

APROVADO EM
22-06-2007
INFARMED

Resumo das características do medicamento

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

AUGMENTIN 500 mg/10 ml + 50 mg/10 ml Pó e solvente para solução injectável
AUGMENTIN 1000 mg/20 ml + 200 mg/20 ml Pó e solvente para solução injectável
AUGMENTIN 1000/100 mg Pó para solução para perfusão (crianças)
AUGMENTIN 2000/200 mg Pó para solução para perfusão (adultos)

2.COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AUGMENTIN contém amoxicilina e ácido clavulânico sob a forma de sais de sódio e de potássio, respectivamente.

AUGMENTIN 500/50 mg (proporção 10:1)

Cada embalagem contém:

Frasco para injectáveis: amoxicilina sódica estéril, equivalente a 500 mg de amoxicilina e clavulanato de potássio estéril, equivalente a 50 mg de ácido clavulânico.

Ampola com solvente: 10 ml de água para injectáveis para reconstituição (ver instruções de preparação).

AUGMENTIN 1000/200 mg (proporção 5:1)

Cada embalagem contém:

Frasco para injectáveis: amoxicilina sódica estéril, equivalente a 1000 mg de amoxicilina e clavulanato de potássio estéril, equivalente a 200 mg de ácido clavulânico.

Ampola com solvente: 20 ml de água para injectáveis para reconstituição (ver instruções de preparação).

AUGMENTIN 1000/100 mg (proporção 10:1)

Cada embalagem contém:

Frasco para injectáveis: amoxicilina sódica estéril, equivalente a 1000 mg de amoxicilina e clavulanato de potássio estéril, equivalente a 100 mg de ácido clavulânico

AUGMENTIN 2000/200 mg (proporção 10:1)

Cada embalagem contém:

Frasco para injectáveis: amoxicilina sódica estéril, equivalente a 2000 mg de amoxicilina e clavulanato de potássio estéril, equivalente a 200 mg de ácido clavulânico

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3.FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injectável e pó para solução para perfusão.

Todas as apresentações consistem em pó estéril para reconstituição e destinam-se a administração intravenosa por injecção I.V. lenta ou por perfusão.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

AUGMENTIN, antibiótico beta-lactâmico do grupo das penicilinas, co-formulado com um inibidor de beta-lactamases, é um antibiótico de largo espectro antibacteriano. A acção inibidora das beta-lactamases do ácido clavulânico permite alargar o espectro de acção da amoxicilina, englobando muitos organismos resistentes a outros antibióticos beta-lactâmicos.

4.1 Indicações terapêuticas

AUGMENTIN está indicado no tratamento de curta duração das seguintes infecções, quando causadas por microrganismos sensíveis ao AUGMENTIN:

- Infecções do tracto respiratório superior, (incluindo ORL) como por exemplo, amigdalites recorrentes, sinusites, otite média, 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 geniturinárias, nomeadamente, cistites, uretrites, pielonefrites, infecções ginecológicas na mulher, causadas por *Enterobacteriaceae** (principalmente *Escherichia coli*)*, *Staphylococcus saprophyticoccus* 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, por exemplo osteomielite, causadas por *Staphylococcus aureus**, em que uma terapêutica mais prolongada possa ser apropriada.
- Outras infecções, incluindo aborto séptico, sepsis puerperal, sepsis intra-abdominal, septicémia, peritonite, infecções pós-cirurgia.

AUGMENTIN IV 1000/200 mg está ainda indicado para a profilaxia das infecções que podem estar associadas com certas intervenções de grande cirurgia, nomeadamente, gastrintestinal, pélvica, cabeça e pescoço, cardíaca, renal, próteses articulares e cirurgia do tracto biliar.

AUGMENTIN perfusão 2000/200 mg também está indicado na cirurgia gastrintestinal como profilaxia contra infecções causadas por organismos sensíveis.

Na secção 5 é fornecida uma listagem de organismos sensíveis.

* 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 AUGMENTIN, 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-lactamase em que o uso de uma aminopenicilina simples seria ineficaz. Do mesmo modo se a infecção for causada por microrganismos não produtores de beta-lactamase, sensíveis às aminopenicilinas simples, esta terapêutica deverá ser a escolhida sempre que possível.

Devem ser efectuados estudos bacteriológicos para determinar a sensibilidade ao AUGMENTIN 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.

4.2 Posologia e modo de administração

a) Posologia

A posologia depende do peso corporal, da idade e comprometimento da função renal, bem como da gravidade da infecção.

As posologias indicadas são expressas em termos de amoxicilina/ácido clavulânico.

Adultos

Dose recomendada: 1000/100 mg de 12 em 12 horas ou 1000/200 mg de 8 em 8 horas.

Infecções graves: 1000/100 mg de 8 em 8 horas ou 1000/200 mg cada 4-6 horas ou 2000/200 mg cada 4-8 horas.

Profilaxia em cirurgia

Intervenções < 1 h: 1000/200 mg administrados durante a indução anestésica.

Intervenções > 1 h: durante a indução anestésica e depois até 4 doses de 1000/200 mg em 24 horas.

Cirurgia gastrintestinal: AUGMENTIN 2000/200 mg por perfusão de 30 minutos na indução da anestesia. Nos casos em que a cirurgia é superior a duas horas, a mesma dose pode ser repetida, apenas uma vez, em perfusão de 30 minutos, 2 horas após ter terminado a primeira perfusão.

A profilaxia cirúrgica com AUGMENTIN tem como objectivo proteger o doente durante o período de risco de infecções. A detecção de sinais clínicos evidentes de infecção durante a cirurgia requer uma terapêutica oral ou intravenosa pós-operatória.

Insuficiência renal:

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

Clearance de creatinina > 30 ml/min: Não é necessário ajuste.

Clearance de creatinina 10-30 ml/min: Dose inicial de 1000/200 mg, seguida de 500/100 mg duas vezes por dia.

Clearance de creatinina < 10 ml/min:Dose inicial de 1000/200 mg, seguida de 500/100 mg de 24 em 24 horas.

Utiliza-se a apresentação de 1000/200 mg (excepto na profilaxia em que a apresentação 2000/200 mg em perfusão deverá ser utilizada).

Hemodiálise:

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

Dose inicial de 1000/200 mg, seguida de 500/100 mg de 24 em 24 horas, com um suplemento de 500/100 mg no final da diálise (dado que ambas as concentrações séricas de amoxicilina e ácido clavulânico ficam diminuídas).

Insuficiência hepática:

O regime posológico deve ser estabelecido cuidadosamente e a função hepática monitorizada regularmente.

Ainda não existem dados suficientes para recomendar o regime posológico.

Idosos

Posologia sobreponível à dos adultos.

Crianças

Para crianças de peso inferior a 40 Kg a posologia deve ser calculada com base no peso corporal, principalmente quando se recomendam intervalos de administração de 4 horas, de forma a assegurar que a dose de ácido clavulânico não seja ultrapassada.

Até aos 12 anos é preferível utilizar as apresentações 1000/100 mg ou 500/50 mg.

Até aos 3 meses

< 4 Kg de peso corporal: 25/5 mg/Kg ou 50/5 mg/Kg de 12 em 12 horas.

Dose única máxima: 50/5 mg/Kg;

Dose diária máxima: 100/10 mg/Kg.

> 4 Kg de peso corporal: Até 25/5 mg/Kg ou 50/5 mg/Kg de 8 em 8 horas, dependendo da gravidade da infecção.
Dose única máxima: 50/5 mg/Kg;
Dose diária máxima: 150/15 mg/Kg.

Dos 3 meses aos 12 anos

25/5 mg/Kg ou 50/5 mg/Kg cada 6-8 horas, dependendo da gravidade da infecção.

Insuficiência renal

O ajuste de posologia é feito com base nos níveis máximos de amoxicilina recomendados.

Clearance de creatinina > 30 ml/min:Não é necessário ajuste.

Clearance de creatinina 10-30 ml/min:25/5 mg/Kg duas vezes por dia.

Clearance de creatinina < 10 ml/min:25/5 mg/Kg de 24 em 24 horas.

NOTA: As apresentações de 1000/100 mg (10:1) e 500/50 mg (10:1) não são adequadas quando a clearance de creatinina é inferior a 30 ml/min. Deve utilizar-se a apresentação 1000/200 mg (5:1).

Hemodiálise

O ajuste de posologia é feito com base nos níveis máximos de amoxicilina recomendados.

25/5 mg/Kg de 24 em 24 horas com um suplemento de 12,5/2,5 mg/Kg no final da diálise, seguido de 25/5 mg/Kg/dia (uma vez que ambas as concentrações séricas de amoxicilina e ácido clavulânico ficam diminuídas).

Insuficiência hepática

O regime posológico deve ser estabelecido cuidadosamente e a função hepática monitorizada regularmente.

Ainda não existem dados suficientes para recomendar o regime posológico.

b) Método de administração

AUGMENTIN pode ser administrado por injecção intravenosa lenta durante 3 a 4 minutos, directamente na veia ou no sistema de infusão, ou por perfusão intravenosa durante um período de 30 a 40 minutos.

NÃO ADMINISTRAR AUGMENTIN POR VIA INTRAMUSCULAR.

AUGMENTIN não é adequado a administração intramuscular (devido à instabilidade nas concentrações intramusculares).

O tratamento com AUGMENTIN não deve ser prolongado por um período superior a 14 dias sem reavaliação clínica adequada.

Em crianças até 3 meses de idade deve utilizar-se apenas a via de administração por perfusão.

A apresentação 2000/200 mg deve também ser apenas administrada por perfusão.

4.3 Contra-indicações

AUGMENTIN não deve ser administrado a doentes com história de hipersensibilidade a outros antibióticos beta-lactâmicos, como por exemplo penicilinas e cefalosporinas, ou a qualquer dos excipientes.

AUGMENTIN está contra-indicado em doentes com antecedentes de icterícia/disfunção hepática associada à sua utilização.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes do início da terapêutica com AUGMENTIN deve investigar-se cuidadosamente a possibilidade de existir história prévia de reacções de hipersensibilidade às penicilinas, cefalosporinas ou outros alergénios.

Foram referidas reacções graves de hipersensibilidade (reacções anafilácticas), 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. No caso de ocorrer uma reacção alérgica, a terapêutica com AUGMENTIN deve ser descontinuada e instituída terapêutica alternativa. As reacções anafilácticas graves requerem tratamento de emergência com adrenalina, podendo também ser necessário administrar corticosteróides por via intravenosa, oxigénio ou mesmo recorrer a ventilação assistida, incluindo intubação.

AUGMENTIN deve ser utilizado com precaução nos doentes com leucemia linfática, terapêutica associada com allopurinol, devendo evitar-se também a sua utilização em caso de suspeita de mononucleose infecciosa, devido ao risco aumentado de erupções cutâneas morbiliformes.

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

Apesar de AUGMENTIN ser geralmente bem tolerado e possuir a baixa toxicidade característica dos antibióticos do grupo das penicilinas, é aconselhável a monitorização

periódica das funções hepática, hematopoiética e renal, no caso da terapêutica ser prolongada.

Foram raramente relatados casos de prolongamento do tempo de protrombina. Por este motivo deve ser feita uma monitorização adequada em doentes com terapêutica concomitante com anticoagulantes.

AUGMENTIN deve ser utilizado 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 (ver secção 4.2).

A presença de ácido clavulânico no AUGMENTIN pode causar uma ligação não-específica das IgG e da albumina à superfície da membrana celular dos eritrócitos, originando falsos positivos no teste de Coombs.

No caso de necessidade de administração de doses elevadas por via parentérica, em doentes com dieta de restrição de sódio deve ter-se em consideração o teor em sódio de AUGMENTIN:

AUGMENTIN Apresentação	Conteúdo por dose (mmol)	
	Sódio	Potássio
500/50 mg	1,4	0,25
1000/100 mg	2,8	0,5
1000/200 mg	2,8	1
2000/200 mg	5,6	1

A presença de amoxicilina no plasma pode falsear os doseamentos da glicémia e das proteínas totais. A sua presença na urina pode alterar as glicosúrias, dando origem a falsos positivos quando usado o método semi-colorimétrico.

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 (ver 4.9 sobredosagem).

Foi reportada colite pseudomembranosa com o uso de antibióticos de largo espectro incluindo amoxicilina/clavulanato, e a sua gravidade poderá variar desde ligeira a possível risco de vida. Assim, é importante considerar o seu diagnóstico em doentes que desenvolvam diarreia após administração de agentes antibacterianos.

O tratamento com antibióticos de largo espectro altera a flora normal do colón e poderá permitir o crescimento de Clostridia. Estudos indicam que uma proteína produzida pelo Clostridium difficile é uma das principais causas de colite associada ao uso de antibióticos.

Após o diagnóstico de colite pseudomembranosa estar estabelecido, deverão ser tomadas medidas terapêuticas adequadas. Os casos ligeiros de colite pseudomembranosa respondem normalmente à descontinuação da terapêutica. Os casos de gravidade moderada a grave deverão ser controlados com fluídios e electrólitos, bem como tratamento com medicamentos antibacterianos clinicamente eficazes contra Clostridium difficile.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

O uso concomitante de probenecide não é recomendado. Probenecide diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. O seu uso concomitante pode resultar num aumento dos níveis sanguíneos de amoxicilina mas não dos de ácido clavulânico.

A administração concomitante de amoxicilina com alopurinol pode aumentar a probabilidade de ocorrência de reacções cutâneas alérgicas. Não existem dados relativos à administração concomitante de AUGMENTIN e alopurinol.

Tal como outros antibacterianos, o AUGMENTIN pode afectar a flora intestinal, diminuindo a reabsorção de estrogénios e reduzindo a eficácia das associações de contraceptivos orais.

A presença de ácido clavulânico no AUGMENTIN pode causar uma ligação não-específica das IgG e da albumina à superfície da membrana celular dos eritrócitos, originando falsos positivos no teste de Coombs.

Gravidez e aleitamento

Gravidez:

Estudos de reprodução em animais (ratinhos e ratos), com doses até 10 vezes superiores às doses utilizadas no ser humano, não revelaram quaisquer efeitos teratogénicos do AUGMENTIN administrado tanto por via oral, como por via parentérica.

Num único estudo realizado em mulheres com ruptura prematura da membrana fetal antes do final da gravidez, foram referidos casos em que o tratamento profiláctico com Augmentin, pode estar associado a aumento do risco de enterocolite necrotizante nos recém-nascidos. Tal como acontece com todos os medicamentos, deve evitarse o uso de AUGMENTIN durante a gravidez, a não ser que o médico considere fundamental a sua prescrição.

Aleitamento:

AUGMENTIN pode ser administrado durante o período de lactação. Com excepção do risco de sensibilização, associado à excreção de vestígios de amoxicilina e ácido clavulânico no leite materno, não existem efeitos nocivos conhecidos na criança.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

A frequência dos efeitos indesejáveis muito frequentes a raros foi determinada pela informação proveniente de ensaios clínicos. A frequência dos efeitos indesejáveis muito raros (efeitos que ocorreram <1/10000) foi principalmente determinada pelas notificações pós-comercialização.

A seguinte convenção tem sido utilizada na classificação de efeitos indesejáveis: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), não frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10,000$).

Infecções e infestações

Frequentes: Candidíase mucocutânea.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Raros: Leucopenia reversível (incluindo neutropenia) ou trombocitopenia.

Muito raros: Agranulocitose e anemia hemolítica reversíveis. Prolongamento do tempo de hemorragia e do tempo de protrombina (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: Edema angioneurótico, anafilaxia, doença do soro e vasculite hipersensível.

Doenças do sistema nervoso

Pouco frequentes: Tonturas, cefaleias.

Muito raros: Convulsões. As convulsões podem ocorrer em doentes com distúrbios da função renal ou quando sujeitos a administração de doses elevadas.

Vasculopatias

Raros: Tromboflebite no local de administração.

Doenças gastrintestinais

Frequentes: Diarreia.

Pouco frequentes: Náuseas, vômitos, dificuldade de digestão.

Muito raros: Colite associada a antibióticos (incluindo colite pseudomembranosa e colite hemorrágica), sendo menor a probabilidade de ocorrer quando AUGMENTIN é administrado por via parentérica.

Afecções hepatobiliares

Pouco frequentes: Tem sido observado um aumento moderado dos valores da AST e/ou ALT em doentes em tratamento com antibióticos da classe beta-lactâmicos, desconhecendo-se o significado destes achados.

Muito raros: Hepatite e icterícia colestática. Estes efeitos foram observados com outras penicilinas e cefalosporinas.

As alterações hepáticas têm sido relatadas predominantemente em doentes adultos do sexo masculino e em idosos e podem estar associadas a tratamentos prolongados.

Os sinais e sintomas ocorrem habitualmente durante ou logo após o tratamento mas, em alguns casos, podem não ser visíveis senão várias semanas após o fim do tratamento. As alterações hepáticas são geralmente reversíveis. Contudo, podem ser graves e, em situações extremamente raras, foram referidos casos mortais. Estes casos estavam quase sempre associados a doença subjacente grave ou a medicação concomitante com potencial toxicidade hepática.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

Pouco frequentes: Erupção cutânea, prurido, urticária.

Raros: Eritema multiforme.

Muito raros: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite bulhosa e exfoliativa e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP).

Deverá suspender-se o tratamento em caso de ocorrência de dermatite por hipersensibilidade.

Doenças renais e urinárias

Muito raros: Nefrite intersticial e cristalúria (ver 4.9 sobredosagem).

4.9 Sobredosagem

Sobredosagem

Os casos de sobredosagem com AUGMENTIN são geralmente assintomáticos. Quando evidentes, podem surgir sintomas gastrintestinais e distúrbios do equilíbrio hidroelectrolítico. A terapêutica destas situações é sintomática tendo em atenção o equilíbrio hidroelectrolítico. AUGMENTIN pode ser removido da circulação por hemodiálise.

Foi observada cristalúria devido à amoxicilina, levando em alguns casos a falência renal, (ver secção 4.4 Advertências e Precauções especiais de utilização),

Tem sido notificado que, após administração intravenosa de doses elevadas de amoxicilina, esta precipita nas algálias, pelo que se recomenda a verificação periódica da sua permeabilidade.

Dependência

Não foi referido qualquer caso de dependência com este composto.

5.PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.5 – Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos.

Associações das penicilinas com inibidores das beta-lactamases.

Código ATC: J01CR02

Microbiologia

A amoxicilina é uma penicilina semi-sintética com actividade anti-bacteriana de largo espectro contra muitos microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos. Contudo, a amoxicilina pode ser degradada por beta-lactamases, pelo que o seu espectro não inclui organismos produtores destas enzimas.

O ácido clavulânico é um antibiótico beta-lactâmico, estruturalmente relacionado com as penicilinas, possuidor de fraca actividade antibacteriana, cuja principal característica é inibir as beta-lactamases, incluindo as beta-lactamases mediadas por plasmídeos, que são frequentemente responsáveis pelo aparecimento de resistências às penicilinas e cefalosporinas. Normalmente é menos eficaz contra beta-lactamases tipo 1 mediadas por cromossomas.

A presença de ácido clavulânico nas formulações de AUGMENTIN protege a amoxicilina da degradação pelas beta-lactamases, aumentando assim o seu espectro antibacteriano, de modo a incluir muitas bactérias que são normalmente resistentes tanto à amoxicilina e outras penicilinas, como às cefalosporinas. Assim, AUGMENTIN possui as características de um antibiótico de largo espectro e de um inibidor das beta-lactamases. AUGMENTIN possui uma acção bactericida contra uma extensa gama de microrganismos, incluindo:

Aeróbios Gram- positivos

Bacillus anthracis *

Corynebacterium species

Enterococcus faecalis *

Enterococcus faecium *

Listeria monocytogenes

Nocardia asteroides

Staphylococcus aureus *

Staphylococcus coagulase negativa * (incluindo Staphylococcus epidermidis)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptococcus species

Streptococcus viridans

Anaeróbios Gram-positivos

Clostridium species

Peptococcus species

Peptostreptococcus species

Aeróbios Gram-negativos

Bordetella pertussis

Brucella species

Escherichia coli *

Gardnerella vaginalis

Haemophilus influenzae *

Helicobacter pylori

Klebsiella species *

Legionella species

Moraxella catarrhalis * (*Branhamella catarrhalis*)

Neisseria gonorrhoeae *

Neisseria meningitidis *

Pasteurella multocida

Proteus mirabilis *

Proteus vulgaris *

Salmonella species

Shigella species *

Vibrio cholerae

Yersinia enterocolitica *

Anaeróbios Gram-negativos

Bacteroides species * (incluindo *Bacteroides fragilis*)

Fusobacterium species *

Outras

Borrelia burgdorferi

Chlamydiae

Leptospira icterohaemorrhagiae

Treponema pallidum

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

5.2.1 Concentrações séricas

Foram efectuados estudos de farmacocinética em grupos de voluntários saudáveis a quem AUGMENTIN foi administrado nas doses de 1000/200 mg (1000 mg de amox./200 mg de ác.clav.) por injecção intravenosa rápida (bolus), e na dose de 2000/200 mg (2000 mg de amox./200 mg de ác. clav.) por perfusão durante 30 minutos. Os resultados destes estudos estão expressos nos quadros seguintes.

a) Injecção intravenosa rápida (bolus)

	Média de parâmetros farmacocinéticos				
		Picos séricos Conc. média	T 1/2 horas	AUC horas	Recuperação urinária
Administração. AUGMENTIN 1000/200mg	Dose	mcg/ml		h.mg/l	0-6 h %
Amoxicilina	1 g	105,4	0,9	76,3	77,4
Ác. Clavulânico	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8

b) Perfusão intravenosa durante 30 minutos

	Média de parâmetros farmacocinéticos				
		Picos séricos Conc. média	T 1/2 horas	AUC horas	Recuperação urinária
Administração. AUGMENTIN 2000/200mg	Dose	mcg/ml		h.mg/l	0-6 h %
Amoxicilina	2 g	108,3	-	119,3	74,4
Ác. Clavulânico	200 mg	13,9	-	18,2	1,4

A administração concomitante de probenecide retarda a excreção de amoxicilina, mas não interfere com a excreção de ácido clavulânico (ver secção 4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção).

5.2.2 Distribuição

Na sequência da administração intravenosa podem ser detectadas concentrações terapêuticas de amoxicilina e de ácido clavulânico nos tecidos e líquido intersticial. Assim, encontraram-se ambos os fármacos em concentrações terapêuticas na vesícula biliar, parede abdominal, pele, tecidos adiposo e muscular, fluidos peritoneal, pleural e sinovial, bílis e pús.

A ligação às proteínas plasmáticas, quer da amoxicilina quer do ácido clavulânico, é fraca. Estudos realizados demonstraram que apenas 13 a 20% da quantidade total de cada um dos compostos circula ligado às proteínas.

Os estudos efectuados em animais sugerem que nem a amoxicilina, nem o ácido clavulânico se acumulam em qualquer órgão.

A amoxicilina, tal como a maioria das penicilinas, pode ser detectada no leite materno. Também podem ser detectados vestígios de ácido clavulânico no leite. Com excepção do risco de sensibilização associado a esta via de excreção, não existem efeitos nocivos para o lactente.

Os estudos de reprodução em animais demonstraram que tanto a amoxicilina como o ácido clavulânico atravessam a barreira placentária. Contudo, não há evidência que induzam alterações da fertilidade ou que sejam prejudiciais para o feto.

5.2.3 Eliminação

Tal como acontece com as outras penicilinas, a principal via de excreção de amoxicilina é a urinária, enquanto que a eliminação do ácido clavulânico é feita através de mecanismos quer renais quer não renais. Cerca de 60-70% da amoxicilina e 40-65% do ácido clavulânico são excretados inalterados na urina durante as 6 horas que se seguem à administração intravenosa rápida de uma dose única de 1000/200mg de AUGMENTIN.

A amoxicilina também é excretada na urina sob a forma de ácido penicilíco inactivo, em quantidades equivalentes a 10-25% da dose administrada.

No homem, o ácido clavulânico é extensamente metabolizado dando origem a ácido 2,5-dihidro-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-1H-pirrol-carboxílico e a ácido 1-amino-4-hidroxibutano-2, sendo eliminado na urina e nas fezes, e no ar expirado sob a forma de dióxido de carbono.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A amoxicilina e clavulanato administrados em combinação 2:1 ou clavulanato administrado isoladamente não afectaram o desempenho de acasalamento da geração parental (F0), fertilidade, gravidez, (incluindo o desenvolvimento embrionário e fetal) ou parto. Adicionalmente não se observaram efeitos adversos sobre o desenvolvimento embriofetal, nem alteração na viabilidade, crescimento, desenvolvimento, comportamento ou função reprodutora dos descendentes (F1).

O clavulanato de potássio isolado ou combinado com amoxicilina em 1:2 ou 1:4 não demonstrou potencial genotóxico numa ampla bateria de estudos de genotoxicidade, in vitro e in vivo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1Lista de excipientes

Água para injectáveis.

6.2Incompatibilidades

AUGMENTIN não deve ser misturado com derivados do sangue, outros fluidos proteicos, tais como hidrolisados de proteínas, ou com emulsões de lípidos para uso intravenoso.

Se prescrito em simultâneo com um aminoglicosídeo, os dois antibióticos não devem ser administrados no mesmo dispositivo devido à perda de actividade do aminoglicosídeo nestas condições.

AUGMENTIN não deve ser misturado com perfusões contendo glucose, dextrano ou bicarbonato.

6.3Prazo de validade

2 anos

Após reconstituição as soluções podem ser utilizadas no prazo de 20 minutos conservadas a temperatura inferior a 25°C. A solução de Augmentin 2000/200 pode ser utilizada no prazo de 8 horas conservada entre 2-8°C em sacos de perfusão pré-refrigerados.

6.4Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5Natureza e conteúdo do recipiente

AUGMENTIN 500/50 e 1000/200: Frasco para injectáveis de vidro de 25 ml de capacidade, fechado com tampa de borracha de halogenobutilo e anel de selagem de plástico tipo flip-off.

AUGMENTIN 1000/100 e 2000/200: Frasco de vidro para perfusão, de 50 ml de capacidade, fechado com tampa de borracha de halogenobutilo e anel de selagem de plástico tipo flip-off.

O conteúdo corresponde a um pó branco estéril para reconstituição.

6.6Precauções especiais de eliminação e manuseamento

a) Preparação de injecção intravenosa e sua estabilidade

Apresentação	Diluente (ml)	Volume obtido (ml)
500/50 mg	10	10,5
1000/100 mg	20	20,9
1000/200 mg	20	20,9
2000/200 mg	Apenas para perfusão (20 ml)	

O diluente normal é água para injectáveis B.P. Durante a reconstituição pode surgir, transitoriamente, uma coloração rosada. A solução reconstituída tem normalmente uma coloração amarela-pálida.

Depois de reconstituído, AUGMENTIN deve ser utilizado no prazo de 20 minutos.

b) Preparação de perfusão intravenosa e sua estabilidade

Adicionar sem demora a solução reconstituída de AUGMENTIN 500/50 mg (tal como descrito na alínea anterior, que corresponde aos volumes mínimos) a 50 ml de líquido de perfusão, ou de AUGMENTIN 1000/100 mg, 1000/200 mg ou 2000/200 mg (20 ml) a 100 ml de líquido de perfusão.

As perfusões de AUGMENTIN podem ser administradas em vários líquidos de perfusão diferentes. Concentrações de antibiótico satisfatórias são mantidas a 5°C e à temperatura ambiente de 25°C, nos volumes recomendados dos seguintes líquidos de perfusão. Quando reconstituídas e mantidas à temperatura ambiente, as perfusões devem ser completadas dentro do período abaixo indicado.

	Período de estabilidade a 25°C	
Perfusão intravenosa	Proporção 5:1	Proporção 10:1
Água para injectáveis BP	4 h	1 h
Sol. perfusão de Cloreto de Sódio BP (0,9% p/v)	4 h	1 h
Sol. perfusão de Lactato de Sódio BP (M/6)	4 h	1 h
Solução de Ringer (BP 1959)	3 h	1 h
Solução de Hartmann (Lactato-Ringer)	3 h	1 h
Sol. perfusão de Cloreto de Potássio e Cloreto de Sódio BP	3 h	-

A estabilidade das soluções de perfusão de AUGMENTIN é dependente da concentração. No caso de ser necessária a utilização de soluções mais concentradas, o período de estabilidade deve ser ajustado.

Para armazenamento a 5°C, as soluções reconstituídas de AUGMENTIN 1000/200 mg podem ser acondicionadas em sacos de perfusão pré-refrigerados, que podem ser armazenados por um período até 8 horas, após o qual a perfusão deve ser administrada imediatamente após atingir a temperatura ambiente.

	Período de estabilidade a 5°C
Perfusão intravenosa	Proporção 5:1 (apenas)
Água para injectáveis BP	8 h
Sol. perfusão de Cloreto de Sódio BP (0,9% p/v)	8 h

AUGMENTIN é menos estável em líquidos de perfusão que contenham, glucose, dextrano ou bicarbonato. As soluções reconstituídas de AUGMENTIN podem ser injectadas no sistema de infusão por um período de 3 a 4 minutos.

Qualquer solução residual de antibiótico deve ser desprezada.

Os frascos para injectáveis e frascos para perfusão de AUGMENTIN não são apropriados para utilização multidose.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 3
Arquiparque – Miraflores
1495-131 Algés

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Número de registo: 8645002 - 1 unidade de pó e solvente para solução injectável, 500 mg/10 ml + 50 mg/10 ml, 1 frasco para injectáveis de vidro e 1 ampola de solvente

Número de registo: 4667085 – 3 unidades de pó e solvente para solução injectável, 500 mg/10 ml + 50 mg/10 ml, 3 frascos para injectáveis de vidro e 3 ampolas de solvente

Número de registo: 8645028 - 1 unidade de pó e solvente para solução injectável, 1000 mg/20 ml + 200 mg/20 ml, 1 frasco para injectáveis de vidro e 1 ampola de solvente

Número de registo: 4667184 – 3 unidades de pó e solvente para solução injectável, 1000 mg/20 ml + 200 mg/20 ml, 3 frascos para injectáveis de vidro e 3 ampolas de solvente

Número de registo: 8645036 - 1 frasco para injectáveis de pó para solução para perfusão, 1000 mg + 100 mg

Número de registo: 4667283 - 3 frascos para injectáveis de pó para solução para perfusão, 1000 mg + 100 mg

APROVADO EM 22-06-2007 INFARMED

Número de registo: 8645044 - 1 frasco para injectáveis de pó para solução para perfusão, 2000 mg + 200 mg

Número de registo: 4667382 - 3 frascos para injectáveis de pó para solução para perfusão , 2000 mg + 200 mg

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

Data da primeira autorização 1986-05-05

Data de revisão 1996-02-05

Data da última renovação 2001/02/05

10.DATA DA APROVAÇÃO DO TEXTO: