afecções hepatobiliares	
Aumento dos valores AST e/ou ALT ⁵	Pouco frequentes
Hepatite ⁶	Desconhecido
Icterícia colestática ⁶	Desconhecido
Afecções 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 bulhosa	Desconhecido
Pustulose exantematosa aguda generalizada ⁹	Desconhecido
Doenças renais e urinárias:	
Nefrite intersticial	Desconhecido
Cristalúria ⁸	Desconhecido
<p>1 Ver secção 4.4</p> <p>2 Convulsões podem ocorrer em doentes com insuficiência renal ou em doentes a receber doses altas</p> <p>3 Náusea está mais frequentemente associada a doses orais altas. Se ocorrerem eventos gastrointestinais, estes podem ser reduzidos administrando amoxicilina/ácido clavulânico no início de uma refeição.</p> <p>4 Incluindo colite pseudomembranosa e colite hemorrágica (ver secção 4.4)</p> <p>5 Foi notificado um aumento moderado da AST e/ou da ALT em doentes a serem tratados com antibióticos da classe dos beta-lactâmicos, mas o significado desta descoberta é desconhecido.</p> <p>6 Estes eventos foram notificados com outras penicilinas e cefalosporinas. Acontecimentos hepáticos foram notificados predominantemente em homens e idosos e podem estar associados a tratamentos prolongados. Estes eventos raramente foram</p>	

notificados em crianças. Em todas as populações, os sinais e sintomas ocorrem normalmente durante ou logo após o tratamento mas em alguns casos poderá não se manifestar até várias semanas após o final do tratamento. São normalmente reversíveis. Acontecimentos hepáticos podem ser graves e, em circunstâncias extremamente raras, têm sido notificadas mortes. Estas ocorreram quase sempre em doentes em estado crítico ou a tomar medicação concomitante conhecida por ter efeitos hepáticos.

7 Se ocorrer alguma reacção de hipersensibilidade dérmica, o tratamento deve ser descontinuado.

8 Ver secção 4.9

9 Ver secção 4.4

10 Ver secção 4.3 e 4.4

11 Descoloração superficial dos dentes tem sido notificada muito raramente em crianças. Uma boa higiene oral pode ajudar a prevenir a descoloração dentária uma vez que esta pode normalmente ser removida ao escovar.

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais de sobredosagem

Podem ocorrer sintomas gastrointestinais e perturbações dos fluidos e balanço electrolítico. Foi observada cristalúria associada à amoxicilina, em alguns casos provocando falência renal (ver secção 4.4).

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

A amoxicilina pode precipitar-se em cateteres urinários, predominantemente após a administração de doses elevadas. A desobstrução dos cateteres deve ser verificada regularmente.

Tratamento de intoxicação

Os eventos gastrointestinais devem ser tratados sintomaticamente, tendo em atenção o equilíbrio hidroelectrolítico.

A amoxicilina/ácido clavulânico podem ser removidos da circulação por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.5 Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Associações de penicilinas com inibidores das lactamases beta.

Código ATC: J01CR02

Mecanismo de acção

A amoxicilina é um antibiótico semissintético da família das penicilinas (beta-lactâmico) que inibe uma ou mais enzimas (referidas na literatura como proteínas de ligação à penicilina, PBPs) na via de síntese metabólica do peptidoglicano bacteriano. Este biopolímero é um componente estrutural da parede celular bacteriana cuja função está

relacionada com a manutenção da forma e integridade celular. A inibição da síntese do peptidoglicano leva a um enfraquecimento da estrutura, normalmente seguido de lise celular e morte da bactéria.

A amoxicilina é susceptível de sofrer degradação por beta-lactamases, pelo que o espectro de actividade da amoxicilina isolada não inclui organismos produtores destas enzimas.

O ácido clavulânico é um antibiótico beta-lactâmico, estruturalmente relacionado com as penicilinas.

Inactiva algumas beta-lactamases, impedindo deste modo a inactivação 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 CIM ($T > CIM$) é considerado um dos principais determinantes da eficácia dos antibióticos beta-lactâmicos.

Mecanismos de resistência

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

- Inactivação por beta-lactamases bacterianas que não sejam inibidas pelo ácido clavulânico, incluindo as classes B, C e D.
- Alteração das PBPs, que reduzem a afinidade do agente antibacteriano ao seu alvo.

Impermeabilidade da bactéria ou mecanismos de efluxo que possam causar ou contribuir para a resistência bacteriana, particularmente em bactérias Gram-negativas.

Concentrações Críticas (breakpoints)

As concentrações mínimas inibitórias (CIM) críticas para a amoxicilina/ácido clavulânico são as designadas pela Comissão Europeia no Teste à susceptibilidade antimicrobiana (EUCAST).

Organismo	Concentração crítica ($\mu\text{g/ml}$)		
	Susceptível	Intermédia	Resistente
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Coagulase-negative staphylococci ²	$\leq 0,25$		$> 0,25$
Enterococcus ¹	≤ 4	8	> 8
Streptococcus A, B, C, G ⁵	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	$\leq 0,5$	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Gram-negative Anaerobes ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-positive Anaerobes ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Non-species related breakpoints</i> ¹	≤ 2	4-8	> 8

1 Os valores incluídos são de concentrações em amoxicilina. Para o propósito de testar a susceptibilidade, a concentração do ácido clavulânico foi fixada em 2 mg/l
2 Os valores relatados são para a oxacilina.

- 3 Os valores das concentrações críticas na tabela são baseados nas concentrações críticas da ampicilina.
- 4 Os valores das concentrações críticas de resistência de R>8 mg/l garantem que todas as estirpes isoladas com mecanismos de resistência são notificadas como resistentes.
- 5 Os valores das concentrações críticas na tabela são baseados nas concentrações críticas da benzilpenicilina.

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies seleccionadas e é desejável a existência de informação local sobre resistências, particularmente aquando do tratamento de infecções graves. De acordo com a necessidade, deve procurar-se aconselhamento especializado quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do agente, em pelo menos alguns tipos de infecções, seja questionável.

Espécies comumente susceptíveis
<p>Microrganismos aeróbios Gram-positivos</p> <p><i>Enterococcus faecalis</i></p> <p><i>Gardnerella vaginalis</i></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (meticilino-susceptíveis)†</p> <p>Coagulase-negativo staphylococci (meticilino-susceptíveis)</p> <p><i>Streptococcus agalactiae</i></p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i>¹</p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i> e outros streptococci beta-hemolíticos</p> <p><i>Streptococcus viridans</i> grupo</p> <p>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</p> <p>Capnocytophaga spp.</p> <p><i>Eikenella corrodens</i></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i>²</p> <p><i>Moraxella catarrhalis</i></p> <p><i>Pasteurella multocida</i></p> <p>Microrganismos anaeróbios</p> <p><i>Bacteroides fragilis</i></p> <p><i>Fusobacterium nucleatum</i></p> <p>Prevotella spp.</p>
Espécies nas quais a resistência adquirida pode ser problemática
<p>Microrganismos aeróbios Gram-positivos</p> <p><i>Enterococcus faecium</i> §</p> <p>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i></p> <p><i>Proteus mirabilis</i></p> <p><i>Proteus vulgaris</i></p>
Organismos inerentemente resistentes

<p>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</p> <p><i>Acinetobacter</i> sp.</p> <p><i>Citrobacter freundii</i></p> <p><i>Enterobacter</i> sp.</p> <p><i>Legionella pneumophila</i></p> <p><i>Morganella morganii</i></p> <p><i>Providencia</i> spp.</p> <p><i>Pseudomonas</i> sp.</p> <p><i>Serratia</i> sp.</p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p>Outros microrganismos</p> <p><i>Chlamydophila pneumoniae</i></p> <p><i>Chlamydophila psittaci</i></p> <p><i>Coxiella burnetti</i></p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>§ Susceptibilidade intermédia natural na ausência de mecanismos de resistência adquiridos.</p> <p>£ Todos os esfilococos resistentes a meticilina são resistentes a amoxicilina/ácido clavulânico</p> <p>1 <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistentes à penicilina não devem ser tratados com esta apresentação de amoxicilina/ácido clavulânico (ver secção 4.2 e 4.4)</p> <p>2 Estirpes com susceptibilidade diminuída foram notificadas em alguns países europeus com uma frequência superior a 10%.</p>

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A amoxicilina e o ácido clavulânico são totalmente dissociados em solução aquosa de pH fisiológico. Ambos os componentes são rápida e facilmente absorvidos por via oral. A absorção da amoxicilina e do ácido clavulânico é otimizada quando tomado no início das refeições.

A seguir à administração oral, a biodisponibilidade da amoxicilina e do ácido clavulânico é de aproximadamente 70%. Os perfis plasmáticos de ambos os componentes são similares e o tempo até à concentração plasmática máxima (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) activa(s)	Dose (mg)	Cmax (µg/ml)	Tmax * (horas)	AUC (0-24h) (µg.h/ml)	T1/2 (horas)
Amoxicilina					
Amx/AC 500/125mg	500	7,19 +/- 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 +/- 8,87	1,15 +/- 0,20
Ácido Clavulânico					
Amx/AC 500/125mg	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					

As concentrações séricas de amoxicilina atingidas com Betamox são similares às obtidas com a administração por via oral de doses equivalentes de amoxicilina isolada.

Distribuição

Estudos demonstraram que cerca de 25% de ácido clavulânico e 18% de amoxicilina da quantidade sérica total de cada um dos compostos circula ligado às proteínas. O volume aparente da distribuição é de cerca de 0,3-0,4 l/Kg para a amoxicilina e de cerca de 0,2l/kg para o ácido clavulânico.

Após administração intravenosa, podem ser detectadas concentrações terapêuticas de amoxicilina e de ácido clavulânico na vesícula, tecido abdominal, pele, tecidos adiposo e muscular; os fluidos com níveis terapêuticos incluem os fluidos peritoneal e sinovial, bÍlis e pus. A amoxicilina não se distribui adequadamente no fluido cerebrospinal.

Nos estudos efectuados no animal não houve evidência sugestiva de acumulação orgânica de qualquer dos compostos. A amoxicilina, tal como a maioria das penicilinas, pode ser detectada no leite materno. Também podem ser detectadas no leite materno quantidades vestigiais de clavulanato (ver secção 4.6).

Os estudos de reprodução em animais demonstraram que tanto a amoxicilina como o ácido clavulânico atravessam a barreira placentária (ver secção 4.6).

Biotransformação

A amoxicilina é parcialmente excretada na urina sob a forma de ácido penicilóico inactivo, em quantidades equivalentes a 10-25% da dose inicialmente administrada. No Homem, o ácido clavulânico é extensamente metabolizado e é eliminado na urina e nas fezes, e no ar expirado sob a forma de dióxido de carbono.

Eliminação

Tal como com as outras penicilinas, a principal via de excreção da amoxicilina é a renal, enquanto que a eliminação do clavulanato é por mecanismos renais e não renais.

A amoxicilina/ácido clavulânico tem uma semi-vida média de eliminação de aproximadamente uma hora e uma depuração total média de aproximadamente 25 l/h em indivíduos saudáveis. Cerca de 60-70% da amoxicilina e cerca de 40-65% do ácido clavulânico são excretados inalterados na urina durante as primeiras 6 horas após administração de um único comprimido de Betamox. Vários estudos demonstraram uma excreção urinária de 50-85% para a amoxicilina e entre 27-60% para o ácido clavulânico num período de 24 horas. No caso do ácido clavulânico, a maior quantidade do fármaco é excretada durante as 2 horas que se seguem à administração.

O uso concomitante de probenecida retarda a excreção de amoxicilina, mas não a excreção renal de ácido clavulânico (ver secção 4.5).

Idade

A semi-vida de eliminação da amoxicilina não é diferente em crianças dos 3 meses aos 2 anos quando comparada a crianças mais velhas e adultos e apresenta valores consistentes em toma diária ou bidiária sem exibir acumulação notória. A experiência clínica não identificou diferenças nas respostas entre doentes mais novos e doentes mais velhos, mas uma maior sensibilidade de alguns indivíduos idosos não pode ser excluída. Dada a maior prevalência de insuficiências renais nos idosos, algum cuidado deve ser tomado na selecção da dose e poderá ser útil monitorizar a função renal.

Género

O acompanhamento da administração oral de Betamox a voluntários masculinos e femininos não revelou qualquer impacto significativo na farmacocinética quer da amoxicilina quer do ácido clavulânico.

Insuficiência renal

A depuração sérica total da amoxicilina/ácido clavulânico diminui proporcionalmente com o decréscimo da função renal. A redução na depuração destes fármacos é mais pronunciada para a amoxicilina do que para o ácido clavulânico, uma vez que uma proporção maior de amoxicilina é excretada por via renal. As doses na insuficiência renal devem, consequentemente, prevenir a acumulação indesejável de amoxicilina mas simultaneamente mantendo níveis adequados de ácido clavulânico.

Insuficiência hepática

Nos doentes com insuficiência hepática, a dosagem deve ser escolhida com precaução e a função hepática monitorizada a intervalos regulares.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de segurança farmacológicos, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva.

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

Não foram efectuados estudos de carcinogenicidade com Betamox ou qualquer dos seus componentes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sílica coloidal anidra
Hipromelose
Goma xantana
Essência de tutti-frutti
Ácido succínico
Aspartamo (E951)
Sacarose

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após reconstituição: 10 dias. Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro âmbar com tampa inviolável de polietileno de alta densidade, acondicionado em caixa de cartão em conjunto com colher-medida. Encontram-se disponíveis as seguintes apresentações: 75 ml, 100 ml, 120 ml e 150 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação da suspensão oral: Agitar o frasco para soltar o pó. Adicionar um pouco de água e agitar. Juntar mais água até à marca no rótulo e agitar. Agitar sempre o frasco antes de cada dose.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Atral, S.A.
Rua da Estação, n.º 42
Vala do Carregado
2600-726 Castanheira do Ribatejo - Portugal
Tel.: 263 856 800
Fax: 263 855 020
e-mail: info@atralcipan.pt

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

N.º de registo: 4649299 – 75 ml, Pó para suspensão oral, 250 mg/5 ml + 62,5 mg/5 ml, frasco de vidro âmbar
N.º de registo: 9709014 – 100 ml, Pó para suspensão oral, 250 mg/5 ml + 62,5 mg/5 ml, frasco de vidro âmbar
N.º de registo: 5934294 – 120 ml, Pó para suspensão oral, 250 mg/5 ml + 62,5 mg/5 ml, frasco de vidro âmbar
N.º de registo: 4649398 – 150 ml, Pó para suspensão oral, 250 mg/5 ml + 62,5 mg/5 ml, frasco de vidro âmbar

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

Data da primeira autorização: 10 Abril 1989
Data da última renovação: 18 Novembro 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO