

FOLHETO INFORMATIVO

Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.

- Conserve este folheto informativo. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si e não deve dá-lo a outros. Pode ser-lhes prejudicial, mesmo que apresentem os mesmos sintomas.

Nome

AMOXICILINA + ÁCIDO CLAVULÂNICO GENERIS 1000 mg + 200 mg
Pó para solução injectável

Forma Farmacêutica

Pó para solução injectável para administração intravenosa.

Categoria Farmacoterapêutica e tipo de Actividade

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos anti-infecciosos/Antibacterianos/Associações de penicilinas com inibidores das β -lactamases. I-1-e

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Generis Farmacêutica, S.A.
Rua João de Deus, 19
2700-487 Amadora

Indicações Terapêuticas

A associação amoxicilina/ácido clavulânico está indicada para o tratamento de curta duração das seguintes infecções, quando causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina/ácido clavulânico e/ou se suspeita que são causadas por estirpes resistentes à amoxicilina devido à produção de beta-lactamases:

Infecções do tracto respiratório superior (incluindo ORL), como por exemplo: sinusites, otite média, amigdalites recorrentes, causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* *, *Moraxella catarrhalis* * e *Streptococcus pyogenes*.

Infecções do tracto respiratório inferior, por exemplo: agudização da bronquite crónica e bronquite aguda, pneumonia lobar e broncopneumonia, causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* * e *Moraxella catarrhalis* *.

Infecções genito-urinárias: cistites, uretrites, pielonefrites, infecções ginecológicas, causadas por *Enterobacteriaceae* * (principalmente *Escherichia coli* *), *Staphylococcus saprophyticus* e *Enterococcus species*, e gonorreia causada por *Neisseria gonorrhoeae* *.

Infecções da pele e dos tecidos moles, causadas por *Staphylococcus aureus* *, *Streptococcus pyogenes* e *Bacteroides species* *.

Infecções ósseas e articulares: nomeadamente osteomielite, causadas por *Staphylococcus aureus* *, em que uma terapêutica mais prolongada possa ser apropriada.

Outras infecções, incluindo aborto séptico, sépsis puerperal, sépsis intra-abdominal, septicemia, peritonite, infecções pós-cirurgia.

Profilaxia de infecções associadas a intervenções de grande cirurgia, nomeadamente: cirurgia gastrointestinal, pélvica, cabeça e pescoço, cardíaca, renal, próteses articulares e cirurgia do tracto biliar.

* Alguns membros destas estirpes produzem beta-lactamases, o que lhes confere resistência à amoxicilina isolada.

As infecções mistas causadas por microrganismos susceptíveis à amoxicilina e microrganismos produtores de beta-lactamases susceptíveis à associação amoxicilina/ácido clavulânico podem ser tratadas com esta associação, sem necessidade de recorrer à sua associação com qualquer outro antibiótico. A associação de amoxicilina e ácido clavulânico deve ser utilizada para tratamento de infecções causadas por microrganismos produtores de beta-lactamases em que o uso de uma aminopenicilina simples seria ineficaz. Do mesmo modo se a infecção for causada por microrganismos

não produtores de beta-lactamases, sensíveis às aminopenicilinas simples, esta terapêutica deverá ser a escolhida sempre que possível.

Devem ser efectuados estudos bacteriológicos para determinar a sensibilidade à associação amoxicilina/ácido clavulânico dos microrganismos causais. Contudo, a terapêutica pode iniciar-se antes de se terem obtido os resultados desses estudos, quando se considera provável que a infecção seja causada por um dos microrganismos produtores de beta-lactamases mencionados na secção 5.

Uma vez conhecidos os resultados, a terapêutica deve ser ajustada, se necessário.

Contra-indicações

A amoxicilina/ácido clavulânico não deve ser administrada a doentes com história de hipersensibilidade a antibióticos beta-lactâmicos, como por exemplo penicilinas e cefalosporinas, assim como pode agravar os sintomas da miastenia gravis. Está contra-indicada em doentes com antecedentes de icterícia/disfunção hepática associada à utilização deste produto, ou doentes com mononucleose infecciosa ou leucemia linfática.

Efeitos secundários

Tal como para a amoxicilina, os efeitos secundários são pouco frequentes e geralmente ligeiros e transitórios.

Reacções de hipersensibilidade

Foram reportados alguns casos de erupção cutânea, prurido e urticária. Raramente, e tal como se verificou com outros antibióticos beta-lactâmicos, têm sido observadas outras reacções, nomeadamente anafilaxia, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, epidermólise tóxica e dermatite esfoliativa bolhosa, edema angioneurótico, síndrome semelhante à doença do sono e hipersensibilidade vascular.

Se ocorrer alguma reacção de hipersensibilidade dérmica a terapêutica deve ser interrompida. Raramente podem também ocorrer casos de nefrite intersticial.

Frequência desconhecida:

- erupção cutânea generalizada com bolhas e descamação da pele, em particular à volta da boca, do nariz, dos olhos e dos órgãos genitais (síndrome de Stevens-Johnson), e uma forma mais grave, causando uma descamação extensa da pele (mais de 30 % da superfície corporal, necrólise epidérmica tóxica)
- erupção cutânea avermelhada generalizada com pequenas bolhas com pus (dermatite esfoliativa bolhosa)
- erupção cutânea avermelhada e escamosa com bolhas e inchaços debaixo da pele (pustulose exantemática)
- sintomas de tipo gripal com erupção cutânea, febre, gânglios inchados e resultados anormais de análises ao sangue (incluindo o aumento de glóbulos brancos (eosinofilia) e enzimas hepáticas) (Reacção a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS))

Alterações gastrointestinais

Foi referido diarreia, náuseas, vómitos e enfartamento. Raramente, têm sido reportados casos de candidíase mucocutânea e de colite associada a antibióticos (incluindo colite pseudomembranosa e colite hemorrágica). A probabilidade de ocorrerem é menor quando a administração é efectuada por via parentérica.

Alterações hepáticas

Regista-se um aumento moderado dos valores AST e/ou ALT em doentes medicados com antibióticos beta-lactâmicos, no entanto desconhece-se o seu significado. Têm sido reportados raramente casos de hepatite e de icterícia colestática. Estes efeitos têm sido observados também com outras penicilinas e cefalosporinas. Estas alterações hepáticas são mais frequentes em indivíduos do sexo masculino e em idosos, podendo estar associadas a tratamentos prolongados. Os sinais e sintomas ocorrem habitualmente durante ou logo após o tratamento, mas em alguns casos podem apenas manifestar-se várias semanas após o final da terapêutica. Estas alterações são habitualmente reversíveis, porém podem ser graves, e muito raramente, fatais. Estes casos ocorreram principalmente em doentes com doenças subjacentes graves ou com medicação concomitante com potenciais efeitos hepáticos.

Alterações hematológicas

Tal como para os outros antibióticos beta-lactâmicos, tem sido reportado raramente leucopenia reversível (incluindo neutropenia ou agranulocitose), trombocitopenia transitória e anemia hemolítica. Foi também referido raramente o aumento dos tempos de hemorragia e de protrombina.

Efeitos sobre o SNC

Foram observados raramente efeitos sobre o sistema nervoso central, que incluem tonturas, dores de cabeça e convulsões. As convulsões podem ocorrer em doentes com insuficiência renal ou nos doentes submetidos a tratamento com doses elevadas.

Reacções locais

Ocasionalmente, tem sido referida tromboflebite no local da injeção.

Informe o seu médico ou farmacêutico no caso de quaisquer efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto.

Interacções medicamentosas

Não se recomenda a administração simultânea de probenecide uma vez que este diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. O seu uso concomitante pode provocar um aumento dos níveis séricos de amoxicilina, não aumentando, no entanto, os níveis de ácido clavulânico.

A administração concomitante de alopurinol com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de ocorrência de reacções cutâneas alérgicas. Não existem dados relativos à sua administração simultânea com amoxicilina/ácido clavulânico.

Tal como outros antibióticos de largo espectro, a amoxicilina/ácido clavulânico pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais.

O consumo de bebidas alcoólicas deve ser evitado durante o tratamento com amoxicilina/ácido clavulânico, pois foram reportadas reacções semelhantes às do dissulfiram com alguns antibióticos após a ingestão de álcool. A amoxicilina/ácido clavulânico não deve ser administrado com o dissulfiram.

Interferência com determinações analíticas

A amoxicilina pode interferir nos doseamentos séricos da glicemia e das proteínas totais, assim como pode alterar a glicosúria, originando resultados falsos positivos quando se utiliza o método semi-colorimétrico.

Precauções especiais de utilização

Antes do início da terapêutica com amoxicilina/ácido clavulânico deve-se investigar a possibilidade de existir história prévia de reacções de hipersensibilidade às penicilinas, cefalosporinas ou outros alergénios, principalmente de natureza medicamentosa. Foram reportadas reacções graves de hipersensibilidade (reacções anafiláticas), por vezes fatais, em doentes submetidos a terapêutica com penicilina. Estas reacções têm maior probabilidade de ocorrer em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina. Se ocorrer uma reacção alérgica, a administração de amoxicilina/ácido clavulânico deve ser interrompida e deve-se aplicar uma terapêutica alternativa. As reacções anafiláticas graves requerem tratamento imediato com adrenalina. Pode também ser necessário administrar corticosteróides por via intravenosa, oxigénio ou mesmo recorrer a ventilação assistida, incluindo entubação.

A amoxicilina/ácido clavulânico deve ser utilizada com precaução nos doentes com leucemia linfática, terapêutica associada com alopurinol, devendo evitar-se também a sua utilização em caso de suspeita de mononucleose infecciosa, devido ao risco aumentado de erupções cutâneas.

A administração prolongada de amoxicilina/ácido clavulânico pode ocasionalmente provocar um crescimento acentuado de microrganismos não susceptíveis. Apesar da amoxicilina/ácido clavulânico ser geralmente bem tolerada e possuir baixa toxicidade, característica geral dos antibióticos do grupo das penicilinas, é aconselhável a

monitorização periódica das funções hepática, hematopoiética e renal, em especial nos casos em que a terapêutica é prolongada.

Foram reportados casos raros de prolongamento do tempo de protrombina. Por este motivo recomenda-se uma monitorização adequada em doentes com terapêutica concomitante com anticoagulantes.

A amoxicilina/ácido clavulânico deve ser utilizada com precaução em doentes com evidência de insuficiência hepática. Uma vez que tanto a amoxicilina como o ácido clavulânico são principalmente excretados na urina, em doentes com insuficiência renal grave ou moderada tem de ser ajustada a posologia, de acordo com a gravidade da insuficiência renal. Tal como acontece com outros antibióticos do grupo das penicilinas podem ocorrer, sobretudo em doentes com insuficiência renal, alterações a nível do sistema nervoso central (alteração do estado de consciência, movimentos anormais, crises convulsivas) associadas à administração de doses elevadas de amoxicilina. Na administração de doses elevadas por via parentérica, deve-se considerar que a amoxicilina/ácido clavulânico possui por frasco:

- 2,74 mmol de sódio (63 mg), a ter em conta em doentes submetidos a restrição de sódio;

- 1 mmol de potássio (39,2 mg), a ter em conta em doentes submetidos a restrição de potássio. Pode também provocar flebites e dor no local de injeção.

Uso durante a gravidez e aleitamento

A informação existente sobre a sua utilização na gravidez humana é limitada. 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 + ácido clavulânico pode estar associado ao aumento do risco de enterocolite necrotizante nos recém-nascidos. Tal como acontece com todos os medicamentos, deve evitar-se a sua administração durante a gravidez, salvos nos casos em que o médico considere fundamental a sua prescrição. A amoxicilina/ácido clavulânico pode ser administrada durante a lactação. Não se conhecem efeitos nocivos para a criança, com a excepção do risco de sensibilização, devido à excreção de vestígios de amoxicilina e ácido clavulânico no leite materno.

Efeitos sobre a condução de veículos e manipulação de máquinas

Não se observaram efeitos adversos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas.

Lista dos excipientes

A especialidade não contém excipientes.

Posologia e via de administração

A posologia depende da idade, peso corporal, função renal assim como da gravidade da infecção. A duração do tratamento deve ser apropriada para a indicação e não deve ultrapassar os 14 dias sem se efectuar uma reavaliação clínica. A administração deve ser exclusivamente por via intravenosa. Não é adequada a administração intramuscular (devido à instabilidade nas concentrações intramusculares). Esta dosagem não é apropriada para crianças.

Adultos

Doentes com função renal normal

A posologia habitual é de 1000 mg + 200 mg de 8 em 8 horas por injeção intravenosa lenta, durante 3 a 4 minutos, ou por perfusão endovenosa num período de 30 a 40 minutos. Nas septicemias e nas infecções mais graves a dose pode ser aumentada para 1000 mg + 200 mg cada 4-6 horas. Não se deve ultrapassar no adulto a quantidade de 200 mg de ácido clavulânico por cada injeção.

Profilaxia cirúrgica

Em intervenções cirúrgicas cuja duração seja inferior a uma hora, administra-se apenas uma dose de 1000 mg + 200 mg durante a indução anestésica. Em intervenções mais

demoradas é necessário efectuar reforços de 1000 mg + 200 mg cada 6 horas até perfazer um máximo de 4000 mg + 800 mg em 24 horas. Se a intervenção supõe um elevado risco de infecção pode continuar-se a administração durante vários dias como terapêutica pós operatória.

Doentes com insuficiência renal

Nos doentes com insuficiência renal a posologia deve ser efectuada de acordo com o esquema seguinte:

Depuração da creatinina	Dose inicial	Doses posteriores
10-30 ml/min	1000 mg + 200 mg	500 mg + 100 mg de 12 em 12 h (meio frasco)
< 10 ml/min	1000 mg + 200 mg	500 mg + 100 mg de 24 em 24 h (meio frasco)

Hemodiálise

Em doentes com hemodiálise a dose inicial deve ser de 1000 mg + 200 mg, seguida de 500 mg + 100 mg (meio frasco) a cada 24 horas, com uma dose adicional de 500 mg + 100 mg no final da diálise.

Doentes com insuficiência hepática

A posologia deve ser estabelecida cuidadosamente e deve-se controlar a função hepática regularmente.

Ainda não existem dados suficientes para recomendar a posologia.

Na administração as seguintes recomendações devem ser seguidas rigorosamente:

- Não administrar mais de 1000 mg + 200 mg por injeção IV directa, nem mais de 2000 mg + 200 mg por cada perfusão.

Dosagem	Modo de administração	Volume mínimo de solvente	Tempo máximo entre a reconstituição e o final da administração
1000 mg + 200 mg	IV directa lenta (3 min)	20 ml	15 min
1000 mg + 200 mg	Perfusão de 30 min	50 ml	60 min

Sobredosagem

Os casos de sobredosagem com amoxicilina/ácido Clavulânico são geralmente assintomáticos. Quando evidentes, podem surgir sintomas gastrointestinais e distúrbios do equilíbrio hidroelectrolítico. Nestas situações deve ser efectuada uma terapêutica sintomática tendo em atenção o equilíbrio hidroelectrolítico. A amoxicilina/ácido clavulânico pode ser removido da circulação por hemodiálise. Pode igualmente ocorrer encefalopatia (alteração de consciência, movimentos anormais, crises convulsivas), sobretudo nos doentes com insuficiência renal. Quando se administra doses elevadas de amoxicilina/ácido clavulânico deve manter-se um aporte hídrico para assegurar um débito urinário adequado, de forma a minimizar a possibilidade de cristalúria devida à amoxicilina (sobretudo em recém-nascidos e em doentes com insuficiência renal). A amoxicilina, quando presente em concentrações elevadas na urina e à temperatura ambiente, pode precipitar e causar obstrução da algália e dos catéteres urinários, pelo que se recomenda a verificação periódica da sua permeabilidade.

Abuso e dependência do medicamento

Não foi referido qualquer caso de dependência, adição ou abuso com este composto.

Precauções particulares de conservação

Armazenar em local seco, a uma temperatura inferior a 25°C.

Verifique o prazo de validade inscrito na embalagem do medicamento.

Incompatibilidades

De uma forma geral a associação amoxicilina/ácido clavulânico não deve ser misturada com nenhum outro produto na mesma seringa ou frasco de perfusão. Esta associação é incompatível com derivados do sangue, outros fluidos proteicos, tais como hidrolisados

de proteínas, ou com emulsões de lípidos para uso intravenoso. Esta associação também não deve ser misturada com perfusões contendo glucose, dextrano ou bicarbonato. Quando prescrito em simultâneo com um aminoglicosídeo, os antibióticos não devem ser administrados na mesma seringa ou frasco de perfusão, pois ocorre perda de actividade do aminoglicosídeo.

Manipulação

A reconstituição da solução deve ser efectuada no momento da sua administração. O conteúdo dos frascos deve ser reconstituído com água para injectáveis ou com uma solução injectável de cloreto de sódio a 0,9%. Para a administração por perfusão, é também possível efectuar a reconstituição com uma solução de lactato de sódio (1/6M), solução de Ringer ou de Hartmann.

Geralmente não se recomenda a mistura desta associação no mesmo dispositivo de administração com outros fármacos.

Qualquer solução residual de antibiótico deve ser desprezada.

Os frascos de amoxicilina/ácido clavulânico não são apropriados para utilização multidose.