

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

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

Betamox Plus 400 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml Pó para suspensão oral

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

Após reconstituição, 5 ml de suspensão oral contêm 400 mg de amoxicilina (sob a forma tri-hidratada) e 57 mg de ácido clavulânico (sob a forma de clavulanato de potássio).

#### **Excipientes:**

Aspartamo (E951) - 3 mg/ml

Sacarose - 44,72 mg/ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó para suspensão oral.

Pó branco ou ligeiramente amarelado, com odor ligeiramente característico.

### **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

#### **4.1 Indicações terapêuticas**

Betamox Plus 400 está indicado para o tratamento das seguintes infecções em adultos e crianças (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1):

- Sinusite aguda bacteriana (adequadamente diagnosticada)
- Otite aguda média
- Exacerbação aguda 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 seleccionada para tratamento de cada infecção deverá ter em consideração:

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

O uso de apresentações alternativas de Betamox (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  $\geq 40$  Kg esta formulação de Betamox Plus 400 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 Betamox Plus 400 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 Betamox para evitar a administração de doses desnecessariamente elevadas de ácido clavulânico (ver secções 4.4 e 5.1).

A duração da terapia deverá 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 referente a tratamento prolongado).

### *Adultos e adolescentes $\geq 40$ kg*

Dosagens recomendadas:

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

### *Crianças $< 40$ kg*

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

Doses recomendadas:

- 25 mg/3,6 mg/ kg/dia a 45 mg/6,4 mg/kg/dia divididos por 2 doses,
- Dose elevada (para infecções como otite média, sinusite, infecções do tracto respiratório inferior): até 70 mg/10 mg/kg/dia divididos por 2 doses.

Não estão disponíveis dados clínicos para dosagens superiores a 45 mg/6,4 mg/kg/dia de Betamox Plus 7:1 em crianças com idade inferior a 2 anos.

Não estão disponíveis dados clínicos para formulações de Betamox Plus 7:1 em crianças com idade inferior a 2 meses. Consequentemente, não poderão ser feitas recomendações de dose para esta população.

#### *Idosos*

Não é necessário nenhum ajuste de dose.

#### *Insuficiência renal*

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

Em doentes com depuração de creatinina (CrCl) inferiores a 30 ml/min, o uso de formulações de Betamox Plus com rácio 7:1 de amoxicilina/ácido clavulânico não é recomendado, e assim, não estão disponíveis recomendações para ajustes de dose.

#### *Insuficiência hepática*

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

#### Modo de administração

Betamox Plus 400 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).

Utilizar o dispositivo de medida incluído na embalagem para a medição rigorosa da dose.

Para instruções sobre a utilização da seringa doseadora, ver secção 6.6.

### **4.3 Contra-indicações**

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

Historial clínico de reacção grave de hipersensibilidade imediata (por exemplo, anafilaxia) a qualquer outro agente beta-lactâmico (por exemplo, cefalosporinas, carbapenemes, monobactam).

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

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Antes do início da terapêutica com Betamox Plus 400 deve investigar-se cuidadosamente a possibilidade de existir história prévia de reacções de hipersensibilidade às penicilinas ou 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 amoxicilina e ácido clavulânico deve ser descontinuada e instituída terapêutica alternativa 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 formulação de Betamox Plus 400 não é apropriada para administração quando há um risco elevado de que os patogéneos presumivelmente implicados na infecção tenham reduzida susceptibilidade ou mesmo resistência a agentes beta-lactâmicos não mediada por beta-lactamases sujeita à inibição pelo ácido clavulânico (por exemplo *S. pneumoniae* penicilino-resistente).

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

Amoxicilina/ácido clavulânico deve ser 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 reacções alérgicas cutâneas.

A administração prolongada de Betamox Plus 400 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 Plus 400 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 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 eventos foram notificados muito raramente em crianças. Em todas as populações, os sinais e sintomas normalmente ocorrem durante ou pouco depois do tratamento mas em alguns casos podem não tornar-se aparentes até várias semanas depois de terminado o tratamento. São normalmente reversíveis. Os acontecimentos hepáticos podem ser graves e, em circunstâncias extremamente raras, foram reportados casos fatais. Tal ocorreu quase sempre em doentes em estado grave ou a tomar medicação concomitante conhecida por ter efeitos hepáticos potenciais (ver secção 4.8).

Foi notificada colite pseudomembranosa associada ao uso de antibióticos de largo espectro incluindo amoxicilina/ácido clavulânico, e a sua gravidade poderá variar desde ligeira a possível risco de vida (ver secção 4.8). Assim, é importante considerar o seu diagnóstico em doentes que desenvolvam diarreia após administração de agentes antibacterianos. Se ocorrer colite associada a antibióticos, Betamox Plus 400 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 fazerem amoxicilina/ácido clavulânico. Por este motivo deve fazer-se uma monitorização adequada quando há prescrição concomitante de anticoagulantes. Ajustes de dose dos anticoagulantes orais poderão ser necessários para manter o nível pretendido de anticoagulação (ver secção 4.5).

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

Em doentes com baixo débito urinário, ocorreu muito raramente cristalúria, predominantemente com a terapêutica parentérica. Durante a administração de doses elevadas de amoxicilina deve manter-se um aporte hídrico e um débito urinário adequados, por forma a reduzir o risco de cristalúria devido à amoxicilina. Em doentes algaliados, o estado do cateter deve ser verificado regularmente (ver secção 4.9).

Durante o tratamento com amoxicilina, o método enzimático da glucose oxidase deve ser usado sempre que for necessário testar a presença de glucose na urina. Resultados falsamente positivos poderão ocorrer com métodos não enzimáticos.

A presença de ácido clavulânico no Betamox Plus 400 pode causar uma ligação não específica de IgG e albumina pelos glóbulos vermelhos, levando a resultados falsamente positivos no teste de Coombs.

Foram notificados resultados positivos ao usar testes EIA para *Platelia aspergillus* da Bio-Rad Laboratories em doentes a receber amoxicilina/ácido clavulânico que se descobriu subsequentemente não estarem 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 Plus 400 contém aspartamo (E951), que é uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial em indivíduos com fenilcetonúria.

Betamox Plus 400 contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência em sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

#### **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 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. Probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. O seu uso concomitante com amoxicilina/ácido clavulânico pode aumentar e prolongar os níveis sanguíneos da amoxicilina, mas não os do ácido clavulânico.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### *Gravidez*

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos 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 amoxicilina e ácido clavulânico, pode estar associado a aumento do risco de enterocolite necrotizante nos recém-nascidos. Tal como com todos os medicamentos, deve evitar-se o uso de Betamox Plus 400 durante a gravidez, a não ser que o médico considere fundamental a sua prescrição.

### *Lactação*

Ambas as substâncias activas são excretadas no leite materno (nada se sabe sobre os efeitos do ácido clavulânico em crianças amamentadas). Consequentemente, na eventualidade de ocorrer diarreia e infeções fúngicas das membranas mucosas na criança amamentada, a lactação deverá ser interrompida. A possibilidade de sensibilização deve ser tida em consideração. Amoxicilina/ácido clavulânico só devem ser administrados durante o período de lactação após avaliação risco/benefício por parte do médico.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, podem ocorrer eventos adversos (por exemplo, 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 Plus 400, organizados 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)

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	Desconhecido
Anemia hemolítica	Desconhecido
Prolongamento do tempo de hemorragia e do tempo de protrombina <sup>1</sup>	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário <sup>10</sup> :	
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 <sup>2</sup>	Desconhecido
Doenças gastrointestinais:	
Diarreia	Frequentes
Náusea <sup>3</sup>	Frequentes
Vómito	Frequentes
Indigestão	Pouco frequentes
Colite associada ao antibiótico <sup>4</sup>	Desconhecido
Língua negra pilosa	Desconhecido
Descoloração dos dentes <sup>11</sup>	Desconhecido
Afecções hepatobiliares	
Aumento dos valores AST e/ou ALT <sup>5</sup>	Pouco frequentes
Hepatite <sup>6</sup>	Desconhecido
Icterícia colestática <sup>6</sup>	Desconhecido
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: <sup>7</sup>	
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 <sup>9</sup>	Desconhecido
Doenças renais e urinárias:	
Nefrite intersticial	Desconhecido
Cristalúria <sup>8</sup>	Desconhecido



- 1 Ver secção 4.4
- 2 Ver secção 4.4
- 3 Náusea está mais frequentemente associada a doses orais altas. Se ocorrerem eventos gastrointestinais, estes podem ser reduzidos administrando amoxicilina/ácido clavulânico no início de uma refeição.
- 4 Incluindo colite pseudomembranosa e colite hemorrágica (ver secção 4.4)
- 5 Foi notificado um aumento moderado da AST e/ou da ALT em doentes a serem tratados com antibióticos da classe dos beta-lactâmicos, mas o significado desta descoberta é desconhecido.
- 6 Estes eventos foram notificados com outras penicilinas e cefalosporinas (ver secção 4.4).
- 7 Se ocorrer alguma reacção de hipersensibilidade dérmica, o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.4).
- 8 Ver secção 4.9
- 9 Ver secção 4.3
- 10 Ver secção 4.4
- 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 (ver secção 4.4).

### Tratamento de intoxicação

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

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

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

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

Código ATC: J01C R02

### 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 produzidas por bactérias resistentes, 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, que possui a capacidade de inibir uma vasta gama de enzimas beta-lactamases, comuns em microrganismos resistentes a penicilinas e cefalosporinas, prevenindo deste modo 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:

- 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 (µg/ml) <sup>1</sup>		
	Susceptível	Intermédia <sup>2</sup>	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
Enterococcus <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Streptococcus A, B, C, G <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
Breakpoints não relacionados com espécies	≤ 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 O valor de concentração crítica de resistência R>8 mg/L garante que todas as estirpes isoladas com mecanismos de resistência são notificados como resistentes.

5 Os valores das concentrações críticas na tabela são baseados nas concentrações críticas da benzilpenicilina.

A prevalência das resistências poderá variar geograficamente e com o tempo para espécies específicas e a informação local é desejável, particularmente para tratamento de infecções graves. Conforme a necessidade, o aconselhamento com peritos deverá ser obtido quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções é questionável.

Espécies comumente susceptíveis
Microrganismos aeróbios Gram-positivos
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilino-susceptíveis)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i> e outros Streptococci beta-hemolíticos
<i>Streptococcus viridans</i> grupo
Microrganismos aeróbios Gram-negativos
Capnocytophaga spp.
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>

<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>
<p>Espécies nas quais a resistência adquirida pode ser problemática</p>
<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>
<p>Organismos inerentemente resistentes</p>
<p>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</p> <p>Acinetobacter sp.</p> <p><i>Citrobacter freundii</i></p> <p>Enterobacter sp.</p> <p><i>Legionella pneumophila</i></p> <p><i>Morganella morganii</i></p> <p>Providencia spp.</p> <p>Pseudomonas sp.</p> <p>Serratia 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 secções 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 tomados no início das refeições. A seguir à administração oral, a biodisponibilidade da amoxicilina e do ácido clavulânico é de aproximadamente 70%. Os perfis plasmáticos de ambos os componentes são similares e o tempo até à concentração plasmática máxima (Tmax) em cada caso é de aproximadamente uma hora.

No quadro seguinte apresentam-se dados farmacocinéticos obtidos num estudo no qual foram administrados comprimidos de amoxicilina/ácido clavulânico (875mg/125mg, 2x dia) a grupos de voluntários saudáveis em jejum:

Parâmetros farmacocinéticos médios

Administração de	Dose (mg)	Cmax (µg/ml)	Tmax * (horas)	AUC (0-24h) (µg.h/ml)	T1/2 (horas)
<b>Amoxicilina</b>					
Amx/AC 875/125mg	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53-52 ± 12,31	1,19 ± 0,21
<b>Ácido Clavulânico</b>					
Amx/AC 875/125mg	125	2,18 ±0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12
Amx – amoxicilina, AC – ácido clavulânico, * - Média (intervalo)					

As concentrações séricas de amoxicilina atingidas com Betamox Plus 400 são similares às obtidas com a administração por via oral de doses equivalentes de amoxicilina isolada

### Distribuição

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

Após administração intravenosa, podem ser 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, biliar 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 penicilílico 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 amoxicilina/ácido clavulânico 250 mg/125 mg ou 500mg /125 mg. Vários estudos demonstraram uma excreção urinária de 50-85% para a amoxicilina e entre 27-60% para o ácido clavulânico num período de 24 horas. No caso do ácido clavulânico, a maior quantidade do fármaco é excretada durante as 2 horas que se seguem à administração.

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

#### *Idade*

A 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 Plus 400 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, conseqüentemente, 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 farmacológica, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva.

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

Não foram efectuados estudos de carcinogenicidade com Betamox Plus 400 ou qualquer dos seus componentes.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

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

### **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 ou seringa doseadora. Encontram-se disponíveis as apresentações de 60 ml e 100 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.

Usar o dispositivo de medida fornecido na embalagem (colher-medida ou seringa doseadora), de forma a medir a quantidade correcta de suspensão. Poderá ser necessário encher o dispositivo de medida várias vezes, de forma a perfazer a dose completa prescrita.

##### Instruções de utilização da seringa doseadora

1. Agitar bem a suspensão já preparada.
2. Abrir o frasco e adaptar a seringa encaixando o adaptador no gargalo do frasco,
3. Inverter o frasco e retirar a quantidade de suspensão prescrita puxando o êmbolo da seringa para medição da quantidade de suspensão a administrar. A seringa encontra-se graduada em ml de suspensão.
4. Colocar o frasco na posição inicial e retirar a seringa do adaptador que ficará encaixado no gargalo do frasco.
5. Administrar o medicamento directamente na boca da criança com a seringa.
6. Colocar a tampa no frasco deixando o adaptador da seringa instalado e lavar a seringa após a sua utilização.

### **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](mailto:info@atralcipan.pt)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

N.º de registo: 4273694 - 60 ml, pó para suspensão oral, 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml, frasco de vidro âmbar

N.º de registo: 4273793 - 100 ml, pó para suspensão oral, 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml, frasco de vidro âmbar

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

Data da primeira autorização: 26 Janeiro 2003

Data da última renovação: 18 Novembro 2010

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**