

## **ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Austria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien	Augmentin intravenös 550 mg – Trockenstechampullen	500/50 mg	Pó para solução injectável ou infusão	Uso intravenoso	500mg : 50mg/ vial
		Augmentin intravenös 1,1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	1000/100 mg	Pó para solução para infusão	Uso intravenoso	1000mg : 100mg/ vial
		Augmentin intravenös 2,2 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	2000/200 mg	Pó para solução para infusão	Uso intravenoso	2000mg : 200mg/ vial
		Augmentin 625 mg - lösliche Tabletten	500/125 mg	Comprimido dispersível	Uso oral	
		Augmentin 625 mg – Filmtabletten	500/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin 1 g – Filmtabletten	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin 457 mg/5 ml – Trockensaft	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57mg/ 5ml
	Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A - 6250 Kundl	Clavamox intravenös 550 mg – Trockenstechampullen	500/50 mg	Pó para solução injectável ou infusão	Uso intravenoso	500mg : 50mg/ 10.5ml
		Clavamox intravenös 1,1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	1000/100 mg	Pó para infusão	Uso intravenoso	1000mg : 100mg/ 100ml
		Clavamox intravenös 2,2 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	2000/200 mg	Pó para infusão	Uso intravenoso	2000mg : 200mg/ 100ml
		Clavamox 625 mg - lösliche Comprimidoten	500/125mg	Comprimido dispersível	Uso oral	
		Clavamox 625 mg – FilmComprimidoten	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
		Clavamox 1 g – FilmComprimidoten	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Clavamox 156,25 mg/5 ml – Trockensaft	125/31.25mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	125/31.25mg/ 5ml
		Clavamox 312,5 mg/5 ml – Trockensaft	250/62.5mg/ 5 ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	250/62.5mg/ 5 ml
		Clavamox Duo – Trockensaft	400/57mg/ 5 ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400/57mg/ 5 ml
Bélgica	GlaxoSmithKline s.a. / n.v. Rue du Tilleul 13 1332 Genval	Augmentin P	500/50 mg	Pó para solução injectável ou infusão	Uso intravenoso	500mg : 50mg/ 10.5ml or 25ml
		Augmentin P	1000/100 mg	Pó para infusão	Uso intravenoso	1000mg : 100mg/ 50ml
		Augmentin	1000/200 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	1000mg : 200mg/ 20ml
		Augmentin	2000/200 mg	Pó para infusão	Uso intravenoso	2000mg : 200mg/ 100ml
		Augmentin	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	125/31.25mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	125mg : 31.25mg/ 5ml
		Augmentin	250/62.5mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	250mg : 62.5mg/ 5ml
		Augmentin	500/125mg	Pó para suspensão oral	Uso oral	
		Augmentin Retard	1000/62.5 mg	Comprimido de libertação modificada	Uso oral	
Bulgária	GlaxoSmithKline EOOD Ivan Vasov Complex Dimitar Manov street, bl.10, 1408 Sofia, Bulgária	Augmentin	250/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
		Augmentin	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	125/31.25mg / 5 ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	125mg : 31.25mg/ 5ml
		Augmentin	250/62.5mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	250mg : 62.5mg/ 5ml
		Augmentin	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57mg/ 5ml
		Augmentin ES	600/42.9mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	600mg : 42.9mg/ 5ml
		Augmentin SR	1000/62.5mg	Comprimido de libertação prolongada	Uso oral	
Chipre	SmithKline Beecham plc 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS Reino Unido	Augmentin	500/100 mg	Pó para solução injectável ou infusão	Uso intravenoso	500mg : 100mg/ 10.5ml or 60ml
		Augmentin	1000/200 mg	Pó para solução injectável ou infusão	Uso intravenoso	1000mg : 200mg/ 20.9ml or 120ml
		Augmentin	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	250/62.5mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	250mg : 62.5mg/ 5ml
		Augmentin	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57 mg/ 5ml
		Augmentin ES	600/42.9mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	600mg : 42.9mg/ 5ml
		Augmentin SR	1000/62.5mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (Concentração)</u></b>
	Laboratórios BIAL À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Noprilam	500/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Noprilam DT	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Noprilam	156.23 mg/ 5 ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	125 mg : 31.23 mg/ 5 ml
		Noprilam	250/62.5 mg/ 5 ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	250 mg : 62.5 mg/ 5 ml
		Noprilam DT	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57mg/ 5ml
República Checa	SmithKline Beecham plc trading as SmithKline Beecham Pharmaceuticals 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS Reino Unido	Augmentin 600 mg	500/100 mg	Pó para solução injectável ou infusão	Uso intravenoso	500mg : 100mg/ 10.5ml or 60 ml
		Augmentin 1,2 g	1000/200 mg	Pó para solução injectável ou infusão	Uso intravenoso	1000mg : 200mg/ 20.9ml or 120ml
República Checa	SmithKline Beecham plc trading as SmithKline Beecham Pharmaceuticals 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS Reino Unido	Augmentin 375 mg	250/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin 625 mg	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin 1 g	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin 156 mg/5 ml	125/31.25mg / 5 ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	125mg : 31.25mg/ 5ml
		Augmentin 312 mg/5ml	250/62.5mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	250mg : 62.5mg/ 5ml
		Augmentin Duo	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57mg/ 5ml
		Augmentin SR	1000/62.5mg	modified-release Comprimido	Uso oral	

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (Concentração)</u></b>
Dinamarca	Meda AS Solvang 8 DK-3450 Allerød Dinamarca	Spektramox	500/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Spektramox	125/31.25mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	125mg : 31.25mg/ 5ml
		Spektramox	250/62.5mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	250mg : 62.5mg/ 5ml
		Spektramox 2 :1	250/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Spektraforte	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
Estónia	SmithKline Beecham plc. 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS Reino Unido	Augmentin	1000/200 mg	Pó para solução injectável ou infusão	Uso intravenoso	1000mg : 200mg/ 20.9ml or 120ml
		Augmentin	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57 mg/ 5ml
Finlândia	SmithKline Beecham plc 980 Great West Road Brentford, Middlesex TW8 9GS Reino Unido	Augmentin	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin (80 /11.97 mg/ml)	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57mg/ 5ml
	Orion-yhtymä Oyj, Orionintie 1, 02200 Espoo	Clavurion	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Clavurion	200/28.5mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	200mg:28.5mg/ 5ml
		Clavurion	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57mg/ 5ml

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (Concentração)</u></b>
França	Laboratoire GlaxoSmithKline 100, route de Versailles – 78163 Marly-le-Roi Cedex	Augmentin IV ENFANTS NOURRISSONS	500/50 mg	Pó para solução injectável E pó e solvente para solução injectável	Uso intravenoso	500mg : 50mg
		Augmentin IV ADULTES	500/100 mg	Pó para solução injectável e solvente para solução injectável	Uso intravenoso	500mg : 100mg
		Augmentin IV ENFANTS	1000/100 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	1000mg : 100mg
		Augmentin IV ADULTES	1000/200 mg	Pó para solução injectável E pó e solvente para solução injectável	Uso intravenoso	1000mg : 200mg
		Augmentin IV ADULTES	2000/200 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	2000mg : 200mg
		Augmentin ADULTES	500/62.5mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin ENFANTS	100/12.5mg/ ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	100mg : 12.5mg/ ml
		Augmentin NOURRISSONS	100/12.5mg/ ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	100mg / 12.5mg/ ml
		Augmentin NOURRISSONS	250/31.25mg	Pó para suspensão oral	Uso oral	
		Augmentin ENFANTS	500/62.5mg	Pó para suspensão oral	Uso oral	
		Augmentin ADULTES	1000/125 mg	Pó para suspensão oral	Uso oral	
		Duamentin ADULTES	1000/62.5mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
Alemanha	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Augmentan i.v. pro infantibus 275mg	250/25mg	Pó para infusão	Uso intravenoso	250mg : 25mg

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (Concentração)</u></b>
	Theresienhöhe 11 80339 München	Augmentan i.v. 600mg	500/100 mg	Pó para solução injectável ou infusão	Uso intravenoso	500mg : 100mg
		Augmentan i.v. 1,2g	1000/200 mg	Pó para infusão ou infusão	Uso intravenoso	1000mg : 200mg
		Augmentan i.v. 2,2g	2000/200 mg	Pó para infusão	Uso intravenoso	2000mg : 200mg
		Augmentan Tabs Comprimidoten	500/125mg	Comprimido dispersível	Uso oral	
		Augmentan FilmComprimidoten 875/125mg	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentan Tropfen 50 mg/ 12,5 mg pro ml für Säuglinge	50/12.5mg/ ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	50mg : 12.5mg/ ml
		Augmentan Trockensaft 25 mg/6,25 mg pro ml	125/31.25mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	125mg : 31.25mg/ 5ml
		Augmentan forte Trockensaft 50 mg/12,5 mg pro ml	250/62.5mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	250mg : 62.5mg/ 5ml
		Augmentan Kindersaft	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57mg/ 5ml
Grécia	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens	Augmentin	500/100 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	500mg : 100mg/ 10.5ml
		Augmentin	1000/200 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	1000mg : 200mg/ 20.9ml
		Augmentin	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	500/125mg	Comprimido dispersível	Uso oral	
		Augmentin	125/31.25mg / 5 ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	125mg : 31.25mg/ 5ml
		Augmentin	250/62.5mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	250mg : 62.5mg/ 5ml

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (Concentração)</u></b>
		Augmentin	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57mg/ 5ml
		Augmentin SR	1000/62.5mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin ES	600/42.9mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	600mg : 42.9 mg/5ml
Hungria	GlaxoSmithKline Kft. 1124 Bp, Csörsz u. 43 Hungria	Augmentin	500/100 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	500mg : 100mg/ 10.5ml
		Augmentin	1000/200 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	1000mg : 200mg/ 20.9ml
		Augmentin	250/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	125/31.25mg / 5 ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	125mg : 31.25mg/ 5ml
		Augmentin	250/62.5mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	250mg : 62.5mg/ 5ml
	GlaxoSmithKline Kft. 1124 Bp, Csörsz u. 43.	Augmentin Duo	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin Duo	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin Duo	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57mg/ 5ml
		Augmentin Extra	600/42.9mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	600mg : 42.9 mg/ 5ml
Augmentin Extra		1000/62.5mg	Comprimido revestido por película	Uso oral		
Islândia	GlaxoSmithKline ehf. Pverholti 14	Augmentin IV	500/100 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	500mg : 100mg/ 10.5ml

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
	105 Reykjavík.	Augmentin IV	1000/200 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	1000mg : 200mg/ 20.9ml
		Augmentin	500/125mg	Comprimido	Uso oral	
		Augmentin	875/125 mg	Comprimido	Uso oral	
		Augmentin	250/62.5mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	250mg : 62.5mg/ 5ml
		Augmentin	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57mg/ 5ml
Irlanda	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16	Augmentin Intravenous 500mg/100mg Pó para solução injectável ou infusão	500/100 mg	Pó para solução injectável ou infusão	Uso intravenoso	500mg : 100mg/ 10.5ml
		Augmentin Intravenous 1000mg/200mg Pó para solução injectável ou infusão	1000/200 mg	Pó para solução injectável ou infusão	Uso intravenoso	1000mg : 200mg/ 20.9ml
		Augmentin Comprimidos 250mg/125mg	250/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin Comprimido dispersíveis 250mg/125mg	250/125mg	Comprimido dispersível	Uso oral	
		Augmentin Duo Comprimidos 500/125mg	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin 500/125mg Comprimido revestido por películas	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin 875mg/125mg Film Comprimido revestidos	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin Paediatric Suspension	125/31.25mg / 5 ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	125mg : 31.25mg/ 5ml
		Augmentin Junior Suspension	125/62.5mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	125mg : 62.5mg/ 5ml
	Augmentin Duo Suspension 400mg/57mg	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57mg/ 5ml	

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (Concentração)</u></b>
	Clonmel Healthcare Limited Waterford Road Clonmel Tipperary Irlanda	Clavamel 250mg/125mg Comprimidos	250/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Clavamel 125mg/31.25mg Paediatric Pó para suspensão oral	125/31.25mg / 5 ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	125mg : 31.25mg/ 5ml
		Clavamel 125mg/62.5mg Junior Pó para suspensão oral	125/62.5mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	125mg : 62.5mg/ 5ml
Itália	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona	Augmentin	1000/200 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	1000mg : 200mg/ 20ml
		Augmentin	2000/200 mg	Pó para infusão	Uso intravenoso	2000mg : 200mg
		Augmentin	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57mg/ 5ml
		Augmentin	400/57mg	Pó para suspensão oral	Uso oral	
		Augmentin	875/125 mg	Pó para suspensão oral	Uso oral	
	Valeas S.p.A. via Vallisneri 10 20133 Milano	Neoduplamox	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Neoduplamox	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57mg/ 5ml
		Neoduplamox	400/57mg	Pó para suspensão oral	Uso oral	
		Neoduplamox	875/125 mg	Pó para suspensão oral	Uso oral	
	Solvay Pharma S.p.A. Via della Libertà, 30 10095 Grugliasco (TO)	Clavulin	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Clavulin	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57mg/ 5ml
		Clavulin	400/57mg	Pó para suspensão oral	Uso oral	
Clavulin		875/125 mg	Pó para suspensão oral	Uso oral		
Letónia	GlaxoSmithKline Latvia SIA	Augmentin	1000/200 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	1000mg : 200mg/ 20.9ml

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (Concentração)</u></b>
	Bruninieku 5, Riga, LV-1001, Letónia	Augmentin	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57mg/ 5ml
		Augmentin ES	600/42.9mg / 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	600mg : 42.9mg/ 5ml
		Augmentin SR	1000/62.5mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
Lituania	Beecham Group plc. 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS Reino Unido	Augmentin	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	200/28.5mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	200mg / 28.5 mg/ 5ml
		Augmentin	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg / 57mg/ 5ml
	UAB „GlaxoSmithKline Lietuva“ A. Goštauto g. 40ALT-01112 Vilnius, Lituânia	Augmentin ES	600/42.9mg / 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	600mg / 42.9mg/ 5ml
Luxemburgo	GlaxoSmithKline s.a. / n.v. Rue du Tilleul 13 1332 Genval	Augmentin P	500/50 mg	Pó para solução injectável ou infusão	Uso intravenoso	500mg / 50mg/ 10.5ml or 25ml
		Augmentin P	1000/100 mg	Pó para infusão	Uso intravenoso	1000mg /100mg/ 50ml
		Augmentin	1000/200 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	1000mg / 200mg/ 20ml
		Augmentin	2000/200 mg	Pó para infusão	Uso intravenoso	2000mg / 200mg/ 100ml
		Augmentin	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
		Augmentin	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	125/31.25mg/5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	125mg : 31.25mg/5ml
		Augmentin	250/62.5mg/5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	250mg : 62.5mg/5ml
		Augmentin	500/125mg	Pó para suspensão oral	Uso oral	
		Augmentin Retard	1000/62.5 mg	Comprimido de libertação modificada	Uso oral	
Malta	Beecham Group plc 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS Reino Unido	Augmentin Intravenous 600mg	500/100 mg	Pó para solução injectável ou infusão	Uso intravenoso	500mg : 100mg/10.5ml
		Augmentin Intravenous 1.2g	1000/200 mg	Pó para solução injectável ou infusão	Uso intravenoso	1000mg : 200mg/20.9ml
	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Stonemasons Way, Rathfarnham Dublin 16 Irlanda	Augmentin 250/125mg	250/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin Duo 500/125 Comprimidos	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin 875/125mg Comprimidos	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
	SmithKline Beecham plc 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS	Augmentin Duo 400/57	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57mg/ 5ml
	Laboratórios BIAL Portela & C <sup>a</sup> , S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Noprilam	500/125 mg	Comprimido revestido	Uso oral	
		Noprilam DT	875/125 mg	Comprimido revestido	Uso oral	
		Noprilam DT	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400/57mg/ 5ml

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (Concentração)</u></b>
Holanda	Glaxo Smith Kline B.V. Huis ter Heideweg 62 3705 LZ ZEIST Holanda	Augmentin	250/25mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	250mg : 25mg/ 5.2ml
		Augmentin	500/50 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	500mg : 50mg/ 10.5ml
		Augmentin	500/100 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	500mg : 100mg/ 10.5ml
		Augmentin	1000/100 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	1000mg : 100mg/ 20.9ml
		Augmentin	1000/200 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	1000mg : 200mg/ 20.9ml
		Augmentin	2000/200 mg	Pó para infusão	Uso intravenoso	2000mg : 200mg/ 120ml
		Augmentin	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	100/12.5mg /ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	100mg : 12.5mg/ ml
		Augmentin	125/31.25mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	125mg : 31.25mg/ 5ml
		Augmentin	250/62.5mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	250mg : 62.5mg/ 5ml
	Glaxo Smith Kline B.V. Huis ter Heideweg 62 3705 LZ ZEIST Holanda	amoxicilline/clavulaanzuur	250/62.5 mg	Pó para suspensão oral	Uso oral	
Polónia	GlaxoSmithKline Export Ltd 980 Great West Road Brentford, Middlesex, TW8 9GS Reino Unido	Augmentin	500/100 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	500mg : 100mg/ 10.5ml
		Augmentin	1000/200 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	1000mg : 200mg/ 20.9ml
		Augmentin	2000/200 mg	Pó para infusão	Uso intravenoso	2000mg : 200mg/ 120ml

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
		Augmentin	250/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	125/31.25mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	125mg:31.25mg/ 5ml
		Augmentin	250/62.5mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	250mg:62.5mg/ 5ml
		Augmentin	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57mg/ 5ml
		Augmentin ES	600/42.9mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	600mg : 42.9mg/ 5ml
		Augmentin SR	1000/62.5mg	Comprimido de libertação prolongada	Uso oral	
Portugal	GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 3 Aquiparque – Miraflores 1495 – 131 Algés	Augmentin	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin Duo	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin	125/31.25 mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	125mg : 31.25mg/ 5ml
		Augmentin Forte	250/62.5 mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	250mg:62.5mg/ 5ml
		Augmentin Duo	400/57 mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57mg/ 5ml
		Augmentin ES	600/42.9mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	600mg : 42.9mg/ 5ml
	Bial - Portela & C <sup>a</sup> , S.A À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado	Clavamox 125	125/31.25 mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	125 mg: 31.25 mg/ 5ml
		Clavamox 250	250/62.5 mg/ 5 ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	250 mg : 62.5 mg/ 5ml

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (Concentração)</u></b>
	Portugal	Clavamox 500	500/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Clavamox DT	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Clavamox DT 400	400/ 57 mg/ 5 ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400 mg : 57 mg/ 5 ml
		Clavamox ES	600/42.9 mg/ 5 ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	600 mg : 42.9 mg/ 5 ml
		Noprilam	500/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Noprilam	125/31.25 mg/5 ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	125 mg : 31.25 mg/ 5 ml
		Noprilam	250/62.5 mg/ 5 ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	250 mg : 62.5 mg/ 5 ml
		Noprilam DT	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
	Laboratórios Vitória, S.A. Rua Elias Garcia, 28 – Venda Nova 2700-327 Amadora (Sob licença GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.)	Penilan	500/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Penilan	125/31.25 mg/ 5 ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	125 mg : 31.25 mg/ 5 ml
		Penilan DT	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Penilan Forte	250/62.5 mg/ 5 ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	250 mg : 62.5 mg/ 5 ml
Roménia	Beecham Group PLC 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS Reino Unido	Augmentin intravenos 1,2g	1000/200 mg	Pó para solução injectável/infusão	Uso intravenoso	1000mg : 200mg/ 20.9ml
		Augmentin Intravenos 2,2g	2000/200 mg	Pó para infusão	Uso intravenoso	2000mg : 200mg/ 120ml
		Augmentin 625mg	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin 1g	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
		Augmentin BIS	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57mg/ 5ml
		Augmentin ES	600/42.9mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	600mg : 42.9mg/ 5ml
		Augmentin SR	1000/62.5mg	Comprimido revestido por película de libertação prolongada	Uso oral	
Eslováquia	GlaxoSmithKline Slovakia sro., Galvaniho7/A, 82104 Bratislava, Eslováquia	Augmentin 375mg	250/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin 625mg	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin 1g	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin DUO	400/57mg/ 5ml	Pó para xarope	Uso oral	400mg : 57mg/ 5ml
		Augmentin ES	600/42.9mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	600mg : 42.9mg/ 5ml
		Augmentin SR	1000/62.5mg	Comprimido de libertação prolongada	Uso oral	
Eslovénia	GSK d.o.o., Ljubljana Knezov štrdon 90 SI-1000 Ljubljana Eslovénia	Augmentin Augmentin 0,6 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	500/100 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	500mg : 100mg/ 10.5ml
		Augmentin 1,2 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	1000/200 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	1000mg : 200mg/ 20.9ml
		Augmentin 625 mg filmsko obložene Comprimidoe	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin 1000 mg filmsko obložene Comprimidoe	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin457 mg/5 ml prašek za peroralno suspenzijo	400/57mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57mg/ 5ml

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (Concentração)</u></b>
		Augmentin SR 1000 mg/62,5 mg filmsko obložene Comprimidoes s podaljšanim sproščanjem	1000/62.5mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
Espanha	GlaxoSmithKline, S.A. P.T.M.- C/Severo Ochoa, 2 28760 Tres Cantos (Madrid).	Augmentine Intravenoso	500/50 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	500mg : 50mg/ 10.5ml
		Augmentine Intravenoso	1000/200 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	1000mg : 200mg/ 20.9ml
		Augmentine Intravenoso	2000/200 mg	Pó para infusão	Uso intravenoso	2000mg : 200mg/ 120ml
		Augmentine	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentine	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentine	100/12.5mg/ ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	100mg : 12.5mg/ ml
		Augmentine	500/125mg	Pó para suspensão oral	Uso oral	
		Augmentine	875/125 mg	Pó para suspensão oral	Uso oral	
	Laboratorios Beecham, S.A. P.T.M.- C/Severo Ochoa, 2 28760 Tres Cantos (Madrid).	Augmentine Plus	1000/62.5mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Pangamox	250/62.5mg	Pó para suspensão oral	Uso oral	
		Pangamox	500/125mg	Pó para suspensão oral	Uso oral	
	Allen Farmacéutica, S.A.P.T.M.- C/Severo Ochoa, 2 28760 Tres Cantos (Madrid).	Pangamox	875/125 mg	Pó para suspensão oral	Uso oral	
		Clavepen	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Clavumox	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Clavumox	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
Clavumox		125/31.25mg/ 5ml	Suspensão oral	Uso oral	125mg : 31.25mg/ 5ml	
	Clavumox	250/62.5mg	Pó para suspensão oral	Uso oral		

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (Concentração)</u></b>
		Clavepen	500/125mg	Pó para suspensão oral	Uso oral	
		Clavumox	500/125mg	Pó para suspensão oral	Uso oral	
		Clavumox	875/125 mg	Pó para suspensão oral	Uso oral	
		Amoxicilina/Ác. Clavulanico ALLEN	875/125 mg	Pó para suspensão oral	Uso oral	
Suécia	Meda AB Box 906 170 09 Sverige (SWE) Suécia	Spektramox	250/125 mg (Amoxicillin: 250 mg)	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Spektramox	500/125mg (Amoxicillin : 500 mg)	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Spektramox	875/125 mg (Amoxicillin 875 mg)	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Spektramox	125/31.25mg/ 5ml (Amoxicillin 25 mg/ml)	Pó para suspensão oral	Uso oral	125mg : 31.25mg/ 5ml
		Spektramox	125/31.25mg (Amoxicillin: 125 mg)	Pó para suspensão oral	Uso oral	
		Spektramox	250/62.5mg/ 5ml (Amoxicillin: 50 mg/ml)	Pó para suspensão oral	Uso oral	250mg : 62.5 mg/ 5m
		Spektramox	400/57mg/ 5ml (Amoxicillin: 80 mg/ml)	Pó para suspensão oral	Uso oral	400mg : 57mg/ 5ml
Reino Unido	Beecham Group PLC SB House Great West Road Brentford	Augmentin Intravenous 600mg & 1.2gm	500/100 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	500mg : 100mg/ 10.5ml
		Augmentin Intravenous 600mg & 1.2gm	1000/200 mg	Pó para solução injectável	Uso intravenoso	1000mg : 200mg/ 20.9ml

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (Concentração)</u></b>
	Middlesex TW8 9GS Reino Unido	Augmentin 375 mg Comprimidos	250/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin 375 mg Comprimido dispersíveis	250/125mg	Comprimido dispersível	Uso oral	
		Augmentin 1 g Comprimidos	875/125 mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin 625 mg Comprimidos	500/125mg	Comprimido revestido por película	Uso oral	
		Augmentin 250/62 SF Suspension	250/62.5mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	250mg : 62.5mg/ 5ml
		Augmentin 125/31 SF Sachet	125/31.25mg	Pó para suspensão oral	Uso oral	
		Augmentin 125/31 SF Suspension	125/31.25mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	125mg : 31.25mg/ 5ml
		Augmentin Duo	200/28.5mg/ 5ml	Pó para suspensão oral	Uso oral	200mg : 28.5mg/ 5ml

## **ANEXO II**

### **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### RESUMO GLOBAL DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE AUGMENTIN E NOMES ASSOCIADOS (VER ANEXO I)

Augmentin é um medicamento antibacteriano combinado largamente utilizado, que consiste no antibiótico semi-sintético amoxicilina (sob a forma de tri-hidrato de amoxicilina) e no inibidor da  $\beta$ -lactamase ácido clavulânico (sob a forma de sal de potássio). A amoxicilina/o ácido clavulânico foi originalmente desenvolvido em resposta à necessidade de um antibiótico de largo espectro por via oral que abrangesse os organismos patogénicos produtores de  $\beta$ -lactamase. As formulações orais de Augmentin estão disponíveis em todo o mundo desde 1981 e a formulação intravenosa desde 1984. Ao longo dos anos, a proporção entre amoxicilina e ácido clavulânico tem variado em reflexo das necessidades de prescrição, para melhorar a comodidade da administração e em resposta às recomendações para o tratamento de infecções mais graves ou das infecções causadas por organismos resistentes. A amoxicilina actua através da inibição da enzima transpeptidase, responsável pelas ligações cruzadas dos peptidoglicanos na parede celular bacteriana, enfraquecimento da célula bacteriana e fazendo a célula tumescer e sofrer ruptura. Dado que a amoxicilina é prontamente hidrolisada pela  $\beta$ -lactamase, Augmentin contém ainda o inibidor da  $\beta$ -lactamase, ácido clavulânico, que protege a amoxicilina da degradação e alarga o espectro antibacteriano desta a muitas bactérias normalmente resistentes às penicilinas e cefalosporinas.

Está aprovada uma vasta gama de apresentações diferentes de Augmentin, com uma proporção crescente de amoxicilina para ácido clavulânico para uso oral (2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 e 16:1) e parentérico (5:1 e 10:1) em adultos e crianças. Todas as aprovações na UE foram obtidas através do registo nacional; isto levou a algumas diferenças no folheto informativo (FI), sobretudo nas secções de Indicação e Posologia, tendo sido, portanto, desencadeado um processo de arbitragem para resolver as divergências entre os Resumos das Características do Medicamento (RCMs) autorizados a nível nacional, harmonizando-se assim os RCMs em toda a UE. Os titulares da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) debateram e avaliaram várias indicações à luz das Folhas de Dados Globais (*Global Data Sheets*, GDS), dados publicados, estudos relevantes e prática clínica actual. Conduziu-se a avaliação do benefício/risco para a série de formulações aprovadas em diferentes Estados-Membros com referência aos padrões de resistência existentes nos Estados-Membros onde o medicamento é comercializado. A avaliação de benefício/risco conduzida pelo CHMP não foi dirigida ao uso destes medicamentos em outros mercados, nos quais se poderão aplicar diferentes padrões de resistência.

Os titulares da AIM facultaram fundamentações para as diversas formulações, agrupadas por proporções entre amoxicilina/ácido clavulânico, independentemente das dosagens e formas farmacêuticas em cada um destes agrupamentos de proporções. Para as secções 4.1 e 4.2 do RCM, o texto proposto para as formulações com a mesma proporção entre amoxicilina/ácido clavulânico é discutido em sequência, começando pela proporção mais baixa, de 2:1, passando pela proporção mais elevada por via oral, de 16:1, até à proporção por via intravenosa (IV) de 10:1. Para outras secções do RCM e FI, o texto proposto é aplicável a todas as formulações, independentemente da proporção, excepto quando indicado claramente. Durante a avaliação, identificaram-se questões pendentes a ser endereçadas pelos titulares da AIM.

#### 2.1 Avaliação crítica

##### Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

Antes da harmonização, no início do procedimento, as indicações para as diversas proporções foram agrupadas da seguinte forma:

- Apresentações de proporção mais baixa, por via oral (2:1, 4:1 e 7:1), autorizadas largamente para o mesmo conjunto de indicações.

- Duas proporções por via intravenosa (5:1 e 10:1), autorizadas para o mesmo conjunto de indicações.
- Augmentin DE (Dose Extra) e Libertação Sustentada (LS), desenvolvidos para ir ao encontro de necessidades clínicas específicas relacionadas com a ocorrência de organismos patogénicos resistentes. Este conjunto de indicações difere do apresentado para as formulações de proporção mais baixa.
- As formulações de proporção 8:1, para uso geral na população com função normal, aprovadas apenas em França, e associadas ao seu respectivo conjunto próprio de indicações.

#### **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS COMUNS A VÁRIAS PROPORÇÕES DE AUGMENTIN:**

##### Amigdalite

Os titulares da AIM reconheceram que Augmentin não é o fármaco de primeira escolha para o tratamento de amigdalite estreptocócica aguda; no entanto, é recomendado como uma alternativa possível para o tratamento de doentes que têm episódios recorrentes de amigdalite estreptocócica, dado que Augmentin mostrou originar taxas elevadas de erradicação de estreptococos da nasofaringe. Os titulares da AIM consideraram portanto que Augmentin constitui um tratamento eficaz para a amigdalite recorrente, dado ser eficaz e largamente utilizado para as infecções do tracto respiratório superior (ITRSs) em geral, sendo além disso activo contra cocos Gram-positivos e Gram-negativos e organismos anaeróbios. Além disso, o ácido clavulânico protege a amoxicilina da inactivação nos casos em que as infecções possam ser polimicrobianas ou quando possam estar presentes organismos não patogénicos produtores de  $\beta$ -lactamase. O CHMP observou que a amigdalite/faringite e sinusite não complicada são frequentemente de origem viral e, quando são devidas a bactérias, o organismo patogénico mais frequente é *S. pyogenes*, que é sempre susceptível à penicilina, devendo ser tratado apenas com amoxicilina ou com penicilina. O tratamento de amigdalite recorrente com Augmentin baseia-se no pressuposto de que as beta-lactamases de outras bactérias da cavidade oral excretam a sua beta-lactamase para o ambiente, inactivando assim as penicilinas não protegidas. O CHMP concordou que a evidência disponível para esta indicação não é suficiente, a menos que sustentada por dados clínicos, e eliminou esta indicação para todas as formulações.

##### Septicemia

O CHMP solicitou a retirada da indicação de septicemia em geral, dado que o foco da septicemia tem de ser tratado de forma suficiente e, portanto, esta indicação não é aceitável. Os titulares da AIM concordaram com a retirada da indicação de septicemia dos RCMs de todas as formulações orais e parentéricas.

#### **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS COMUNS A AUGMENTIN NA PROPORÇÃO 2:1, 4:1, 7:1 E 8:1 (VIA ORAL)**

Os titulares da AIM propuseram as mesmas indicações para as proporções de 2:1, 4:1, 7:1 e 8:1 e estas são discutidas em comum. A equivalência dos diferentes regimes de dosagem foi confirmada através de ensaios clínicos aleatorizados em adultos, em várias infecções adquiridas na comunidade, e em crianças.

##### Infecções do tracto genito-urinário

O CHMP concluiu que esta indicação geral não é aceitável, dado que nem a combinação de amoxicilina/ácido clavulânico nem a amoxicilina estão presentemente indicadas para o tratamento de doenças causadas por *N. gonorrhoeae*. Após a avaliação das respostas do titular do AIM, o CHMP concordou que Augmentin é um fármaco adequado para as indicações alegadas de cistite e pielonefrite. Ainda que muitos agentes patogénicos importantes para as infecções do tracto urinário (ITUs) apresentem taxas de resistência > 10 % relativamente a Augmentin, considera-se uma alternativa adequada, dado que todos os agentes antimicrobianos com esta indicação partilham deste problema e a escolha do agente depende do doente e da situação epidemiológica. O CHMP adoptou as indicações “Cistite” e “Pielonefrite”.

##### Sépsis intra-abdominal

A amoxicilina/o ácido clavulânico não são recomendados para sépsis intra-abdominal. A terapêutica antibacteriana empírica terá de proporcionar uma cobertura de largo espectro, de agentes patogénicos quer aeróbicos quer anaeróbicos. Augmentin tem a FC/FD apropriada que permitiria prever uma eficácia clínica contra organismos patogénicos Gram-positivos e muitos Gram-negativos, incluindo organismos patogénicos anaeróbios, além de que penetra bem no peritoneu. Estas características tornam-no num antibiótico apropriado para infecções intra-abdominais. O CHMP aprovou os dados e a fundamentação dos titulares da AIM, sobretudo a natureza polimicrobiana das infecções intra-abdominais e o uso recente de Augmentin em ensaios controlados, que sustenta o uso de Augmentin quer para o tratamento IV inicial empírico, quer para o tratamento oral continuado após a passagem do tratamento IV para o oral. Isto é ainda sustentado por vários documentos de Orientação e o CHMP adoptou a indicação: “*Infecções intra-abdominais*” para as formulações de Augmentin IV.

#### Infecções do tracto respiratório superior

O CHMP observou os ensaios clínicos de comparação entre a eficácia de diferentes regimes de dosagem de amoxicilina/ácido clavulânico na amigdalite recorrente e que várias directrizes nacionais recomendam Augmentin ou penicilina + inibidores betalactâmicos como terapêutica de primeira linha para a otite média aguda (OMA), geralmente uma super-infecção bacteriana, com fluido purulento ou micropurulento no ouvido médio. Nos adultos a OMA é rara, mas a bactéria envolvida é a mesma que ocorre nas crianças e as escolhas terapêuticas não diferem. Uma terapêutica recomendada é amoxicilina/ácido clavulânico, sobretudo se não estiverem disponíveis marcadores bacteriológicos. Para infecções que não a otite média aguda, geralmente não se recomenda terapêutica antibiótica inicial. Globalmente, a indicação encontra-se bem estabelecida e o CHMP concluiu que a indicação deverá ser limitada a “*otite média aguda*”.

#### Infecções do tracto respiratório inferior e bronquite aguda

Segundo as directrizes, deve considerar-se tratamento antibiótico em doentes com infecções do tracto respiratório inferior (ITRI) nas seguintes situações: suspeita ou confirmação de pneumonia, exacerbações seleccionadas de doença pulmonar obstrutiva crónica, doentes com idade > 75 anos e febre, insuficiência cardíaca, diabetes mellitus e perturbação neurológica grave. Estas indicações encontram-se aprovadas em todos os países da UE e Augmentin é aceite como um tratamento eficaz em várias directrizes nacionais. Para a bronquite aguda nas crianças, as directrizes indicam que, no doente médio com uma ITRI não complicada nos cuidados primários, sem suspeita de pneumonia, o tratamento antibiótico não mostrou vantagem relativamente ao placebo. Uma revisão Cochrane concluiu que o tratamento antibiótico nos doentes com bronquite aguda teve um efeito benéfico modesto, que não ultrapassou os efeitos secundários do tratamento. O CHMP considerou que a maioria das bronquites agudas são de etiologia viral e a necessidade sistemática de tratamento antibiótico é questionável. Os titulares da AIM concordaram em retirar a indicação de bronquite aguda, dado que o texto “*Exacerbações agudas de bronquite aguda (adequadamente diagnosticadas)*” reflecte a indicação de forma mais adequada.

#### Infecções da pele e dos tecidos moles

O CHMP observou que a amoxicilina/ácido clavulânico foi avaliado nas infecções não complicadas da pele e dos tecidos moles, incluindo situações como infecção da ferida, abscesso, celulite, furunculose e impetigo. Conduziram-se vários estudos comparativos e não comparativos em infecções da pele e dos tecidos moles que incluíram adultos e crianças. Relativamente à celulite, o CHMP considerou que a terapêutica para o caso típico de erisipelas ou celulite deverá incluir um antibiótico activo contra estreptococos e, por conseguinte, considerou que a amoxicilina/ácido clavulânico poderá ser uma alternativa para o tratamento de infecções não complicadas da pele e dos tecidos moles. Para as mordeduras de animais, a administração de antibióticos orais ou parentéricos depende da profundidade e gravidade da ferida, bem como do tempo decorrido desde que ocorreu a mordedura. O CHMP concorda que a combinação de amoxicilina/ácido clavulânico é largamente utilizada como terapêutica de primeira linha para o tratamento de mordeduras de animais e, por conseguinte, adoptou o seguinte texto: “*Infecções da pele e dos tecidos moles, em particular celulite, mordeduras de animais e abscessos dentários graves com celulite em propagação*”.

#### Infecções ósseas e articulares

As infecções ósseas representam um desafio diagnóstico ou terapêutico, dado que há muitos factores exógenos e endógenos que contribuem para o início da infecção óssea/articular. Os titulares da AIM não submeteram quaisquer dados que sustentem esta indicação, mas propuseram reclassificar esta indicação como osteomielite, fornecendo uma justificação extensa, juntamente com uma discussão de FC/FD. Foram facultados dados acerca de algumas centenas de doentes e um resumo dos dados clínicos em suporte do tratamento da osteomielite. Os dados de segurança indicam que a administração prolongada não aumenta a incidência e gravidade dos efeitos secundários em comparação com ciclos terapêuticos mais curtos. Não existe consenso relativamente à duração apropriada do tratamento, dado que outros factores, como a extensão da infecção, tipo de organismo patogénico, resposta clínica e presença de factores de risco subjacentes são considerações importantes, mas os RCMs actuais apenas estipulam que os doentes em terapêutica prolongada para além dos 14 dias devem ser atentamente monitorizados. Os titulares da AIM concluíram que a terapêutica com Augmentin para osteomielite deve ser inicialmente parentérica, seguida de uma passagem para oral. Augmentin é considerado adequado para o tratamento de osteomielite, dado que tem propriedades FC/FD apropriadas, confere eficácia contra *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MSSA), Gram-negativos (isolados susceptíveis) e também cobertura anaeróbica para infecções polimicrobianas. As formulações por via IV e oral facilitam a passagem ou a terapêutica sequencial de terapêutica intravenosa inicial para tratamento oral subsequente. O CHMP reconheceu os argumentos e concordou que Augmentin é adequado para esta indicação. O CHMP adoptou a seguinte indicação:

*“Infecções ósseas e articulares, em particular osteomielite.”*

A discussão também se centrou na duração do tratamento e o CHMP concordou em alterar a redacção da Secção 4.2 do RCM. O CHMP adoptou o seguinte texto:

*“A duração da terapêutica deve ser determinada pela resposta do doente. Algumas infecções (por ex. osteomielite) necessitam de períodos de tratamento mais prolongados. O tratamento não deve ser prolongado para além de 14 dias sem revisão. Ver ainda a secção 4.4 no que respeita à terapêutica prolongada.”*

#### **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 2:1 (VIA ORAL)**

A proporção de 2:1 tornou-se um regime de dosagem bem estabelecido em muitos países e tem sido objecto de numerosos estudos clínicos, muitos dos quais realizados por grupos e indivíduos independentes de investigação. Os dados são largamente da extensa literatura publicada e incluem dados comparativos com outros agentes antibacterianos numa gama de infecções para as quais Augmentin é indicado. Os titulares da AIM forneceram uma revisão das indicações presentemente autorizadas e discutiram cada grupo de indicações, referindo-se ao desenvolvimento clínico, estudos directores. As principais indicações discutidas para Augmentin na proporção de 2:1 incluíram infecções do tracto genito-urinário, infecções do tracto respiratório e infecções da pele e dos tecidos moles. Os titulares da AIM também discutiram a FC/FD da proporção de 2:1, indicando que o tempo acima da concentração inibitória mínima ( $T > MIC$ ) é um determinante da eficácia para os agentes antibacterianos  $\beta$ -lactâmicos.

O CHMP considerou as indicações para a proporção de 2:1 à luz do espectro de resistência crescente dos agentes causadores e do risco de subdosagem no tratamento de bactérias com valores mais elevados de MIC e desenvolvimento de resistência. O padrão de evolução de estirpes não susceptíveis à penicilina e as actuais taxas de resistência diferem largamente em toda a Europa, além de que as taxas de resistência também se alteraram ao longo do tempo. Além disso, o número de estirpes de susceptibilidade intermédia à penicilina também deve ser considerado, originando uma necessidade de concentrações elevadas de amoxicilina. Pelo contrário, em alguns países o nível de *S. pneumoniae* resistentes à penicilina (PRSPs) não se alterou ao longo do tempo, casos em que as tendências de não susceptibilidade de *S. pneumoniae* de infecções do tracto respiratório adquiridas na comunidade e de bacteremias não demonstraram evidência de um aumento da não susceptibilidade ao longo do tempo. Isto sugere que as doses mais baixas de amoxicilina, conforme utilizadas em alguns regimes

presentemente aprovados, são apropriadas. Os titulares da AIM concluíram que os dados de FC/FD sustentam o uso continuado da formulação oral de 2:1 e que esta continua a ser activa para muitos organismos patogénicos.

Ao propor uma série de indicações harmonizadas tratáveis utilizando as proporções de 2:1 e 4:1, os titulares da AIM tiveram em consideração os dados clínicos, valores de  $T > MIC$ , directrizes locais e nacionais e artigos publicados em publicações com revisão pelos pares. As várias proporções proporcionam ao médico que faz a prescrição um grau de escolha para o tratamento das infecções consoante a natureza da infecção, factores relevantes do doente e ainda a susceptibilidade local ou regional dos organismos patogénicos prováveis. O tempo acima da concentração inibitória mínima ( $T > MIC$ ) é um dos principais determinantes da eficácia para os agentes antibacterianos  $\beta$ -lactâmicos. Isto foi demonstrado em estudos *in vitro*, *in vivo* em numerosos modelos animais e foi confirmado por dados de ensaios clínicos. A resistência à amoxicilina em *S. pneumoniae* é presentemente baixa em vários Estados-Membros, sendo a maioria das MICs  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ . As análises de FC/FD prevêm que a formulação oral de Augmentin 2:1 (250/125 mg) 3x/dia consiga um máximo de erradicação contra as estirpes de *S. pneumoniae* com MICs para amoxicilina ou amoxicilina/ácido clavulânico de  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$  enquanto a proporção de 4:1 (500/125 mg) 3x/dia seria eficaz contra estirpes com MICs de  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ . Os dados publicados de FC/FD sustentam portanto a eficácia continuada das formulações orais de Augmentin 250/125 mg (2:1) 3x/dia e 500/125 mg (4:1) 3x/dia contra muitos organismos patogénicos.

Além disso, apenas é necessária uma concentração muito reduzida de ácido clavulânico (0,12 mg/l) para restaurar a susceptibilidade destes isolados à amoxicilina. A dose unitária de ácido clavulânico (125 mg) para as formulações de 2:1 e 4:1 é igual às de outras formulações orais de Augmentin, sendo esta concentração suficiente para inibir as  $\beta$ -lactamases alvo. Assim, a dose diária de ácido clavulânico irá depender da frequência de administração e não da formulação. Os titulares da AIM concluíram que toda a evidência científica, dados clínicos, valores de  $T > MIC$ , directrizes e publicações demonstram que as proporções de 2:1 e 4:1 de Augmentin são eficazes numa vasta gama de indicações e proporcionam cobertura clínica apropriada contra os organismos patogénicos chave implicados nestas infecções. A disponibilidade da proporção de 2:1 continua a proporcionar aos médicos um antibiótico de largo espectro valioso, adequado para o tratamento de uma diversidade de infecções bacterianas em adultos e crianças, sobretudo em áreas de níveis de resistência baixos, nas quais os organismos-alvo permanecem susceptíveis a esta proporção. Da mesma forma, a proporção de 4:1 é um regime bem estabelecido, proporcionando uma opção valiosa para o tratamento de infecções ligeiras a moderadas, bem como mais graves, em áreas onde a resistência bacteriana não constitui uma preocupação significativa.

O CHMP considerou que, devido aos efeitos adversos conhecidos do ácido clavulânico e ao perfil de FC/FD deste inibidor da  $\beta$ -lactamase, não deve ultrapassar-se uma dose de 125 mg três vezes ao dia. Portanto, a dose diária máxima de amoxicilina distribuída com a proporção de 2:1 é de 750 mg. Segundo estes dados, esta dose diária apenas é adequada para organismos patogénicos com uma MIC<sub>90</sub> de  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ , ou seja, organismos patogénicos nos quais o tempo acima da MIC é  $\geq 40\%$ . Por conseguinte, a proporção de 2:1 é apropriada para áreas que presentemente não apresentam problemas de maior importância com pneumococos insusceptíveis à penicilina. O CHMP expressou preocupação relativamente ao potencial para futuros procedimentos DCP/MRP nos quais possa ser solicitado aos Estados-Membros nos quais não esteja disponível a proporção de 2:1 e que apresentem problemas com pneumococos insusceptíveis à penicilina que aprovelem esta proporção. De modo a prevenir antecipadamente esta situação, o CHMP afirmou que:

*“Nem todas as apresentações possíveis de Augmentin são adequadas para uso em todos os países da UE. A escolha das apresentações utilizadas em qualquer dos EM da UE necessita de ser adaptada à prevalência de determinados tipos de resistência bacteriana, que é muito variável entre os países da UE e irá inevitavelmente alterar-se ao longo do tempo. Por conseguinte, quaisquer pedidos futuros de autorização de introdução no mercado para apresentações de Augmentin deverão ser sustentados por uma discussão da adequabilidade dessas apresentações específicas para os Estados-Membros em questão. Em particular, discutir a prevalência dos pneumococos insusceptíveis à penicilina nos*

*Estados-Membros em questão e a adequabilidade da dose de amoxicilina distribuída pelas apresentações candidatas para o tratamento destes organismos. Por exemplo, os comprimidos de 250/125 mg não são adequados para uso em qualquer Estado-Membro no qual ocorram com frequência Streptococcus pneumoniae insusceptíveis à penicilina ou resistentes à penicilina. Isto deve-se ao facto de a dose diária de amoxicilina distribuída por esta apresentação (750 mg) ser insuficiente para o tratamento destas bactérias. Além disso, não se recomenda atingir doses diárias mais elevadas de amoxicilina através da duplicação do número de comprimidos de 250/125 mg administrados diariamente, dado que tal resultaria na administração de doses desnecessariamente elevadas de ácido clavulânico. Por conseguinte, deverá seleccionar-se uma apresentação alternativa de Augmentin.”*

O CHMP considerou ainda a discussão das indicações em comum para as proporções de 2:1, 4:1, 7:1 e 8:1 e foi acordado e adoptado pelo CHMP o seguinte texto para os RCMs harmonizados:

- *Sinusite bacteriana aguda (adequadamente diagnosticada)*
- *Cistite*
- *Pielonefrite*
- *Celulite*
- *Mordeduras de animais*
- *Abcesso dentário grave com celulite em propagação*

#### **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 4:1 (VIA ORAL)**

Até à data, a proporção de 4:1 foi aprovada largamente na Europa e a aprovação em 1984 da dosagem de 3x/dia foi sustentada por estudos clínicos em doentes pediátricos e adultos. Os titulares da AIM referiram as indicações aprovadas presentemente e discutiram em particular as indicações no tracto genito-urinário, infecções abdominais, infecções do tracto respiratório e infecções da pele e dos tecidos moles, citando numerosos estudos clínicos e directrizes que recomendam o uso da proporção de 4:1. Os titulares da AIM concluíram que o tratamento com Augmentin 4:1 é sustentado para as indicações requeridas, facultando aos doentes e aos médicos que fazem a prescrição uma opção valiosa para o tratamento de infecções ligeiras a moderadas, bem como mais graves, em áreas onde a resistência bacteriana não é considerada como sendo uma preocupação significativa. Os titulares da AIM discutiram os argumentos apresentados para a proporção de 2:1, considerando as proporções de 4:1 por via oral, considerando que as formulações da proporção 4:1 por via oral são activas para muitos organismos patogénicos e que o respectivo uso é justificado.

O CHMP concordou com a principal conclusão retirada pelos titulares da AIM; no entanto, novos estudos de comparação da eficácia entre as proporções de 4:1 e 8:1 mostraram uma clara inferioridade da proporção de 4:1, quando os agentes causadores eram bactérias com valores mais elevados de MIC. Para as indicações já discutidas para a proporção de 2:1, a única diferença é uma dose aumentada de amoxicilina de 0,5 g 3x/dia (adultos). Este aumento na dose de amoxicilina torna claramente esta proporção mais adequada do que a proporção de 2:1 e esta proporção poderá ser apropriada para algumas indicações, pelo menos em algumas áreas. O maior problema são as enormes diferenças regionais e até locais na Europa e entre países. Os titulares da AIM apresentaram uma discussão comum acerca da fundamentação para o uso de Augmentin 2:1 e 4:1. A proporção de 4:1 foi ainda discutida pelo CHMP, observando que a dose diária máxima de amoxicilina distribuída é de 1500 mg. De acordo com os dados apresentados pelos titulares da AIM, esta dose diária apenas é adequada para organismos patogénicos com uma MIC<sub>90</sub> de  $\leq 2$  µg/ml, ou seja, só nestes organismos patogénicos é que o tempo necessário acima da MIC é  $\geq 40$  %. Portanto, a proporção de 4:1 é considerada ineficaz contra *S. pneumoniae* resistente à penicilina.

O CHMP considerou ainda a discussão das indicações em comum para as proporções de 2:1, 4:1, 7:1 e 8:1 e foi acordado e adoptado pelo CHMP o seguinte texto para os RCMs harmonizados:

- *Sinusite bacteriana aguda (adequadamente diagnosticada)*

- *Otite média aguda*
- *Exacerbações agudas de bronquite crónica (adequadamente diagnosticada)*
- *Pneumonia adquirida na comunidade*
- *Cistite*
- *Pielonefrite*
- *Infecções da pele e dos tecidos moles, em particular celulite, mordeduras de animais, abscessos dentários graves com celulite em propagação*
- *Infecções ósseas e articulares, em particular osteomielite.*

#### **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 7:1 (VIA ORAL)**

A proporção de 7:1 foi desenvolvida para administração 2x/dia de modo a aumentar a comodidade e, por conseguinte, a adesão aos regimes originais 3x/dia de menor proporção, devido à inconveniência associada à dose a meio do dia e também porque 2x/dia se tornou um regime mais padronizado do que 3x/dia. A proporção foi aprovada na década de 1990. Tanto para a suspensão para adultos como para a suspensão pediátrica, a dose unitária de ácido clavulânico permanece inalterada, mas é agora administrada 2x/dia em vez de 3x/dia; esta dose continua a ser suficiente para proteger a amoxicilina da acção das beta-lactamases. Os titulares da AIM enumeraram as indicações aprovadas presentemente, discutindo em particular o respectivo uso nas infecções da pele e dos tecidos moles e na amigdalite recorrente, otite média, sinusite, ITRIs e ITUs, bem como ITRSs e infecções do tracto genito-urinário, e discutiram a FC/FD, demonstrando a equivalência bacteriológica das formulações 2x/dia e 3x/dia. Os titulares da AIM consideraram a proporção de 7:1 como estando bem estabelecida na prática clínica e enumeraram directrizes que recomendam Augmentin, concluindo que a disponibilidade da proporção de 7:1 proporciona aos médicos um valioso antibiótico de largo espectro adequado para o tratamento de uma diversidade de infecções bacterianas em adultos e crianças. As indicações são sustentadas pelos dados clínicos, valores de T > MIC e artigos publicados em publicações com revisão pelos pares.

O CHMP considerou ainda a discussão das indicações em comum para as proporções de 2:1, 4:1, 7:1 e 8:1 e foi acordado e adoptado pelo CHMP o seguinte texto para os RCMs harmonizados:

- *Sinusite bacteriana aguda (adequadamente diagnosticada)*
- *Otite média aguda*
- *Exacerbações agudas de bronquite crónica (adequadamente diagnosticada)*
- *Pneumonia adquirida na comunidade*
- *Cistite*
- *Pielonefrite*
- *Infecções da pele e dos tecidos moles, em particular celulite, mordeduras de animais, abscessos dentários graves com celulite em propagação*
- *Infecções ósseas e articulares, em particular osteomielite.*

#### **INDICAÇÃO TERAPÊUTICA PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 8:1 (VIA ORAL)**

Augmentin na proporção de 8:1 foi autorizado em 1990, tendo sido desenvolvida em resposta a preocupações acerca da prevalência crescente de estirpes resistentes de *S. pneumoniae* em França, sobretudo entre crianças pequenas com otite média aguda. Na altura, a proporção de 4:1 de Augmentin era largamente utilizada para o tratamento de infecções em crianças. A dose mais baixa de amoxicilina contida na proporção de 4:1 foi considerada insuficiente para atingir os níveis de MIC necessários de amoxicilina para erradicar as estirpes de *S. pneumoniae* com susceptibilidade reduzida à penicilina. Os titulares da AIM enumeraram as indicações presentemente aprovadas e discutiram os dados de ensaios clínicos em doentes pediátricos e em adultos no tratamento de otite média e ITUs, demonstrando a bioequivalência do regime de 8:1 em adultos relativamente ao regime pediátrico de 8:1 e a eficácia da proporção 8:1 2x/dia em adultos; consequentemente, este regime ficou agora bem estabelecido em França para o tratamento de infecções do tracto respiratório em adultos, incluindo pneumonia adquirida na comunidade (PAC), exacerbações agudas de bronquite crónica (EABC),

bronquite aguda, OMA e sinusite. Os titulares da AIM enumeraram ainda uma lista de estudos publicados e discutiram outras indicações, como as infecções da pele e dos tecidos moles, infecções ósseas e articulares, infecção abdominal, doença inflamatória pélvica, ITU e infecções dentárias. Por último, os titulares da AIM discutiram a FC/FD da proporção de 8:1, indicando que os valores médios de  $T > MIC$  no estado estacionário prevêem que esta formulação administrada 3x/dia consegue uma erradicação máxima contra estirpes de *S. pneumoniae* com MICs para amoxicilina ou amoxicilina/ácido clavulânico  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$  e deverá ter alguma eficácia contra estirpes com MICs de  $4 \mu\text{g/ml}$ . Para as infecções graves, e para organismos patogénicos com MICs mais elevadas, a proporção de 8:1 é activa para muitos dos organismos patogénicos pretendidos. Os titulares da AIM concluíram que a proporção de 8:1 seria mais apropriada do que a proporção de 4:1 para o tratamento de determinadas infecções e os resultados *in vivo* sustentam a previsão de FC/FD em como Augmentin 8:1 será eficaz contra infecções causadas por *S. pneumoniae* com MICs elevados para amoxicilina (2-4  $\mu\text{g/ml}$ ).

O CHMP concluiu que a proporção de 8:1 é comparável à proporção de 7:1 em termos dos dados de eficácia e segurança. O CHMP considerou ainda a discussão das indicações em comum para as proporções de 2:1, 4:1, 7:1 e 8:1 e foi acordado e adoptado pelo CHMP o seguinte texto para os RCMs harmonizados:

- *Sinusite bacteriana aguda (adequadamente diagnosticada)*
- *Otite média aguda*
- *Exacerbações agudas de bronquite crónica (adequadamente diagnosticada)*
- *Pneumonia adquirida na comunidade*
- *Cistite*
- *Pielonefrite*
- *Infecções da pele e dos tecidos moles, em particular celulite, mordeduras de animais, abscessos dentários graves com celulite em propagação*
- *Infecções ósseas e articulares, em particular osteomielite.*

#### **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 14:1 (VIA ORAL - DE)**

Augmentin DE (dose extra), suspensão pediátrica, foi desenvolvido utilizando estudos clínicos na otite média aguda e dados de FC/FD de modelos animais, de modo a melhorar a erradicação de *S. pneumoniae* resistente à penicilina com MICs para penicilina até, e incluindo,  $4 \mu\text{g/ml}$ . Esta proporção foi ao encontro de uma necessidade médica estabelecida nas directrizes de tratamento, que recomendavam dosagens aumentadas de amoxicilina para o tratamento de infecções do tracto respiratório, sobretudo em áreas de elevada prevalência de *S. pneumoniae* resistente, sobretudo *S. pneumoniae* resistentes à penicilina. Os titulares da AIM enumeraram as indicações presentemente aprovadas e discutiram as infecções do tracto respiratório (ITRs), OMA, PAC, amigdalofaringite e sinusite, infecções da pele e dos tecidos moles e ITUs. Os titulares da AIM concordaram em retirar a indicação de infecções da pele e dos tecidos moles e de amigdalofaringite, bem como a indicação inicialmente proposta de ITU.

O desenvolvimento de Augmentin DE (14:1) baseou-se nos dados de FC/FD, bem como em estudos de eficácia clínica e segurança, facultando uma dose aumentada de amoxicilina duas vezes ao dia, ao mesmo tempo que conserva a mesma dose de ácido clavulânico que na proporção existente de Augmentin 7:1. Os titulares da AIM consideraram que as indicações eram sustentadas pelos dados clínicos e de FC/FD, bem como pelas publicações, e portanto que eram adequadas para esta proporção. O CHMP observou que Augmentin DE foi estudado para uso pediátrico na otite média aguda recorrente, nos casos em que existem factores de risco para o envolvimento de estirpes de *S. pneumoniae* produtoras de beta-lactamase com susceptibilidade reduzida à penicilina. Devido a estes organismos patogénicos resistentes aos fármacos, esta formulação de dose elevada pôde ser aceitável para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade. No entanto, dado que não foi facultada documentação de apoio em suporte de indicações que não otite média aguda e pneumonia adquirida na comunidade, as restantes indicações deverão ser eliminadas. Os titulares da AIM

reconheceram que o programa de Fase III estudou apenas a otite média aguda e que as restantes indicações, incluindo pneumonia adquirida na comunidade, sinusite bacteriana aguda e infecções da pele e dos tecidos moles foram extrapoladas com base nos princípios de FC/FD, dado que os resultados de estudos de otite média aguda mostraram que o conceito de FC/FD é indicador para o resultado clínico. Os titulares da AIM forneceram extensas justificações para manter a indicação para sinusite bacteriana aguda.

O CHMP concluiu que, devido à ausência de dados de eficácia, a ponte de eficácia na otite média aguda para sinusite bacteriana aguda não é sustentada. Relativamente à pneumonia adquirida na comunidade, a proporção de 14:1 é considerada apropriada para cobrir *S. pneumoniae* resistente à penicilina. Ainda que não haja dados clínicos acerca da eficácia na pneumonia adquirida na comunidade em crianças, considera-se possível extrapolar a partir da experiência em adultos. Também se considerou que o uso de Augmentin deve ser restringido a indicações nas quais sejam necessários ambos os componentes. Dado que Augmentin DE foi estudado no tratamento de *S. pneumoniae* resistente à penicilina, foi mantida uma declaração para avisar os médicos que fazem a prescrição de que esta proporção é apropriada para uso no tratamento de infecções que sejam causadas, ou que se suspeite que sejam causadas por *S. pneumoniae* resistente à penicilina. Em resumo, foi acordado e adoptado pelo CHMP o seguinte texto harmonizado para inclusão nos RCMs harmonizados:

*“Augmentin é indicado para o tratamento das seguintes infecções em crianças com pelo menos 3 meses de idade e menos de 40 kg de peso corporal, causadas ou que se pense serem causadas por Streptococcus pneumoniae resistente à penicilina (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1):*

- *Otite média aguda*
- *Pneumonia adquirida na comunidade.*

#### **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 16:1 (VIA ORAL - LS)**

Após o lançamento dos regimes de Augmentin 3x/dia e 2x/dia, a resistência às penicilinas nos organismos patogénicos do tracto respiratório aumentou em geral de modo significativo. Muitas directrizes para indicações como pneumonia adquirida na comunidade e rinossinusite bacteriana aguda recomendaram, por conseguinte, doses mais elevadas de amoxicilina de modo a garantir que a erradicação de organismos patogénicos resistentes continua e que o potencial para a propagação é reduzido. Augmentin LS (libertação sustentada) foi portanto desenvolvido para ir ao encontro desta nova necessidade médica. Augmentin LS é uma formulação farmacocineticamente melhorada, desenvolvida para maximizar a FC/FD e para proporcionar uma terapêutica mais eficaz contra organismos patogénicos com susceptibilidade reduzida à amoxicilina e penicilina, em particular *S. pneumoniae*. O comprimido tem uma camada de libertação imediata com tri-hidrato de amoxicilina (562,5 mg) e ácido clavulânico (62,5 mg), e uma camada de libertação sustentada com amoxicilina (437,5 mg). A FC dos componentes de ácido clavulânico é igual à das formulações convencionais de Augmentin. Os titulares da AIM enumeraram as indicações presentemente aprovadas para Augmentin LS e discutiram várias indicações em pormenor, bem como a FC/FD, indicando que os dados *in vivo* sustentam a eficácia de Augmentin LS contra infecções causadas por *S. pneumoniae* com MICs elevadas para amoxicilina (4-8 µg/ml). Os titulares da AIM consideraram que os resultados da Fase III confirmam a eficácia prevista de Augmentin LS no ambiente clínico e citaram várias directrizes que estabelecem Augmentin LS na prática clínica.

O CHMP observou que os princípios de FC/FD foram aplicados no desenvolvimento desta proporção mas que não havia sido efectuada nenhuma verdadeira análise de FC/FD na base de dados clínica. Os titulares da AIM responderam que Augmentin LS foi desenvolvido para dar resposta a uma necessidade médica não correspondida (erradicação de *S. pneumoniae* resistente à penicilina com MICs para penicilina  $\geq 2$  µg/ml nas infecções do tracto respiratório) e que o programa de desenvolvimento clínico incluía estudos de FC para avaliar as propriedades melhoradas de FD. Os dados revistos demonstram os benefícios clínicos da formulação de LS, constituindo a base científica para a autorização das licenças nacionais actuais para Augmentin LS. Os titulares da AIM forneceram

um resumo abrangente dos principais estudos avaliados e justificações e dados adicionais para sustentar a indicação na pneumonia adquirida na comunidade, sinusite bacteriana aguda e exacerbações agudas de bronquite crónica. Os titulares da AIM concluíram que Augmentin LS demonstra eficácia bacteriológica e clínica contra organismos patogénicos chave, susceptíveis e resistentes, no sistema respiratório, quando utilizado empiricamente. O fármaco mostrou ser extremamente útil em áreas de elevada incidência de *S. pneumoniae* resistente a amoxicilina ou multiresistente e em doentes seleccionados (ou seja, com isolados de *S. pneumoniae* com MICs de amoxicilina +/- ácido clavulânico até, e incluindo, 4 µg/ml).

O CHMP reconheceu a fundamentação científica e a consideração teórica de FC/FD por detrás do desenvolvimento desta formulação e o facto de esta ser exclusivamente destinada a tratar infecções causadas por *S. pneumoniae* resistente à penicilina. A indicação na pneumonia adquirida na comunidade é sustentada, mas as indicações para sinusite bacteriana aguda e EABC necessitam de discussão adicional. Foi observado que a posologia recomendada para a proporção de 16:1 consiste numa dose diária de 4 g de amoxicilina e 250 mg de ácido clavulânico, resultando em concentrações séricas eficazes mesmo contra *S. pneumoniae* resistente à penicilina. Portanto, a proporção de 16:1 deverá ser eficaz em todas as indicações nas quais a eficácia de outras formulações tenha sido demonstrada. No entanto, uma vez que os dados do ensaio clínico se restringem sobretudo a dados em doentes com pneumonia adquirida na comunidade na presença de co-morbilidades, o CHMP restringiu a indicação para pneumonia adquirida na comunidade. Além disso, o uso de Augmentin deve ser restringido a indicações nas quais sejam necessários ambos os componentes. Dado que Augmentin LS foi desenvolvido, clinicamente testado e aprovado para o tratamento de *S. pneumoniae* resistente à penicilina, foi mantida uma declaração para avisar os médicos que fazem a prescrição de que esta proporção é apropriada para uso no tratamento de infecções que sejam causadas, ou que se suspeite que sejam causadas por *S. pneumoniae* resistente à penicilina. Em resumo, foi acordado e adoptado pelo CHMP o seguinte texto harmonizado para inclusão nos RCMs harmonizados:

*“Augmentin é indicado para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade em adultos e adolescentes com pelo menos 16 anos de idade, causada, ou que se pense ter probabilidade de ter sido causada, por Streptococcus pneumoniae resistente à penicilina (ver secção 5.1).*

*Deve dar-se consideração à orientação oficial acerca do uso apropriado de agentes antibacterianos.”*

#### **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS PARA AUGMENTIN NAS PROPORÇÕES DE 5:1 E 10:1 POR VIA INTRAVENOSA**

Augmentin por via intravenosa é indicado para o tratamento de infecções que se considere necessitem de terapêutica parentérica devido à gravidade da infecção, ou nos casos em que o doente não consiga tolerar a terapêutica por via oral. Desenvolveram-se duas proporções por via intravenosa: uma formulação de 5:1 e de 10:1. Estas duas proporções permitem flexibilidade na dosagem de amoxicilina, ao mesmo tempo que distribuem uma dose unitária apropriada de ácido clavulânico. Os titulares da AIM forneceram estudos clínicos comparativos e não comparativos que estabelecem a segurança e a eficácia e enumeraram as indicações estudadas. Os estudos sugerem que uma dose de 1,2 g (1000/200 mg; proporção de 5:1) 3x/dia foi em geral adequada para o tratamento e que, em muitos casos, o tratamento IV foi seguido por terapêutica por via oral. Os titulares da AIM forneceram um conjunto de dados de grandes dimensões a sustentar o uso de Augmentin por via IV, incluindo estudos e artigos de revisão que confirmam a eficácia da terapêutica com Augmentin quer IV quer IV/oral sequencial no tratamento de ITRIs.

O CHMP concordou em geral com a conclusão dos titulares da AIM, mas discutiu adicionalmente as indicações nas ITRIs, ITRSs, ITUs, infecções ginecológicas, infecções da pele e dos tecidos moles, infecções ósseas e articulares e na profilaxia de infecções cirúrgicas, e acordou e adoptou o seguinte texto harmonizado para inclusão nos RCMs harmonizados:

- *Infecções graves de otorrinolaringologia (como mastoidite, infecções peri-amigdalinas, epiglote e sinusite quando acompanhada por sinais e sintomas sistémicos graves)*
- *Exacerbações agudas de bronquite crónica (adequadamente diagnosticada)*
- *Pneumonia adquirida na comunidade*
- *Cistite*
- *Pielonefrite*
- *Infecções da pele e dos tecidos moles, em particular celulite, mordeduras de animais, abscessos dentários graves com celulite em propagação*
- *Infecções ósseas e articulares, em particular osteomielite*
- *Infecções intra-abdominais*
- *Infecções genitais femininas.*

*Profilaxia contra infecções associadas a intervenções cirúrgicas major em adultos, como as que envolvem:*

- *Tracto gastrointestinal*
- *Cavidade pélvica*
- *Cabeça e pescoço*
- *Cirurgia do tracto biliar.*

#### **Secção 4.2 - Posologia e modo de administração**

As várias formulações de Augmentin, que diferem em termos da proporção entre amoxicilina e ácido clavulânico, permitem ao médico que faz a prescrição variar a dose de cada componente independentemente e a comodidade de um comprimido combinado ou injeção. A fundamentação consistiu em manter uma dose fixa de ácido clavulânico para dose de Augmentin, ao mesmo tempo que se varia a quantidade de amoxicilina de acordo com a gravidade da infecção, o local da infecção (e portanto a gama provável de organismos patogénicos) e o padrão local de susceptibilidade a amoxicilina/ácido clavulânico dos organismos patogénicos prováveis. Para fornecer recomendações harmonizadas de dosagem para todos os países, são propostas uma dosagem padrão e uma dosagem mais elevada para cada formulação, tanto para adultos como para crianças. Um regime mais elevado poderá ser apropriado em algumas indicações, bem como em regiões com prevalência mais elevada de organismos resistentes, mesmo se a infecção não for categorizada como “grave”. Assim, ao considerar a dose diária total apropriada de amoxicilina para a gravidade variável da infecção, há alguma sobreposição nas recomendações, permitindo ao médico que realiza a prescrição escolher o regime de dosagem mais adequado às necessidades individuais do doente (incluindo a idade, peso e função renal). As recomendações pediátricas foram harmonizadas de acordo com os intervalos de peso e não com a idade, sendo a única excepção um limite inferior de idade para doentes muito novos. As recomendações para a dosagem em doentes com as funções renal e hepática reduzidas também foram simplificadas e harmonizadas.

Foram adicionadas declarações para formulações contendo 125 mg de ácido clavulânico por dose, indicando que, caso seja necessária uma dose diária mais elevada de amoxicilina, se recomenda o uso de Augmentin noutra proporção para evitar a administração de doses diárias desnecessariamente elevadas de ácido clavulânico. Todas as discussões específicas para Augmentin numa dada proporção em particular são reflectidas a seguir.

#### **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 2:1 (VIA ORAL)**

Esta proporção não é recomendada para uso em crianças de idade inferior a seis anos. Nos adultos, a dosagem mais elevada é recomendada para infecções graves, incluindo ITUs e ITRIs crónicas e recorrentes. Nas crianças, a dosagem mais elevada é recomendada para infecções como otite média, sinusite, ITRIs e ITUs. O CHMP acordou recomendações de dosagem com base nos intervalos de peso na população pediátrica, bem como a proposta para diferentes regimes de dosagem tendo em consideração o argumento de que “a escolha do regime de dosagem é determinada pelo nível de fundo

de resistência prevalente, bem como por factores como a gravidade da infecção”. No entanto, em vista dos resultados dos estudos mais recentes, o CHMP incluiu uma declaração em como os regimes de dosagem mais baixos (2:1 e 4:1) não são adequados para uso quando há um risco elevado de que os organismos patogénicos presumíveis tenham susceptibilidade reduzida ou resistência a agentes beta-lactâmicos que não seja mediada por beta-lactamases susceptíveis a inibição pelo ácido clavulânico. A secção acerca da dose diária foi revista e a legibilidade foi melhorada. O texto da posologia foi revisto, fornecendo orientação quanto à dosagem para o uso da suspensão de Augmentin em crianças com mais de 6 anos e menos de 40 kg. O CHMP também diferenciou entre os comprimidos de 2:1 (e comprimidos dispersíveis) e o pó para suspensão oral. O limite inferior para os comprimidos é de 40 kg de peso corporal com base na dose mínima (250/125 mg 3x/dia) enquanto o limite inferior para a idade está restringido a 6 anos, com base nas formulações de 2:1 aprovadas presentemente.

#### **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 4:1 (VIA ORAL)**

Não estão disponíveis dados clínicos acerca de doses superiores a 40/10 mg/kg/dia em crianças com menos de 2 anos. Nos adultos, a dosagem mais elevada é recomendada para infecções graves, incluindo infecções crónicas e recorrentes do tracto urinário e infecções do tracto respiratório inferior. Nas crianças, a dosagem mais elevada é recomendada para infecções como otite média, sinusite, infecções do tracto respiratório inferior e infecções do tracto urinário. Globalmente, o CHMP acordou recomendações de dosagem de acordo com intervalos de peso na população pediátrica, bem como a proposta para diferentes regimes de dosagem tendo em consideração o argumento de que “a escolha do regime de dosagem é determinada pelo nível de fundo de resistência prevalente, bem como (em alguns Estados-Membros) por factores como a gravidade da infecção”. No entanto, em vista dos resultados dos estudos mais recentes, o CHMP incluiu uma declaração em como os regimes de dosagem mais baixos (2:1 e 4:1) não são adequados para uso quando há um risco elevado de que os organismos patogénicos presumíveis tenham susceptibilidade reduzida ou resistência a agentes beta-lactâmicos que não seja mediada por beta-lactamases susceptíveis a inibição pelo ácido clavulânico. A secção acerca da dose diária foi revista e a legibilidade foi melhorada.

#### **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 7:1 (VIA ORAL)**

Não estão disponíveis dados clínicos acerca de doses superiores a 45/6,4 mg/kg/dia em crianças com menos de 2 anos e, por conseguinte, não podem fazer-se recomendações de dosagem nesta população. Nos adultos, a dose mais elevada é recomendada para infecções graves, incluindo infecções crónicas e recorrentes do tracto urinário e infecções do tracto respiratório inferior. Nas crianças, a dosagem mais elevada é recomendada para infecções como otite média, sinusite, infecções do tracto respiratório inferior e infecções do tracto urinário. Globalmente, o CHMP acordou e adicionou uma declaração que reflecte o regime proposto em termos da fundamentação de FC/FD e da prevalência de resistência em toda a Europa.

O texto acerca da dose diária foi revisto e a legibilidade foi melhorada. Os dados disponíveis que sustentam os regimes de 2x/dia e 3x/dia foram reflectidos e o regime 2x/dia foi referido como sendo a dose padrão enquanto o regime de 3x/dia foi mencionado como sendo a dose mais elevada *sobretudo para infecções como otite média, sinusite, infecções do tracto respiratório inferior e infecções do tracto urinário*, permitindo ao médico que realiza a prescrição a flexibilidade de escolher o regime de dosagem mais apropriado com base em factores clínicos e locais/regionais.

#### **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 8:1 (VIA ORAL)**

Não existem dados clínicos para crianças de idade inferior a um mês. Por conseguinte, não podem fazer-se recomendações de dosagem nesta população. Nos adultos, a dosagem mais elevada é recomendada para infecções graves, incluindo infecções crónicas e recorrente do tracto urinário e infecções do tracto respiratório inferior. Nas crianças com um mês de idade e mais velhas, recomenda-se a dosagem mais elevada para infecções mais graves. O CHMP recomendou a retirada da recomendação para duplicar os regimes com as proporções de 2:1 e 4:1 de preferência a usar as

formulações de proporção mais elevada entre amoxicilina e ácido clavulânico como as proporções de 7:1 e 8:1.

Faltam dados para sustentar uma menção específica de uma dose diária máxima de ácido clavulânico. Dado que se considera que a dose diária de 375 mg inibe suficientemente as beta-lactamases sensíveis, considerou-se que a declaração proposta reflectia melhor a situação do que a referência de uma dose diária máxima. O CHMP concordou, dado que tal deveria resultar numa dose diária padrão de ácido clavulânico para todas as formulações com 125 mg de ácido clavulânico por dose. Esta dose diária padrão não deve ser ultrapassada e é de facto uma dose diária máxima que contribui para o uso seguro de Augmentin. A dose padrão é de 3x/dia e o CHMP restringiu a dose mais baixa a infecções da pele e dos tecidos moles e a sinusite não grave.

#### **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 14:1 (VIA ORAL DE)**

Augmentin na proporção de 14:1 foi desenvolvida especificamente para uso em crianças (de peso inferior a 40 kg), nas quais são necessárias concentrações mais elevadas de amoxicilina, mas com a mesma dose unitária de ácido clavulânico. As recomendações de dosagem para Augmentin DE são sustentadas por dados de segurança clínica e eficácia na otite média aguda. Augmentin DE suspensão é recomendada para administração a 90/6,4 mg/kg/dia em duas doses divididas a intervalos de 12 horas durante 10 dias. Não existem dados clínicos acerca de amoxicilina/ácido clavulânico para crianças de idade inferior a três meses.

#### **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 16:1 (VIA ORAL LS)**

Augmentin na proporção de 16:1 foi desenvolvido para, e estudado em, indicações específicas em adultos e adolescentes de idade igual ou superior a 16 anos, nos quais são necessárias concentrações mais elevadas de amoxicilina relativamente a ácido clavulânico. As recomendações de dosagem para Augmentin LS são sustentadas por dados alargados de segurança clínica e eficácia. Augmentin LS desempenha um papel importante na gestão de infecções, sobretudo em países e áreas locais com níveis elevados de resistência de *S. pneumoniae*. Os titulares da AIM discutiram o regime de dosagem e referiram que o mecanismo de inibição das  $\beta$ -lactamases bacterianas pelo ácido clavulânico é diferente do da amoxicilina: enquanto a amoxicilina é um agente altamente bactericida que actua ligando-se a uma ou mais das proteínas que se ligam à penicilina envolvidas na síntese da parede celular, o ácido clavulânico é um inibidor competitivo irreversível de determinadas  $\beta$ -lactamases bacterianas intracelulares e impede estas enzimas de inactivarem a amoxicilina. Portanto, a erradicação eficiente dos organismos produtores de  $\beta$ -lactamase por amoxicilina/ácido clavulânico assenta na inibição inicial eficaz da  $\beta$ -lactamase pelo ácido clavulânico. Além do mais, um efeito inibidor pós- $\beta$ -lactamase confere sustentação adicional à conclusão de que os efeitos inibitórios do ácido clavulânico contra as  $\beta$ -lactamases persistem significativamente depois de o ácido clavulânico em si desaparecer efectivamente do soro. Os estudos clínicos em PAC e EACB confirmam adicionalmente a eficácia de Augmentin LS no tratamento de infecções devidas a *H. influenzae* e *M. catarrhalis* produtoras de beta-lactamase. Os titulares da AIM consideraram que os dados disponíveis confirmam que o regime com Augmentin LS contém ácido clavulânico suficiente para conferir protecção completa contra a beta-lactamase de *H. influenzae* e *M. catarrhalis*. O CHMP concordou que a dose de 125 mg de ácido clavulânico duas vezes ao dia é considerada apropriada para inibir as beta-lactamases de *H. influenzae* e *M. catarrhalis*.

#### **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 5:1 (VIA INTRAVENOSA)**

A profilaxia cirúrgica com Augmentin IV deve ter como objectivo proteger o doente durante o período de risco de infecção. Sinais clínicos claros de infecção na operação irão exigir um ciclo normal de terapêutica intravenosa ou oral no pós-operatório. O CHMP concordou em retirar a menção de adição de amoxicilina isoladamente para a proporção de 5:1, dado que as apresentações de 10:1

proporcionam uma alternativa adequada. Os titulares da AIM propuseram que uma frequência de administração superior a três vezes ao dia (de 8 em 8 horas) é apropriada em alguns Estados-Membros dependendo do tipo de infecção ou intervenção cirúrgica. O CHMP discordou relativamente à restrição para três vezes ao dia com base na dose máxima para ácido clavulânico, que não deve ser ultrapassada sem evidência científica clara.

A dosagem de 12 horas para a proporção de 5:1 foi revista para o tratamento de infecções, tendo a maioria dos estudos clínicos avaliado um regime de 3x/dia. Além disso, um regime de 2x/dia com a proporção de 5:1 em adultos ( $\geq 40\text{kg}$ ) não iria fornecer a FC/FD apropriada e não foram determinados os parâmetros farmacocinéticos para uma dose intravenosa de 1,2 g. No entanto, para 1,1 g de amoxicilina/ácido clavulânico administrado por via intravenosa três vezes ao dia, esteve presente  $T > \text{MIC}$  em 40 % do intervalo de dosagem para organismos patogénicos com uma MIC de até 4  $\mu\text{g/ml}$ . Um regime de 2x/dia, por conseguinte, provavelmente não conseguiria atingir a meta de FC/FD necessária para erradicar organismos patogénicos com MICs mais elevadas. Os organismos patogénicos com MIC mais elevada tendem a ser mais prevalentes em doentes com infecções mais graves e um regime de 2x/dia por via IV poderá potencialmente conduzir a resultados mais fracos. Por último, a posologia pediátrica para a proporção de 5:1 foi revista, dado que não se recomendam doses IV de ácido clavulânico superiores a 5 mg/kg e a Secção 4.2 já contém textos que defendem o uso de concentrações diferentes nos casos em que são necessárias doses mais elevadas de amoxicilina.

#### **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 10:1 (VIA INTRAVENOSA)**

A profilaxia cirúrgica com Augmentin IV deve ter como objectivo proteger o doente durante o período de risco de infecção. Sinais clínicos claros de infecção na operação irão exigir um ciclo normal de terapêutica intravenosa ou oral no pós-operatório. Com base na argumentação para a remoção de amoxicilina isolada para a proporção de 5:1, foi acrescentada informação acerca do aumento da dose de ácido clavulânico. A frequência de administração foi revista, dado que não deve ser superior a três vezes ao dia (de 8 em 8 horas), com base na dose máxima para ácido clavulânico, que não deve ser ultrapassada sem evidência científica clara. Em consonância com a discussão anterior relativamente à dosagem a cada 12 horas, o CHMP alterou a posologia para a proporção de 10:1 por via IV em conformidade.

#### **PASSAGEM PARA TERAPÊUTICA ORAL**

O CHMP concordou com a proposta dos titulares da AIM para incluir texto no RCM de várias formulações de Augmentin relativamente à possibilidade de passar do tratamento IV para o oral no que respeita a várias indicações, mas foi de opinião de que a passagem da terapêutica IV para oral não se restringe a indicações particulares e deverá portanto ser uma opção para todas as indicações. Além disso, a passagem da terapêutica IV para oral no caso de Augmentin 14:1 (DE) e 16:1 (LS) foi considerada como sendo uma opção valiosa para a mudança a partir do tratamento IV nas infecções em que *S pneumoniae* resistente à penicilina seja, ou se pense que seja, o agente causador e onde é necessária a continuação do tratamento com Augmentin por via oral. Por conseguinte, foi adoptado pelo CHMP o seguinte texto para todas as formulações IV de Augmentin:

*“O tratamento com Augmentin poderá ser iniciado através do uso de uma preparação intravenosa e concluído com uma formulação oral adequada, conforme considerado adequado para cada doente.”*

#### **POSOLOGIA EM POPULAÇÕES DE DOENTES ESPECIAIS**

Para o compromisso renal, a literatura publicada acerca da FC de amoxicilina e ácido clavulânico, quando administrados a doentes com compromisso renal, indica uma diminuição na depuração renal de ambos os fármacos e que a função renal em declínio tem uma maior influência sobre a depuração de amoxicilina do que sobre a de ácido clavulânico. Os titulares da AIM consideram que para os regimes de tratamento que utilizam as proporções de 7:1 e 8:1 e a proporção de 10:1 por via intravenosa há dados insuficientes sobre os quais basear uma recomendação de dosagem para doentes

com compromisso renal grave (< 30 ml/min). Em vez disso, os médicos que fazem a prescrição são dirigidos para a utilização da proporção de 4:1, nos casos em que os níveis terapêuticos de ácido clavulânico tenham sido detalhados na literatura. Os titulares da AIM também confirmaram que a posologia para a proporção de 4:1 nos doentes com compromisso renal é largamente recomendada em toda a UE. Para o compromisso hepático, há dados insuficientes para as recomendações de dosagem; os médicos que fazem a prescrição são aconselhados a dosear com precaução e a monitorizar a função hepática a intervalos regulares. Foi incluído um texto na Secção 4.4 para todas as formulações, para reiterar que Augmentin deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal.

### **Secção 4.3 – Contra-indicações**

A secção de contra-indicações no RCM define as situações nas quais o fármaco não pode ser administrado ao doente por motivos de segurança. As contra-indicações discutidas aplicam-se a todas as proporções de Augmentin. Em particular, foram discutidas as contra-indicações referentes a mononucleose, compromisso hepático grave ou insuficiência hepática, à presença de aspartame na suspensão oral e à hipersensibilidade à amoxicilina, ácido clavulânico ou a qualquer dos excipientes. O CHMP considerou uma contra-indicação para todos os beta-lactâmicos como sendo inapropriada e desnecessariamente restritiva, excluindo potencialmente o uso de vários beta-lactâmicos em doentes que os possam receber em segurança. Foram acordadas as seguintes declarações para o RCM harmonizado, para endereçar esta questão:

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

*História de reacção de hipersensibilidade imediata grave (por ex. anafilaxia) a qualquer outro agente beta-lactâmico (por ex. uma cefalosporina, carbapenem ou monobactam).*

*História de icterícia/compromisso hepático devido a amoxicilina/ácido clavulânico (ver secção 4.8).”*

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

Esta secção contém informação detalhada acerca das patologias e grupos de doentes especiais nos quais Augmentin deve ser utilizado com precaução. Para todas as formulações de Augmentin, são aplicáveis as mesmas advertências e precauções, à excepção de algumas declarações específicas para determinadas formulações, como por exemplo declarações específicas para IV referentes ao conteúdo em sódio e potássio de Augmentin. Em particular, foram revistos os dados acerca de compromisso renal, cristalúria e sobrecrecimento de infecções fúngicas e pustulose exantematosa generalizada, e foram efectuadas propostas para um texto harmonizado. Os titulares da AIM também reviram as declarações adicionais presentes nos RCMs de alguns Estados-Membros. A maioria das declarações já estavam abrangidas pelo texto harmonizado proposto, ou não tinham evidência que as sustentasse. Foram discutidas as declarações relativas ao tratamento de doentes idosos (> 60 anos), ao possível efeito da amoxicilina nas análises de glicose, má absorção de glicose-galactose e resultados falso positivos no teste Platelia com o antigénio de *Aspergillus* durante o tratamento. Em resumo, o texto harmonizado para inclusão nos RCMs harmonizados foi acordado e adoptado pelo CHMP.

### **Secção 4.5 - Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

As interações aplicam-se a todas as proporções de Augmentin. A amoxicilina, tal como outros antibióticos beta-lactâmicos, é largamente excretada por via renal e não é metabolizada pelas enzimas do CYP450; o ácido clavulânico é parcialmente metabolizado pelo fígado e é sobretudo excretado inalterado na urina. Da mesma forma, não é provável que as interações medicamentosas que afectem os níveis de qualquer dos componentes numa extensão significativa tenham significado clínico. O CHMP observou a pesquisa detalhada da literatura e as análises dos dados disponíveis, realizadas pelos titulares da AIM, e concordou com o texto acerca de anticoagulantes orais, mas solicitou aos titulares da AIM que incluíssem uma declaração acerca da interacção com metotrexato. O CHMP acordou um texto referindo claramente que o uso concomitante com probenecida e Augmentin não é

recomendado. A base científica para a inclusão de uma declaração acerca da interacção com contraceptivos orais foi avaliada e há uma ausência de evidência de interacção entre Augmentin e contraceptivos orais.

#### **Secção 4.6 - Gravidez e aleitamento**

A informação fornecida para esta secção aplica-se a todas as proporções de Augmentin. O CHMP observou a análise detalhada dos textos autorizados e o texto proposto e, em resumo, o CHMP considerou que o uso de Augmentin deve ser evitado durante a gravidez, a menos que tal seja considerado essencial pelo médico e que amoxicilina/ácido clavulânico apenas devem ser utilizados durante o aleitamento após uma avaliação de benefício/risco pelo médico responsável. Foi acordado um texto harmonizado para inclusão nos RCMs harmonizados.

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

Para todas as proporções de Augmentin, o CHMP considerou que podem ocorrer efeitos indesejáveis e incluiu recomendações no RCM harmonizado.

#### **Secção 4.8 - Efeitos indesejáveis**

Nos últimos anos, os titulares da AIM desenvolveram um processo proactivo para a identificação de sinais de segurança, que consiste na revisão continuada de casos individuais importantes, revisão dos dados agregados de eventos adversos através do uso de análises desproporcionais e revisão da literatura médica publicada. O CHMP solicitou que devam ser utilizados dados de frequência em conformidade com as recomendações de Directrizes do RCM e recomendou o uso de uma introdução a descrever as frequências. A declaração verbal das frequências deve estar em conformidade com os Modelos QRD actualizados e as frequências devem estar enumeradas numa tabela. O CHMP adoptou um texto harmonizado para esta secção.

#### **Secção 4.9 - Sobredosagem**

O CHMP recomendou a inclusão dos seguintes textos no RCM harmonizado:

##### “Sintomas e sinais de sobredosagem

*Poderão ser evidentes sintomas gastrointestinais e perturbação dos equilíbrios de fluidos e electrólitos. Foi observada cristalúria da amoxicilina, levando em alguns casos a insuficiência renal (ver secção 4.4).*

*Podem ocorrer convulsões em doentes com função renal comprometida ou nos doentes a receber doses elevadas.*

*Foi referida precipitação da amoxicilina em algalias, predominantemente após administração intravenosa de doses elevadas. Deve manter-se uma verificação regular da patência (ver secção 4.4).*

##### Tratamento de intoxicação

*Os sintomas gastrointestinais podem resolver-se com tratamento sintomático, tendo em atenção o equilíbrio de água/electrólitos.*

*Amoxicilina/ácido clavulânico podem ser removidos da circulação por hemodiálise.”*

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Secção 5.1 - Propriedades farmacodinâmicas**

Esta secção é particularmente importante para os agentes antibacterianos. Os titulares da AIM actualizaram os RCMs de Augmentin em consonância com as orientações do CHMP acerca do desenvolvimento de agentes antibacterianos. Foram feitas propostas para cada subsecção (“Modo de acção” e “Mecanismos de resistência”, “Relação FC/FD” e “Breakpoints”). Os *Breakpoints* EUCAST devem ser utilizados exactamente conforme redigidos pelo EUCAST e as listas de organismos patogénicos para todas as formulações também foram restringidas aos organismos patogénicos importantes para as indicações harmonizadas. O CHMP adoptou a frase seguinte para declarar que as proporções de Augmentin DE (14:1) e LS (16:1) podem ser utilizadas para tratar *S. pneumoniae* com susceptibilidade diminuída à penicilina nas indicações aprovadas:

*“Esta apresentação de amoxicilina/ácido clavulânico é adequada para o tratamento de Streptococcus pneumoniae resistentes à penicilina apenas nas indicações aprovadas (ver secção 4.1).”*

### **Secção 5.2 - Propriedades farmacocinéticas**

Os titulares da AIM discutiram os dados de farmacocinética para todas as formulações existentes de Augmentin, agrupadas segundo as proporções respectivas. Os dados constituem a base das secções correspondentes nos RCMs harmonizados propostos. As propriedades de ADME da amoxicilina e ácido clavulânico, isolados e em combinação, também foram resumidas. O CHMP concordou com a proposta dos titulares da AIM. Em resumo, o texto harmonizado para inclusão nos RCMs harmonizados foi acordado e adoptado pelo CHMP.

### **Secção 5.3 - Dados de segurança pré-clínica**

O CHMP observou a apresentação e resumo dos titulares da AIM relativamente aos diferentes dados disponíveis desta secção e acordou e adoptou um texto harmonizado.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

As Secções 1, 2 e 3 deverão ser preenchidas a nível nacional. Da mesma forma, as Secções 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 e 6.5 também deverão ser preenchidas a nível nacional. Para a Secção 6.6, “Não existem requisitos especiais” para a eliminação de materiais excedentes.

## **FOLHETO INFORMATIVO E TESTES NOS UTILIZADORES**

As alterações propostas referidas para os RCMs foram adequadamente reflectidas nos FIs, se relevantes para os doentes. Também foi conduzida uma revisão completa da qualidade da informação do medicamento (PIQ) e o FI foi revisto em conformidade. A opção de partir os comprimidos de Augmentin LS para facilidade de deglutição foi avaliada e acordada. Realizaram-se testes completos e abrangentes do FI nos utilizadores e o CHMP considerou que os dois relatórios de legibilidade fornecidos, juntamente com os relatórios de ponte, são aceitáveis.

## **FUNDAMENTO DA ALTERAÇÃO DA REDACÇÃO AO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

Sendo que

- o âmbito da arbitragem foi a harmonização dos Resumos das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo;
- os Resumos das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo propostos pelos Titulares da AIM foram avaliados com base na documentação submetida e na discussão científica no Comité,

o CHMP recomendou a alteração da redacção das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais os Resumos das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo se encontram definidas no Anexo III para Augmentin e nomes associados (ver Anexo I).

### **ANEXO III**

#### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

**Nota: Este RCM, rotulagem e folheto informativo são versão válidas à data da Decisão da Comissão**

**Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes dos Estados Membros, em ligação com o Estado Membro de Referência, irá actualizar a informação do produto conforme requerido. Deste modo, este RCM, rotulagem e folheto informativo poderão não representar necessariamente o texto mais actual.**

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

{Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg/125 mg comprimidos revestidos por película }  
{Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg/125 mg comprimidos dispersíveis }  
{Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 125 mg/62.5 mg/5 ml pó para suspensão oral }

[Ver Anexo I - To be completed nationally]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

250 mg/125 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película.

[A ser completado nacionalmente]

250 mg/125 mg Comprimidos dispersíveis.

Comprimidos dispersíveis.

[A ser completado nacionalmente]

125 mg/62,5 mg/5 ml Pó para suspensão oral:

Pó para suspensão oral

[A ser completado nacionalmente]

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Augmentin está indicado para o tratamento das seguintes infecções em adultos e crianças. Deve ser dada especial atenção à informação disponível sobre resistências à amoxicilina/ácido clavulânico antes do início da terapêutica (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1):

- Sinusite aguda bacteriana (adequadamente diagnosticada)
- Cistite
- Pielonefrite
- Celulite
- Mordidas de animal
- Abscesso dentário grave com celulite disseminada

As guidelines oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

### 4.2 Posologia e modo de administração

As doses estão 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 local da infecção
- A idade, peso e função renal do doente, conforme descrito abaixo

O uso de apresentações alternativas de Augmentin (por exemplo, formulações com teores mais elevados de amoxicilina e/ou racionos amoxicilina/ácido clavulânico diferentes) deverá ser tido em consideração conforme necessário (ver secção 4.4 e 5.1)

250 mg/125 mg comprimidos revestidos por película, 250 mg/125 mg Comprimidos dispersíveis.

Esta formulação de Augmentin totaliza uma dose diária de 750 mg de amoxicilina e 375 mg de ácido clavulânico (para adultos e adolescentes >40 kg; para crianças <40 kg a dose diária depende do peso) 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 Augmentin para evitar a administração de doses desnecessariamente elevadas de ácido clavulânico (ver secção 4.4 e 5.1).

125 mg/62,5 mg/5 ml Pó para suspensão oral:

Para adultos e adolescentes >40 kg esta formulação de Augmentin totaliza uma dose diária de 750 mg de amoxicilina e 375 mg de ácido clavulânico, quando administrados conforme as recomendações abaixo. Para crianças <40 kg esta formulação de Augmentin totaliza uma dose diária de 750 mg de amoxicilina e 375 mg de ácido clavulânico, quando administrados conforme as recomendações abaixo. Se for considerada necessária uma dose diária mais elevada de amoxicilina, é recomendado que se escolha outra formulação de Augmentin para evitar a administração de doses desnecessariamente elevadas de ácido clavulânico (ver secção 4.4 e 5.1).

O tratamento não deve estender-se por um período superior a 14 dias sem avaliação.

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

Um comprimido de 250 mg/125 mg três vezes por dia;

#### Crianças < 40 kg

250 mg/125 mg comprimidos revestidos por película,

Augmentin 250 mg/125 mg comprimidos revestidos por película não é recomendado em crianças < 40 kg

250 mg/125 mg Comprimidos dispersíveis.

Augmentin 250 mg/125 mg comprimidos revestidos por película não é recomendado em crianças < 40 kg

125 mg/62,5 mg/5 ml Pó para suspensão oral:

9 mg/4,5 mg/kg/dia a 18mg/9mg/kg/dia divididos por 3 doses;

Augmentin 125 mg/62,5 mg/5 ml Suspensão oral não é recomendada para administração a doentes com menos de 6 anos.

#### Idosos

Não é necessário nenhum ajuste de dose.

#### Disfunção 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 250mg/125mg duas vezes por dia
-------------------	--

ClCr < 10 ml/min	Uma dose de 250mg/125mg uma vez por dia
Hemodiálise	Duas doses de 250mg/125mg a cada 24h mais uma dose de 250mg/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

Em crianças < 40 kg com depuração de creatinina menor que 30ml/min, o uso de formulações de Augmentin com um rácio de amoxicilina para ácido clavulânico de 2:1 não é recomendado uma vez que não existem ajustes de dose. Nesses doentes, são recomendadas as formulações de Augmentin com um rácio amoxicilina para ácido clavulânico de 4:1.

#### Disfunção hepática

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

#### Via de administração:

Augmentin 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.

#### **250mg/125mg comprimidos dispersíveis**

Os comprimidos dispersíveis devem ser agitados numa pequena quantidade de água antes de tomados.

#### **125 mg/31,25 mg/5 ml, Suspensão Oral**

Agitar para soltar o pó, adicionar água conforme indicações, inverter e agitar.

Agitar o frasco antes de cada dose (ver secção 6.6).

### **4.3 Contra-indicações**

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

Historial de reacção de hipersensibilidade imediata grave (por exemplo, anafilase) a outro agente beta-lactâmico (por exemplo, cefalosporinas, carbapenems 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 amoxicilina/ácido clavulânico deve investigar-se cuidadosamente a possibilidade de existir história prévia de reacções de hipersensibilidade às penicilinas, cefalosporinas ou outros agentes beta-lactâmicos.

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 ou atópicos. No caso de ocorrer uma reacção alérgica, a terapêutica com amoxicilina/ácido clavulânico 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 Augmentin não é adequada para utilização quando existe um risco elevado de que os patógenos tenham susceptibilidade reduzida ou resistência a agentes beta-lactâmicos não mediada por beta-lactamases insusceptíveis de inibição pelo ácido clavulânico (por exemplo, *S. pneumoniae* penicilino-insusceptível).

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

O uso concomitante de alopurinol durante a terapêutica com amoxicilina pode aumentar a possibilidade de reacções alérgicas cutâneas.

A administração prolongada 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 Augmentin 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, 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. 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, Augmentin 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 Augmentin. 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 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, por forma a reduzir o risco de cristalúria devido á amoxicilina. Em doentes algaliados, o estado do cateter (se está desobstruído) deve ser verificado regularmente (ver secção 4.9).

Durante o tratamento com amoxicilina, devem ser utilizados métodos enzimáticos com glucose oxidase para o teste da presença da glucose na urina. Resultados falsamente positivos podem ocorrer quando são utilizados métodos não enzimáticos.

A presença de ácido clavulânico no Augmentin pode causar uma ligação não específica de IgG e albumina aos glóbulos vermelhos originando um teste de Coombs falsamente positivo.

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.

125mg/62,5mg/5ml pó para suspensão oral

Augmentin 125mg/62,5mg/5ml pó para suspensão oral contém 2,5 mg de aspartamo (E951) que é uma fonte de fenilalanina. Estes medicamentos devem ser utilizados com precaução em doentes com fenilcetonúria.

125mg/62,5mg/5ml pó para suspensão oral

Este medicamento contém maltodextrina (glucose). Doentes com uma disfunção rara chamada má absorção glucose-galactose 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 acenocoumarol 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 reduzir a excreção de metotrexato provocando um potencial aumento da toxicidade.

##### Probenecida

Não se recomenda a administração concomitante com Probenecida.

Probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. Isto deve ser tido em consideração aquando do uso concomitante com amoxicilina/ácido clavulânico, uma vez que pode ocorrer um aumento e prolongamento dos níveis sanguíneos da amoxicilina (mas não os do ácido clavulânico).

#### **4.6 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 profiláctico com Augmentin, 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 Augmentin durante a gravidez, a não ser que o médico considere fundamental a sua prescrição.

## Lactação

Ambas as substâncias são excretadas no leite materno (nada se sabe sobre os efeitos do ácido clavulânico em crianças amamentadas). Consequentemente, na eventualidade de ocorrer diarreia e infecções 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 Augmentin, organizados segundo o sistema de classificação de órgãos MedDRA estão listadas abaixo.

Foi utilizada a seguinte convenção para a classificação de frequências: Muito frequentes >1/10, frequentes >1/100 e <1/10, pouco frequentes >1/1 000 e <1/100, raros >1/10 000 e <1/1 000, muito raros <1/10 000. desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

<u>Infecções e infestações:</u>	
Candidíase mucocutânea	Frequentes
Proliferação de organismos não susceptíveis	Desconhecido
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>	
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
<u>Doenças do sistema imunitário:</u>	
edema angioneurótico	Desconhecido
anafilaxia	Desconhecido
síndrome semelhante à doença do soro	Desconhecido
vasculite por hipersensibilidade	Desconhecido
<u>Doenças do sistema nervoso:</u>	
tonturas	Pouco frequentes

cefaleias	Pouco frequentes
hiperactividade reversível	Desconhecido
convulsões <sup>2</sup>	Desconhecido
<u>Doenças gastrintestinais:</u>	
250 mg/125 mg, Comprimidos revestidos por película	
250 mg/125 mg, Comprimidos dispersíveis	
diarreia	frequentes
náusea <sup>3</sup>	Frequentes
vómito	Frequentes
indigestão	Pouco frequentes
colite associada ao antibiótico <sup>4</sup>	Desconhecido
língua negra pilosa	Desconhecido
125 mg/62,5 mg/5 ml, Pó para suspensão oral	
diarreia	Muito 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>9</sup>	Desconhecido
<u>Afecções hepatobiliares</u>	
aumento dos valores AST e/ou AST <sup>5</sup>	Pouco frequentes
hepatite <sup>6</sup>	Desconhecido
icterícia colestática <sup>6</sup>	Desconhecido
<u>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:<sup>7</sup></u>	
erupção cutânea	Pouco frequentes
prurido	Pouco frequentes
urticária	Pouco frequentes
eritema multiforme	Raros
síndrome de Stevens-Johnson	Desconhecido
necrólise epidérmica tóxica	Desconhecido
dermatite exfoliativa e bulhosa	Desconhecido
pustulose exantematosa aguda generalizada	Desconhecido
<u>Doenças renais e urinárias:</u>	
nefrite intersticial	Desconhecido
cristalúria <sup>8</sup>	Desconhecido
<sup>1</sup> ver secção 4.4 <sup>2</sup> Convulsões podem ocorrer em doentes com insuficiência renal ou em doentes a receber doses altas (ver secção 4.4) <sup>3</sup> 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. <sup>4</sup> Incluindo colite pseudomembranosa e colite hemorrágica (ver secção 4.4) <sup>5</sup> Foi notificado um aumento moderado da AST e/ou da ALT em doentes a serem tratados com antibióticos da classe dos beta-lactâmicos, mas o significado desta descoberta é desconhecido. <sup>6</sup> Estes 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 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 (ver secção 4.4).

<sup>7</sup> Se ocorrer alguma reacção de hipersensibilidade dérmica, o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.4).

<sup>8</sup> Ver secção 4.9

<sup>9</sup> ver secção 4.4

<sup>10</sup> ver secção 4.3 e 4.4

125mg/62,5mg/5ml pó para suspensão oral

<sup>11</sup> 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 fluídos 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.

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 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 um dos principais determinantes da eficácia dos antibióticos beta-lactâmicos.

### Mecanismos de resistência

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

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

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

### Concentrações Críticas (breakpoints)

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

Organismo	Concentração crítica ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>1</sup>		
	Susceptível	Intermédia <sup>2</sup>	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	$\leq 2$	-	$> 2$
<i>Staphylococcus coagulase-negativos</i> <sup>2</sup>	$\leq 0.25$	-	$> 0.25$
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	$\leq 0.25$	-	$> 0.25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	$\leq 0.5$	1-2	$> 2$
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	$> 8$
Anaeróbios gram-negativos <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Anaeróbios gram-positivos <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Breakpoints não relacionados com espécies	$\leq 2$	4-8	$> 8$

<sup>1</sup> 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

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

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

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

<sup>5</sup> Os valores das concentrações críticas na tabela são baseados nas concentrações críticas da benzilpenicilina.

A prevalência das resistências poderá variar geograficamente e com o tempo para espécies específicas e a informação local 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.

<u>Espécies comumente susceptíveis</u>
<u>Microrganismos aeróbios Gram-positivos</u> <i>Enterococcus faecalis</i> \$ <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilino-susceptíveis) <i>Staphylococci coagulase-negativos</i> (meticilino-susceptíveis) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * (susceptíveis a penicilina) <i>Streptococcus pyogenes</i> * e outros <i>Streptococci</i> beta-hemolíticos <i>Streptococcus viridans</i> group
<u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Microrganismos anaeróbios</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Espécies nas quais a resistência adquirida pode ser problemática</u>
<u>Microrganismos aeróbios Gram-positivos</u> <i>Enterococcus faecium</i> \$
<u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Organismos inerentemente resistentes</u>
<u>Microrganismos aeróbios Gram-positivos</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilino-resistentes) <i>Staphylococci coagulase-negativos</i> (meticilino-resistentes) <i>Staphylococcus pneumoniae</i> * (susceptibilidade a penicilina ou intermediada por penicilina)
<u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Outros microrganismos</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

\* A efectividade clínica foi demonstrada para isolados susceptíveis em indicações clínicas aprovadas.

§ Susceptibilidade intermédia natural na ausência de mecanismos de resistência adquiridos.

## 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 (T<sub>max</sub>) em cada caso é de aproximadamente uma hora. Em geral, o máximo de concentração plasmática (C<sub>max</sub>) da amoxicilina e do ácido clavulânico são proporcionais à dose administrada.

No quadro seguinte apresentam-se dados farmacocinéticos obtidos em dois estudos, nos quais foram administrados comprimidos de amoxicilina/ácido clavulânico (250mg/125mg tid) a grupos de voluntários saudáveis em jejum (em comparação com os dois componentes administrados separadamente).

### PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS MÉDIOS

Administração de	Dose (mg)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	T <sub>max</sub> * (horas)	AUC <sub>(0-24h)</sub> (µg.h/ml)	T1/2 (horas)
Amoxicilina					
Amx/AC 250/125mg	250	3.3 ± 1.12	1.5 (1.0-2.0)	26.7±4.56	1.36 ± 0.56
Ácido Clavulânico					
Amx/AC 250/125mg	125	1.5 ± 0.70	1.2 (1.0-2.0)	12.6 ± 3.25	1.01 ± 0.11
Amx – amoxicilina, AC – ácido clavulânico, * - Média (intervalo)					

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

### Distribuição

Nem a amoxicilina nem o ácido clavulânico têm uma forte ligação às proteínas plasmáticas. Estudos demonstraram que apenas cerca de 25% de ácido clavulânico e 18% de amoxicilina da quantidade sérica total de cada um dos compostos circula ligado às proteínas.

Após administração intravenosa, podem ser detectadas concentrações terapêuticas de amoxicilina e de ácido clavulânico nos tecidos e no líquido intersticial. Encontraram-se concentrações terapêuticas de ambos os fármacos na vesícula, tecido abdominal, pele, tecidos adiposo e muscular; os fluidos com níveis terapêuticos incluem os fluidos peritoneal e sinovial, biliar e pú. O volume aparente da 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.

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 clavulonato (ver secção 4.6).

Os estudos de reprodução em animais demonstraram que tanto a amoxicilina como o ácido clavulânico atravessam a barreira placentária.

### Biotransformação

A amoxicilina é parcialmente excretada na urina sob a forma de ácido penicilóico inativo, em quantidades equivalentes a 10 – 25% da dose inicialmente administrada. No Homem, o ácido clavulânico é extensamente metabolizado dando origem ao ácido 2,5-dihidro-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxílico e à 1-amino-4-hidroxi-2-butanona, 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 Augmentin 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 amoxicilina/ácido clavulânico 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 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 Augmentin ou qualquer dos seus componentes.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

[A ser completado nacionalmente]

### 6.2 Incompatibilidades

[A ser completado nacionalmente]

### 6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

### 6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

**125 mg/62,5 mg/5 ml pó para suspensão oral:**

- Verifique se o selo da tampa está intacto antes de usar. Agite o frasco para soltar o pó. Adicione 91 ml de água, inverta e agite bem.

Concentração	Volume de água a ser adicionado aquando da reconstituição (ml)	Volume final de suspensão oral reconstituída (ml)
125 mg/62,5 mg/5 ml	91	100

Agite o frasco antes de cada dose.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Name and address}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

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

[A ser completado nacionalmente]

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

{DD mês AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I), 500 mg/125 mg, Comprimidos revestidos por película  
Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 500 mg/125 mg comprimidos dispersíveis

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I), 125 mg/31,25 mg/5 ml, Pó para suspensão oral em saquetas

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I), 250 mg/62,5 mg/5 ml, Pó para suspensão oral em saquetas

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I), 500 mg/125 mg, Pó para suspensão oral em saquetas

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I), 50 mg/12,5 mg/ml, Pó para suspensão oral

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I), 125 mg/31,25 mg/5 ml, Pó para suspensão oral

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I), 250 mg/62,5 mg/5 ml, Pó para suspensão oral

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

500 mg/125 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película.

[A ser completado nacionalmente]

500 mg/125 mg comprimidos dispersíveis

Comprimidos dispersíveis

[A ser completado nacionalmente]

125 mg/31.25 mg, 250 mg/62.5 mg, 500 mg/125 mg Pó para suspensão oral em saquetas

50 mg/12.5 mg/ml, 125 mg/31.25 mg/5 ml, 250 mg/62.5 mg/5 ml Pó para suspensão oral

Pó para suspensão oral

[A ser completado nacionalmente]

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Augmentin está indicado no tratamento de curta duração das seguintes infecções em adultos e crianças (ver secções 4.2, 4.4, 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 consideradas as guidelines oficiais para o uso apropriado de agentes antibacterianos.

## 4.2 Posologia e modo de administração

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

A dose de Augmentin 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 Augmentin (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 secção 4.4 e 5.1).

Para adultos e crianças  $\geq 40$  kg, esta formulação de Augmentin providencia uma dose total diária de 1500mg de amoxicilina e 375mg de ácido clavulânico, quando administrado como recomendado abaixo. Para crianças  $< 40$  kg, esta formulação de Augmentin providencia uma dose máxima diária de 2400mg de amoxicilina e 600mg 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 Augmentin para evitar a administração de doses elevadas desnecessárias de ácido clavulânico (ver secções 4.4 e 5.1).

A duração do tratamento deve ser determinado 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 $\geq 40$ 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 Augmentin em comprimidos, suspensões ou saquetas pediátricas. As crianças com idade igual ou inferior a 6 anos devem ser tratadas preferencialmente com Augmentin em suspensões ou saquetas pediátricas

Não estão disponíveis dados clínicos sobre doses de Augmentin formulação 4:1 superiores a 40mg/10mg/kg/dia de Augmentin 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 secção 4.3 e 4.4).

#### *Via de administração:*

Augmentin 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.

#### **500 mg/125 mg comprimidos dispersíveis**

Os comprimidos dispersíveis devem ser agitados numa pequena quantidade de água antes de tomados.

#### **500 mg/125 mg pó para suspensão oral em saquetas**

O conteúdo de uma saqueta de dose única deve ser dissolvido em meio copo de água antes de ingerido.

#### **125 mg/31,25 mg/5 ml, 250 mg/62,5 mg/5 ml, Suspensões Oraís**

Agitar para soltar o pó, adicionar água conforme indicações, inverter e agitar.

Agitar 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 amoxicilina/ácido clavulânico deve investigar-se cuidadosamente a possibilidade de existir história prévia de reacções de hipersensibilidade às penicilinas, cefalosporinas ou outro agente beta-lactâmico (ver secção 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 Augmentin 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 apresentação de Augmentin 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).

Augmentin 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 Augmentin 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 Augmentin 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 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 durante ou após administração de agentes antibacterianos. Se ocorrer colite associada a antibióticos, Augmentin 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 secção 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, 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).

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 Augmentin 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.

Augmentin 125 mg/31.25 mg pó para suspensão oral em saquetas contém 3,75mg de aspartamo (E951) que é uma fonte de fenilalanina. Estes medicamentos devem ser utilizados com precaução em doentes com fenilcetonúria.

Augmentin 250 mg/62.5 mg pó para suspensão oral em saquetas contém 7,5mg de aspartamo (E951) que é uma fonte de fenilalanina. Estes medicamentos devem ser utilizados com precaução em doentes com fenilcetonúria.

Augmentin 500 mg/125 mg pó para suspensão oral em saquetas contém 15mg de aspartamo (E951) que é uma fonte de fenilalanina. Estes medicamentos devem ser utilizados com precaução em doentes com fenilcetonúria.

Augmentin 50 mg/12.5 mg/ml pó para suspensão oral contém 2,5mg de aspartamo (E951) que é uma fonte de fenilalanina. Estes medicamentos devem ser utilizados com precaução em doentes com fenilcetonúria.

Augmentin 125 mg/31.25 mg/5 ml pó para suspensão oral contém 2,5mg de aspartamo (E951) que é uma fonte de fenilalanina. Estes medicamentos devem ser utilizados com precaução em doentes com fenilcetonúria.

Augmentin 250 mg/62.5 mg/5 ml pó para suspensão oral contém 2,5mg de aspartamo (E951) que é uma fonte de fenilalanina. Estes medicamentos devem ser utilizados com precaução em doentes com fenilcetonúria.

Augmentin 125 mg/31.25 mg, 250 mg/62.5 mg, 500 mg/125 mg pó para suspensão oral em saquetas  
Augmentin 50 mg/12.5 mg/ml, 125 mg/31.25 mg/5 ml, 250 mg/62.5 mg/5 ml pó para suspensão oral  
Este medicamento contém maltodextrina (glucose). Doentes com uma disfunção rara chamada má absorção glucose-galactose 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 acenocoumarol 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 da amoxicilina, mas não os do ácido clavulânico.

#### **4.6 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 Augmentin, 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 Augmentin durante a gravidez, a não ser que o médico considere fundamental a sua prescrição.

##### Lactação

Amoxicilina/ácido clavulânico podem ser administrados durante o período de lactação após avaliação risco/benefício por parte do médico. Ambas as substâncias são excretadas no leite materno pelo que são possíveis eventos adversos. Contudo, as quantidades vestigiais destas substâncias 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 Augmentin, organizados segundo o sistema de classificação de órgãos MedDRA estão listadas abaixo.

Foi utilizada a seguinte convenção para a classificação de frequências: Muito frequentes >1/10, frequentes >1/100 e <1/10, pouco frequentes >1/1 000 e <1/100, raros >1/10 000 e <1/1 000, muito raros <1/10 000. desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

<u>Infecções e infestações:</u>	
Candidíase mucocutânea	Frequentes
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>	
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
<u>Doenças do sistema imunitário:</u>	
edema angioneurótico	Muito raros
anafilaxia	Muito raros
síndrome semelhante à doença do soro	Muito raros
vasculite por hipersensibilidade	Muito raros
<u>Doenças do sistema nervoso:</u>	
tonturas	Pouco frequentes
cefaleias	Pouco frequentes
hiperactividade reversível	Muito raros
convulsões <sup>2</sup>	Muito raros
<u>Doenças gastrintestinais:</u>	
500 mg/125 mg, Comprimidos revestidos por película 500 mg/125 mg comprimidos dispersíveis 500 mg/125 mg pó para suspensão oral em saquetas	
diarreia	Muito frequentes
náusea <sup>3</sup>	Frequentes
vômito	Frequentes
indigestão	Pouco frequentes
colite associada ao antibiótico <sup>4</sup>	Desconhecido
língua negra pilosa	Desconhecido
125 mg/31,25 mg, 250 mg/62,5 mg, Pó para suspensão oral em saquetas 50 mg/12,5 mg/5 ml, 125 mg/31,25 mg/5 ml, 250 mg/62,5 mg/5 ml, Pó para suspensão oral	
diarreia	Frequentes
náusea <sup>3</sup>	Frequentes
vômito	Frequentes
indigestão	Pouco frequentes
colite associada ao antibiótico <sup>4</sup>	Muito raros
língua negra pilosa	Muito raros
descoloração dos dentes <sup>9</sup>	Muito raros
<u>Afecções hepatobiliares</u>	
aumento dos valores AST e/ou AST <sup>5</sup>	Pouco frequentes
hepatite <sup>6</sup>	Muito raros
icterícia colestática <sup>6</sup>	Muito raros

<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</u> <sup>7</sup>	
erupção cutânea	Pouco frequentes
prurido	Pouco frequentes
urticária	Pouco frequentes
eritema multiforme	Raros
síndrome de Stevens-Johnson	Muito raros
necrólise epidérmica tóxica	Muito raros
dermatite exfoliativa e bulhosa	Muito raros
pustulose exantematosa aguda generalizada	Muito raros
<u>Doenças renais e urinárias:</u>	
nefrite intersticial	Muito raros
crystalúria <sup>8</sup>	Muito raros
<p><sup>1</sup> ver secção 4.4</p> <p><sup>2</sup> Convulsões podem ocorrer em doentes com insuficiência renal ou em doentes a receber doses altas</p> <p><sup>3</sup> Nausea 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><sup>4</sup> Incluindo colite pseudomembranosa e colite hemorrágica (ver secção 4.4)</p> <p><sup>5</sup> Foi notificado um aumento moderado da AST e/ou da ALT em doentes a serem tratados com antibióticos da classe dos beta-lactâmicos, mas o significado desta descoberta é desconhecido.</p> <p><sup>6</sup> 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 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.</p> <p><sup>7</sup> Se ocorrer alguma reacção de hipersensibilidade dérmica, o tratamento deve ser descontinuado.</p> <p><sup>8</sup> Ver secção 4.9</p> <p>125 mg/31,25 mg, 250 mg/62,5 mg, Pó para suspensão oral em saquetas  50 mg/12,5 mg/5 ml, 125 mg/31,25 mg/5 ml, 250 mg/62,5 mg/5 ml, Pó para suspensão oral<sup>9</sup></p> <p>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.</p>	

## 4.9 Sobredosagem

### Sintomas e sinais de sobredosagem

Podem ocorrer sintomas gastrointestinais e perturbações dos fluídos e balanço electrolítico. Foi observada crystalúria 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.

## **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 (µg/ml)		
	Susceptível	Intermédia	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤ 2	-	> 2
Coagulase-negative staphylococci <sup>2</sup>	≤ 0.25		> 0.25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	≤ 0.25	-	> 0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0.5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
Gram-negative Anaerobes <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Gram-positive Anaerobes <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Non-species related breakpoints <sup>1</sup>	≤ 2	4-8	> 8

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> The reported values are Oxacillin concentrations.

<sup>3</sup> Breakpoint values in the table are based on Ampicillin breakpoints.

<sup>4</sup> The resistant breakpoint of R>8 mg/l ensures that all isolates with resistance mechanisms are reported resistant.

<sup>5</sup> Breakpoint values in the table are based on Benzylpenicillin breakpoints.

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.

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

Microrganismos aeróbios Gram-negativos

*Escherichia coli*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus vulgaris*

Organismos inerentemente resistentes

Microrganismos aeróbios Gram-negativos

*Acinetobacter* sp.  
*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter* sp.  
*Legionella pneumophila*  
*Morganella morganii*  
*Providencia* spp.  
*Pseudomonas* sp.  
*Serratia* sp.  
*Stenotrophomonas maltophilia*

Outros microrganismos

*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Coxiella burnetti*  
*Mycoplasma pneumoniae*

§ Susceptibilidade intermédia natural na ausência de mecanismos de resistência adquiridos.  
£ Todos os esfilococos resistentes a meticilina são resistentes a amoxicilina/ácido clavulânico  
<sup>1</sup> *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina não devem ser tratados com esta apresentação de amoxicilina/ácido clavulânico (ver secção 4.2 e 4.4)  
<sup>2</sup> Estirpes com susceptibilidade diminuída foram notificadas em alguns países europeus com uma frequência superior a 10%.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A amoxicilina e o ácido clavulânico são totalmente dissociados em solução aquosa de pH fisiológico. Ambos os componentes são rápida e facilmente absorvidos por via oral. A 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 (500mg/125mg, 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 Augmentin 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 0,2 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 pú. A amoxicilina não se distribui adequadamente no líquido 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 Augmentin 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 Augmentin 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 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 Augmentin ou qualquer dos seus componentes.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.2. Lista dos excipientes**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.2 Incompatibilidades**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.3 Prazo de validade**

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

50 mg/12,5 mg/ml pó para suspensão oral:

- Verifique se o selo da tampa está intacto antes de usar. Agite o frasco para soltar o pó. Adicione volume de água (conforme tabela abaixo), inverta e agite bem.

Concentração	Volume de água a ser adicionado aquando da reconstituição (ml)	Volume final de suspensão oral reconstituída (ml)
50 mg/12,5 mg/ml	18	20

Agite o frasco antes de cada dose.

125 mg/31,25 mg/5 ml pó para suspensão oral:

- Verifique se o selo da tampa está intacto antes de usar. Agite o frasco para soltar o pó. Adicione volume de água (conforme tabela abaixo), inverta e agite bem. Alternativamente, encha o frasco com água até um pouco abaixo da marcação no rótulo do frasco, inverta e agite bem. De seguida, complete com água até à marcação, inverta o frasco e agite bem.

Concentração	Volume de água a ser adicionado aquando da reconstituição (ml)	Volume final de suspensão oral reconstituída (ml)
125 mg/31,25 mg/5 ml	Até à marcação	60
	74	80
	92	100

Agite o frasco antes de cada dose.

Suspensão Oral 250 mg/62,5 mg/5 ml:

- Verifique se o selo da tampa está intacto antes de usar. Agite o frasco para soltar o pó. Adicione volume de água (conforme tabela abaixo), inverta e agite bem. Alternativamente, encha o frasco com água até um pouco abaixo da marcação no rótulo do frasco, inverta e agite bem. De seguida, complete com água até à marcação, inverta o frasco e agite bem.

Concentração	Volume de água a ser adicionado aquando da reconstituição (ml)	Volume final de suspensão oral reconstituída (ml)
250 mg/62,5 mg/5 ml	Até à marcação	60
	72	80
	90	100

Agite o frasco antes de cada dose.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

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

{DD mês AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I), 875 mg/125 mg, Comprimidos revestidos por película

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I), 875 mg/125 mg, Pó para suspensão oral em saquetas

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I), 400 mg/57 mg/5 ml, Pó para suspensão oral em saquetas

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I), 200 mg/28,5 mg/ml, Pó para suspensão oral

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I), 400 mg/57 mg/5 ml, Pó para suspensão oral (sabor a morango)

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I), 400 mg/57 mg/5 ml, Pó para suspensão oral (sabor tutti-frutti)

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

875 mg/125 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película.

[A ser completado nacionalmente]

400 mg/57 mg, 875mg/125mg Pó para suspensão oral em saquetas

200 mg/28,5 mg/ml, 400mg/57mg/5 ml Pó para suspensão oral (sabor a morango e sabor tutti-frutti)

Pó para suspensão oral

[A ser completado nacionalmente]

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Augmentin 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
- Exarcebação aguda da bronquite crónica (adequadamente diagnosticada)
- Pneumonia adquirida na comunidade
- Cistite
- Pielonefrite
- Infecções da pele e dos tecidos moles, em particular celulite, mordidas de animal, abscesso dentário grave com celulite disseminada
- Infecções ósseas e articulares, em particular osteomielite

As guidelines oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

### 4.2 Posologia e modo de administração

As doses estão 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 local da infecção
- A idade, peso e função renal do doente, conforme descrito abaixo

O uso de apresentações alternativas de Augmentin (por exemplo, formulações com teores mais elevados de amoxicilina e/ou rácios amoxicilina/ácido clavulânico diferentes) deverá ser tido em consideração conforme necessário (ver secção 4.4 e 5.1)

Para adultos e crianças  $\geq 40$  Kg esta formulação de Augmentin 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 Augmentin 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 Augmentin para evitar a administração de doses desnecessariamente elevadas de ácido clavulânico (ver secção 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 poderão ser tratadas com Augmentin comprimidos, suspensões ou saquetas pediátricas.

Doses recomendadas:

- 25 mg/3.6 mg/ kg/dia a 45mg/6.4mg/kg/dia divididos por 2 doses;
- Dose elevada (para infecções como otite média, sinusite, infecções do tracto respiratório inferior ): até 70mg/10mg/kg/dia divididos por 2 doses.

Não estão disponíveis dados clínicos para dosagens superiores a 45mg/6.4mg/kg/dia de Augmentin 7:1 em crianças com idade inferior a 2 anos.

Não estão disponíveis dados clínicos para formulações de Augmentin 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 (CICr) superior a 30ml/min.

Em doentes com depuração de creatinina (CrCl) inferiores a 30ml/min, o uso de formulações de Augmentin 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 secção 4.3 e 4.4).

#### Via de administração:

Augmentin 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.

875mg/125mg, 400 mg/57 mg, pó para suspensão oral em saquetas  
O conteúdo de uma saqueta de dose única deve ser dissolvido em meio copo de água antes de ingerido.

200mg/28,5/ml, 400 mg/57 mg/5 ml, pó para suspensão oral  
Agitar para soltar o pó, adicionar água conforme indicações, inverter e agitar.  
Agitar o frasco antes de cada dose (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 Augmentin deve investigar-se cuidadosamente a possibilidade de existir história prévia de reacções de hipersensibilidade às penicilinas ou cefalosporinas ou outros agentes beta-lactâmicos (ver secção 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 Augmentin 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 alupurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reacções alérgicas cutâneas.

A administração prolongada de Augmentin 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 Augmentin 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, 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, Augmentin 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 Augmentin 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 reações cruzadas com polisacarídeos e polifuranos 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.

Augmentin 875 mg/125 mg pó para suspensão oral em saquetas contém 24,0 mg de aspartamo (E951) por saqueta que é uma fonte de fenilalanina. Estes medicamentos devem ser utilizados com precaução em doentes com fenilcetonúria.

Augmentin 400 mg/57 mg pó para suspensão oral em saquetas contém 11,0 mg de aspartamo (E951) por saqueta que é uma fonte de fenilalanina. Estes medicamentos devem ser utilizados com precaução em doentes com fenilcetonúria.

Augmentin 200 mg/28,5 mg/ 5ml pó para suspensão oral contém 2,5 mg de aspartamo (E951) por saqueta que é uma fonte de fenilalanina. Estes medicamentos devem ser utilizados com precaução em doentes com fenilcetonúria.

400 mg/57 mg/5 ml pó para suspensão oral (sabor a morango)  
Augmentin 400 mg/57 mg/5 ml pó para suspensão oral contém 3,32 mg de aspartamo (E951) por saqueta que é uma fonte de fenilalanina. Estes medicamentos devem ser utilizados com precaução em doentes com fenilcetonúria.

400 mg/57 mg/5 ml pó para suspensão oral (sabor a tutti-frutti)  
Augmentin 400 mg/57 mg/5 ml pó para suspensão oral contém 2,5 mg de aspartamo (E951) por saqueta que é uma fonte de fenilalanina. Estes medicamentos devem ser utilizados com precaução em doentes com fenilcetonúria.

Augmentin 875 mg/125 mg, 400 mg/57 mg pó para suspensão oral em saquetas; 200 mg/28,5 mg/ml 400 mg/57 mg/5 ml pó para suspensão oral  
Este medicamento contém maltodextrina. Doentes com uma disfunção rara chamada má absorção glucose-galactose não devem tomar este medicamento

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

##### Anticoagulantes orais

Anticoagulantes orais e antibióticos da família da penicilina têm sido amplamente utilizados na prática clínica sem notificações de interação. Contudo, na literatura existem casos de aumento do rácio internacional normalizado em doentes a tomar acenocoumarol ou varfarina aos quais foi prescrita uma terapêutica de amoxicilina. Se a administração concomitante for necessária, o tempo de protrombina ou 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 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 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 Augmentin, 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 Augmentin durante a gravidez, a não ser que o médico considere fundamental a sua prescrição.

#### Lactação

Ambas as substâncias são excretadas no leite materno (nada se sabe sobre os efeitos do ácido clavulânico em crianças amamentadas). Consequentemente, na eventualidade de ocorrer diarreia e infecções 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 Augmentin, organizados segundo o sistema de classificação de órgãos MedDRA estão listadas abaixo.

Foi utilizada a seguinte convenção para a classificação de frequências: Muito frequentes >1/10, frequentes >1/100 e <1/10, pouco frequentes >1/1 000 e <1/100, raros >1/10 000 e <1/1 000, muito raros <1/10 000. desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

<u>Infecções e infestações:</u>	
Candidíase mucocutânea	Frequentes
Proliferação de organismos não susceptíveis	Desconhecido
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>	
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
<u>Doenças do sistema imunitário<sup>10</sup>:</u>	
edema angioneurótico	Desconhecido
anafilaxia	Desconhecido
síndrome semelhante à doença do soro	Desconhecido
vasculite por hipersensibilidade	Desconhecido
<u>Doenças do sistema nervoso:</u>	
tonturas	Pouco frequentes
cefaleias	Pouco frequentes
hiperactividade reversível	Desconhecido
convulsões <sup>2</sup>	Desconhecido
<u>Doenças gastrintestinais:</u>	
875 mg/125 mg, Comprimidos revestidos por película 875 mg/125 mg, pó para suspensão oral em saquetas	
diarreia	Muito frequentes
náusea <sup>3</sup>	Frequentes
vómito	Frequentes
indigestão	Pouco frequentes
colite associada ao antibiótico <sup>4</sup>	Desconhecido
língua negra pilosa	Desconhecido
400 mg/57 mg, Pó para suspensão oral em saquetas 200 mg/28,5 mg/5 ml, Pó para suspensão oral 400 mg/57 mg/5 ml, Pó para suspensão oral	
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
<u>Afecções hepatobiliares</u>	
aumento dos valores AST e/ou AST <sup>5</sup>	Pouco frequentes
hepatite <sup>6</sup>	Desconhecido
icterícia colestática <sup>6</sup>	Desconhecido
<u>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:<sup>7</sup></u>	
erupção cutânea	Pouco frequentes
prurido	Pouco frequentes
urticária	Pouco frequentes
eritema multiforme	Raros
síndrome de Stevens-Johnson	Desconhecido
necrólise epidérmica tóxica	Desconhecido
dermatite exfoliativa e bulhosa	Desconhecido
pustulose exantematosa aguda generalizada <sup>9</sup>	Desconhecido
<u>Doenças renais e urinárias:</u>	
nefrite intersticial	Desconhecido
cristalúria <sup>8</sup>	Desconhecido
<sup>1</sup> ver secção 4.4 <sup>2</sup> ver secção 4.4 <sup>3</sup> Nausea 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.

<sup>4</sup> Incluindo colite pseudomembranosa e colite hemorrágica (ver secção 4.4)

<sup>5</sup> Foi notificado um aumento moderado da AST e/ou da ALT em doentes a serem tratados com antibióticos da classe dos beta-lactâmicos, mas o significado desta descoberta é desconhecido.

<sup>6</sup> Estes eventos foram notificados com outras penicilinas e cefalosporinas (ver secção 4.4).

<sup>7</sup> Se ocorrer alguma reacção de hipersensibilidade dérmica, o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.4).

<sup>8</sup> Ver secção 4.9

<sup>9</sup> Ver secção 4.3

<sup>10</sup> Ver secção 4.4

400 mg/57 mg, Pó para suspensão oral em saquetas

200 mg/28,5 mg/5 ml, Pó para suspensão oral

400 mg/57 mg/5 ml, Pó para suspensão oral

<sup>11</sup> 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 fluídos 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: 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 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 ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>1</sup>		
	Susceptível	Intermédia <sup>2</sup>	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	$\leq 2$	-	$> 2$
<i>Staphylococcus</i> coagulase-negativos <sup>2</sup>	$\leq 0.25$		$> 0.25$
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	$\leq 0.25$	-	$> 0.25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	$\leq 0.5$	1-2	$> 2$
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	$> 8$
Anaeróbios gram-negativos <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Anaeróbios gram-positivos <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Breakpoints não relacionados com espécies	$\leq 2$	4-8	$> 8$

<sup>1</sup> 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

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

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

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

<sup>5</sup> Os valores das concentrações críticas na tabela são baseados nas concentrações críticas da benzilpenicilina.

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

<p><u>Espécies comumente susceptíveis</u></p> <p><u>Microrganismos aeróbios Gram-positivos</u>  <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 <i>Streptococci</i> beta-hemolíticos  <i>Streptococcus viridans</i> grupo</p> <p><u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u>  <i>Capnocytophaga</i> spp.  <i>Eikenella corrodens</i>  <i>Haemophilus influenzae</i><sup>2</sup>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Microrganismos anaeróbios</u>  <i>Bacteroides fragilis</i>  <i>Fusobacterium nucleatum</i>  <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><u>Espécies nas quais a resistência adquirida pode ser problemática</u></p> <p><u>Microrganismos aeróbios Gram-positivos</u>  <i>Enterococcus faecium</i> \$</p> <p><u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Klebsiella oxytoca</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Proteus mirabilis</i>  <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><u>Organismos inerentemente resistentes</u></p> <p><u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u>  <i>Acinetobacter</i> sp.  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Enterobacter</i> sp.  <i>Legionella pneumophila</i>  <i>Morganella morganii</i>  <i>Providencia</i> spp.  <i>Pseudomonas</i> sp.  <i>Serratia</i> sp.  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Outros microrganismos</u>  <i>Chlamydophila pneumoniae</i>  <i>Chlamydophila psittaci</i>  <i>Coxiella burnetti</i></p>

<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Susceptibilidade intermédia natural na ausência de mecanismos de resistência adquiridos.
£ Todos os esfilococos resistentes a meticilina são resistentes a amoxicilina/ácido clavulânico
<sup>1</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistentes a penicilina não devem ser tratados com esta apresentação de amoxicilina/ácido clavulânico (ver secção 4.2 e 4.4)
<sup>2</sup> Estirpes com susceptibilidade diminuída foram notificadas em alguns países europeus com uma frequência superior a 10%.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A amoxicilina e o ácido clavulânico são totalmente dissociados em solução aquosa de pH fisiológico. Ambos os componentes são rápida e facilmente absorvidos por via oral. A 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 <sub>(0-24h)</sub> (µg.h/ml)	T1/2 (horas)
Amoxicilina					
Amx/AC 875/125mg	875	11.64 ± 2.78	1,50 (1.0-2.5)	53-52 ± 12.31	1,19 ± 0.21
Ácido Clavulânico					
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 Augmentin 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 0,2 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 pús.

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 clavulonato (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 Augmentin 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 Augmentin 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 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 Augmentin ou qualquer dos seus componentes.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.3. Lista dos excipientes

[A ser completado nacionalmente]

### 6.2 Incompatibilidades

[A ser completado nacionalmente]

### 6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

### 6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

200mg/28,5 mg/5 ml pó para suspensão oral:

- Verifique se o selo da tampa está intacto antes de usar. Agite o frasco para soltar o pó. Adicione volume de água (conforme tabela abaixo), inverta e agite bem. Alternativamente, encha o frasco com água até um pouco abaixo da marcação no rótulo do frasco, inverta e agite bem. De seguida, complete com água até à marcação, inverta o frasco e agite bem.

Concentração	Volume de água a ser adicionado aquando da reconstituição (ml)	Volume final de suspensão oral reconstituída (ml)
200mg/28,5 mg/5 ml	64	70

Agite o frasco antes de cada dose.

400mg/57 mg/5 ml pó para suspensão oral (sabor a morango):

- Verifique se o selo da tampa está intacto antes de usar. Agite o frasco para soltar o pó. Adicione volume de água (conforme tabela abaixo), inverta e agite bem. Alternativamente, encha o frasco com água até um pouco abaixo da marcação no rótulo do frasco, inverta e agite bem. De seguida, complete com água até à marcação, inverta o frasco e agite bem.

Concentração	Volume de água a ser adicionado aquando da	Volume final de suspensão oral reconstituída (ml)
--------------	--	---

	reconstituição (ml)	
400 mg/57 mg/5 ml	19	20
	32	35
	64	70
	127	140

Agite o frasco antes de cada dose.

400mg/57 mg/5 ml pó para suspensão oral (sabor tutti-frutti):

- Verifique se o selo da tampa está intacto antes de usar. Agite o frasco para soltar o pó. Adicione volume de água (conforme tabela abaixo), inverta e agite bem. Alternativamente, encha o frasco com água até um pouco abaixo da marcação no rótulo do frasco, inverta e agite bem. De seguida, complete com água até à marcação, inverta o frasco e agite bem.

Concentração	Volume de água a ser adicionado aquando da reconstituição (ml)	Volume final de suspensão oral reconstituída (ml)
400 mg/57 mg/5 ml	62	70
	124	140

Agite o frasco antes de cada dose.

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

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

{DD mês AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I), 500 mg/62,5 mg, comprimidos revestidos

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I), 1000 mg/125 mg, pó para suspensão oral em saquetas

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I), 250 mg/31,25 mg, pó para suspensão oral em saquetas

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I), 500 mg/62,5 mg, pó para suspensão oral em saquetas

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I), 100 mg/12,5 mg, pó para suspensão oral

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

500 mg/62,5 mg, comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película

[A ser completado nacionalmente]

1000 mg/125 mg, 250 mg/31,25 mg, 500 mg/62,5 mg pó para suspensão oral em saquetas

100 mg/12,5 mg/ml Pó para suspensão oral:

Pó para suspensão oral

[A ser completado nacionalmente]

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Augmentin está indicado no tratamento das seguintes infecções bacterianas em adultos e crianças. Deve ser prestada especial atenção à informação disponível sobre resistências à amoxicilina/ácido clavulânico antes do início da terapêutica (ver secção 4.2, 4.4 e 5.1):

- Sinusite bacteriana aguda (adequadamente diagnosticada)
- Otite média aguda
- Exacerbação aguda da bronquite crónica (adequadamente diagnosticada)
- Pneumonia adquirida na comunidade
- Cistite
- Pielonefrite
- Infecções da pele e dos tecidos moles, em particular celulite, mordidas de animal, abscesso dentário grave com celulite disseminada
- Infecções do osso e da articulação, em particular osteomielite

As guidelines oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

### 4.2 Posologia e modo de administração

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

A selecção da dose de Augmentin a utilizar para tratar uma infecção específica deve ter em consideração:

- Os patógenos espectáveis e a sua provável susceptibilidade aos agentes antibacterianos (ver secção 4.4)
- A severidade e local da infecção
- A idade, peso e função renal do doente como descrito abaixo:

O uso de apresentações alternativas de Augmentin (por exemplo, as que providenciem doses mais elevadas de amoxicilina e/ou rácios diferentes de amoxicilina/ácido clavulânico) deve ser tido em consideração se necessário (ver secções 4.4 e 5.1).

Para adultos e crianças  $\geq 40$  kg, esta formulação de Augmentin providencia uma dose total diária de 2000mg de amoxicilina e 250mg de ácido clavulânico com duas tomas diárias e 3000mg de amoxicilina e 375mg de ácido clavulânico com três tomas diárias, quando administrado como recomendado abaixo. Para crianças  $< 40$  kg, esta formulação de Augmentin providencia uma dose máxima diária de 1600-3000 mg de amoxicilina e 200-400 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 Augmentin para evitar a administração de doses elevadas desnecessárias de ácido clavulânico (ver secções 4.4 e 5.1).

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

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

Doses recomendadas:

- Dose padrão: (para todas as indicações) 1000 mg/125 mg três vezes por dia;
- Dose mais baixa : 1000 mg/125 mg duas vezes por dia (particularmente para infecções da pele e dos tecidos moles e sinusite não aguda).

#### Crianças $< 40$ kg

Recomenda-se que as crianças sejam tratadas com suspensões orais de Augmentin.

Dose recomendada:

- 40 mg/5 mg/kg/dia até 80 mg/10 mg/kg/dia (sem exceder 3000 mg/375 mg por dia) divididas em 3 doses, dependendo da gravidade da infecção.

#### Idosos

Não é necessário nenhum ajuste de dose.

#### Insuficiência renal

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

Em doentes com depuração de creatinina menor que 30ml/min, a utilização de apresentações de Augmentin com rácio 8:1 de amoxicilina/ácido clavulânico não é recomendada uma vez que não é possível nenhuma recomendação de ajuste de dose.

#### Insuficiência hepática

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

#### Via de administração:

Augmentin 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.

O tratamento pode ser iniciado parentericamente de acordo com o RCM da formulação IV e continuado com uma formulação oral.

250 mg/31.25 mg, 500 mg/62.5 mg, 1000 mg/125 mg pó para suspensão oral em saquetas  
O conteúdo de uma saqueta de dose única deve ser dissolvido em meio copo de água antes de ingerido

100 mg/12.5 mg/ml pó para suspensão oral  
Agitar para soltar o pó, adicionar água conforme indicações, inverter e agitar.  
Agitar o frasco antes de cada dose (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 amoxicilina/ácido clavulânico deve investigar-se cuidadosamente a possibilidade de existir história prévia de reacções de hipersensibilidade às penicilinas, cefalosporinas ou outros beta-lactâmicos (ver secção 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/ácido clavulânico 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.

A dose padrão desta apresentação de Augmentin não é adequada para uso quando existe um risco elevado que o patógeno em questão possa ter uma susceptibilidade reduzida ou resistência aos agentes beta-lactâmicos não mediados por beta-lactamases susceptíveis de inibição pelo ácido clavulânico (por exemplo, *S. pneumoniae* resistente à penicilina).

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

Augmentin 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 Augmentin 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 Augmentin 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 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, Augmentin 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 secção 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, por forma a reduzir o risco de cristalúria devido á 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 Augmentin 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.

Augmentin 1000 mg/125 mg pó para suspensão oral em saquetas contém 30 mg de aspartamo (E951) por saqueta, que é uma fonte de fenilalanina. Este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes com fenilcetonúria.

Augmentin 250 mg/31,25 mg pó para suspensão oral em saquetas contém 7,5 mg de aspartamo (E951) por saqueta, que é uma fonte de fenilalanina. Este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes com fenilcetonúria.

Augmentin 500 mg/62,5 mg pó para suspensão oral em saquetas contém 15 mg de aspartamo (E951) por saqueta, que é uma fonte de fenilalanina. Este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes com fenilcetonúria.

Augmentin 100 mg/12,5 mg/ml pó para suspensão oral contém 3,2 mg de aspartamo (E951) por ml, que é uma fonte de fenilalanina. Este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes com fenilcetonúria.

1000 mg/125 mg, 250 mg/31,25 mg, 500 mg/62,5 mg, pó para suspensão oral em saquetas  
100 mg/12,5 mg/ml pó para suspensão oral  
Este medicamento contém maltodextrina (glucose). Este medicamento deve ser usado com precaução em doentes com uma doença rara chamada má-absorção congénita de glucose-galactose.

#### **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 acenocoumarol 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 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 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 Augmentin, 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 Augmentin durante a gravidez, a não ser que o médico considere fundamental a sua prescrição.

### Lactação

Ambas as substâncias são excretadas no leite materno (nada se sabe sobre os efeitos do ácido clavulânico em crianças amamentadas). Consequentemente, na eventualidade de ocorrer diarreia e infecções 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 Augmentin, organizados segundo o sistema de classificação de órgãos MedDRA estão listadas abaixo.

Foi utilizada a seguinte convenção para a classificação de frequências: Muito frequentes >1/10, frequentes >1/100 e <1/10, pouco frequentes >1/1 000 e <1/100, raros >1/10 000 e <1/1 000, muito raros <1/10 000. desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

<u>Infecções e infestações:</u>	
Candidíase mucocutânea	Frequentes
Proliferação de organismos não susceptíveis	Desconhecido
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>	
leucopenia reversível (incluindo neutropenia)	Raros
trombocitopenia	Raros
agranulocitose reversível	Desconhecido
anemia hemolítica	Desconhecido
prolongamento do tempo de hemorragia e do tempo de protrombina <sup>1</sup>	Desconhecido
<u>Doenças do sistema imunitário<sup>10</sup>:</u>	
edema angioneurótico	Desconhecido
anafilaxia	Desconhecido
síndrome semelhante à doença do soro	Desconhecido
vasculite por hipersensibilidade	Desconhecido
<u>Doenças do sistema nervoso:</u>	
tonturas	Pouco frequentes
cefaleias	Pouco frequentes
hiperactividade reversível	Desconhecido
convulsões <sup>2</sup>	Desconhecido

<u>Doenças gastrointestinais:</u>	
500 mg/62.5 mg comprimidos revestidos por película	
1000 mg/125 mg pó para suspensão oral em saquetas	
diarreia	Frequentes
náusea <sup>3</sup>	Frequentes
vómito	Frequentes
indigestão	Pouco frequentes
colite associada ao antibiótico <sup>4</sup>	Desconhecido
língua negra pilosa	Desconhecido
250 mg/31,25 mg pó para suspensão oral em saquetas	
500 mg/62.5 mg pó para suspensão oral em saquetas	
100 mg/12,5 mg/ml pó para suspensão oral	
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
<u>Afecções hepatobiliares</u>	
aumento dos valores AST e/ou AST <sup>6</sup>	Pouco frequentes
hepatite <sup>7</sup>	Desconhecido
icterícia colestática <sup>7</sup>	Desconhecido
<u>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</u> <sup>8</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	Desconhecido
<u>Doenças renais e urinárias:</u>	
nefrite intersticial	Desconhecido
cristalúria <sup>9</sup>	Desconhecido
<sup>1</sup> ver secção 4.4 <sup>2</sup> ver secção 4.4 <sup>3</sup> 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. <sup>4</sup> Incluindo colite pseudomembranosa e colite hemorrágica (ver secção 4.4) <sup>5</sup> Foi notificado um aumento moderado da AST e/ou da ALT em doentes a serem tratados com antibióticos da classe dos beta-lactâmicos, mas o significado desta descoberta é desconhecido. <sup>6</sup> Estes 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 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. <sup>7</sup> Se ocorrer alguma reacção de hipersensibilidade dérmica, o tratamento deve ser	

descontinuado.

<sup>8</sup> Ver secção 4.9

<sup>9</sup> Ver secção 4.4

<sup>10</sup> Ver secção 4.3 e 4.4

250 mg/31,25 mg, 500 mg/62.5 mg pó para suspensão oral em saquetas

100 mg/12,5 mg/ml pó para suspensão oral

<sup>11</sup> 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 fluídos 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.

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 produzidas por estirpes 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, prevenindo desta forma a inactivação da amoxicilina. O ácido clavulânico por si só não exerce nenhum efeito antibacteriano clinicamente significativo.

## 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 dos antibióticos beta-lactâmicos.

### Mecanismos de resistência

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

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

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

### Concentrações Críticas (breakpoints)

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

Organismo	Concentração crítica ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>1</sup>		
	Susceptível	Intermédia <sup>2</sup>	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	$\leq 2$	-	$> 2$
Staphylococci coagulase-negativos <sup>2</sup>	$\leq 0.25$		$> 0.25$
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	$\leq 0.25$	-	$> 0.25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	$\leq 0.5$	1-2	$> 2$
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	$> 8$
Anaeróbios Gram-negativo <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Anaeróbios Gram-positivos <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Breakpoints não relacionados com espécies <sup>1</sup>	$\leq 2$	4-8	$> 8$

<sup>1</sup> 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

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

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

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

<sup>5</sup> Os valores das concentrações críticas na tabela são baseados nas concentrações críticas da benzilpenicilina.

A prevalência das resistências poderá variar geograficamente e com o tempo para espécies específicas e a informação local 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

*Enterococcus faecalis*

<p><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</p> <p><u>Microorganismos aeróbios Gram-negativos</u>  <i>Capnocytophaga</i> spp.  <i>Eikenella corrodens</i>  <i>Haemophilus influenzae</i><sup>2</sup>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Microorganismos anaeróbios</u>  <i>Bacteroides fragilis</i>  <i>Fusobacterium nucleatum</i>  <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><u>Espécies nas quais a resistência adquirida pode ser problemática</u></p> <p><u>Microorganismos aeróbios Gram-positivos</u>  <i>Enterococcus faecium</i> §</p> <p><u>Microorganismos aeróbios Gram-negativos</u>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Klebsiella oxytoca</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Proteus mirabilis</i>  <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><u>Organismos inerentemente resistentes</u></p> <p><u>Microorganismos aeróbios Gram-negativos</u>  <i>Acinetobacter</i> sp.  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Enterobacter</i> sp.  <i>Legionella pneumophila</i>  <i>Morganella morganii</i>  <i>Providencia</i> spp.  <i>Pseudomonas</i> sp.  <i>Serratia</i> sp.  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Outros microrganismos</u>  <i>Chlamydophila pneumoniae</i>  <i>Chlamydophila psittaci</i>  <i>Coxiella burnetti</i>  <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>§ Susceptibilidade intermédia natural na ausência de mecanismos de resistência adquiridos.  £ Todos os estafilococos resistentes a meticilina são resistentes a amoxicilina/ácido clavulânico  <sup>1</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistentes a penicilina não devem ser tratados com esta apresentação de amoxicilina/ácido clavulânico (ver secção 4.2 e 4.4)</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 após administração de amoxicilina/ácido clavulânico (1000mg/125mg pó para suspensão oral em saquetas três vezes por dia) a voluntários saudáveis em jejum:

### PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS MÉDIOS

Administração de	Dose (mg)	Cmax (µg/ml)	Tmax * (horas)	AUC <sub>(0-24h)</sub> (µg.h/ml)	T1/2 (horas)
Amoxicilina					
Amx/AC 1000mg/125mg	1000	14.4 ± 3.1	1.5 (0.75-2.0)	38.2 ± 8.0	1.1 ± 0.2
Ácido Clavulânico					
Amx/AC 1000mg/125mg	125	3.2 ± 0.85	1.0 (0.75-1.0)	6.3 ± 1.8	0.91 ± 0.09
Amx – amoxicilina, AC – ácido clavulânico, * - Média (intervalo)					

As concentrações séricas de amoxicilina atingidas com Augmentin são similares às obtidas com a administração por via oral de doses equivalentes de amoxicilina ou de ácido clavulânico isoladamente.

## 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 0,2 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 púsculo. A amoxicilina não se distribui adequadamente no líquido 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 clavulânico (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 penicilínico 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 amoxicilina/ácido clavulânico 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 (ver secção 4.2).

## 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 Augmentin ou qualquer dos seus componentes.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

[A ser completado nacionalmente]

### 6.2 Incompatibilidades

[A ser completado nacionalmente]

### 6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

### 6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

### 6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>

Não existem requisitos especiais.

100mg/12,5mg/ml pó para suspensão oral

Verifique se o selo da tampa está intacto antes de usar. Agite o frasco para soltar o pó. Adicione volume de água (conforme tabela abaixo), inverta e agite bem. Alternativamente, encha o frasco com água até um pouco abaixo da marcação no rótulo do frasco, inverta e agite bem. De seguida, complete com água até à marcação, inverta o frasco e agite bem.

Concentração	Volume de água a ser adicionado aquando da reconstituição (ml)	Volume final de suspensão oral reconstituída (ml)
100 mg/12,5 mg/ml	Encher até à marca	30
	Encher até à marca	60
	Encher até à marca	120

Agite o frasco antes de cada dose.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

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

{DD mês AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 600 mg/42.9 mg/ 5 ml pó para suspensão oral  
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]  
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para suspensão oral  
[A ser completado nacionalmente]

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Augmentin está indicado no tratamento das seguintes infecções bacterianas em crianças com pelo menos 3 meses de idade e menos de 40 kgs de peso corporal, provocadas de facto ou provavelmente provocadas por *Streptococcus pneumoniae* penicilino-resistentes (ver secção 4.2, 4.4 e 5.1)

- Otite média aguda
- Pneumonia adquirida na comunidade

As guidelines oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

### 4.2 Posologia e modo de administração

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

A selecção da dose de Augmentin a utilizar para tratar uma infecção específica deve ter em consideração:

- Os patógenos espectáveis e a sua provável susceptibilidade aos agentes antibacterianos (ver secção 4.4)
- A severidade e local da infecção
- A idade, peso e função renal do doente como descrito abaixo.

O tratamento não deve estender-se por um período superior a 14 dias sem avaliação (ver secção 4.4 referente a terapia prolongada).

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

Não existe experiência com Augmentin suspensão oral em adultos e adolescentes  $\geq 40$  kg, e por isso, não se pode fazer uma recomendação de dose.

#### Crianças $< 40$ kg (idade $\geq 3$ meses)

A dose recomendada de Augmentin suspensão oral é 90/6.4 mg/kg/dia, dividido em duas doses.

Não existe informação clínica disponível em crianças de idade inferior a 3 meses com Augmentin.

### Insuficiência renal

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

Em doentes com depuração de creatinina menor que 30ml/min, o uso de Augmentin não é recomendado uma vez que não é possível nenhum ajuste de dose.

### Insuficiência hepática

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

### Via de administração:

Augmentin 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.

Agitar para soltar o pó, adicionar água conforme indicações, inverter e agitar.

Agitar o frasco antes de cada dose (ver secção 6.6).

## **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade às substâncias activas, a outros beta-lactâmicos (por exemplo, penicilinas e cefalosporinas) 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 Augmentin deve investigar-se cuidadosamente a possibilidade de existir história prévia de reacções de hipersensibilidade às penicilinas, cefalosporinas ou agentes beta-lactâmicos (ver secções 4.3 e 4.8).

Foram notificadas 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. No caso de ocorrer uma reacção alérgica, a terapêutica com amoxicilina/ácido clavulânico 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.

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 alupurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reacções alérgicas cutâneas.

A administração prolongada de Augmentin 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 Augmentin 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, 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. Caso ocorra colite associada a antibióticos, Augmentin deve ser imediatamente descontinuado, um médico consultado e a terapêutica apropriada iniciada. Medicamentos anti-perilstáticos 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 e 4.8).

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 Augmentin 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.

Augmentin suspensão oral contém 2,72 mg de aspartamo (E951) por ml, que é uma fonte de fenilalanina. Estes medicamentos devem ser utilizados com precaução em doentes com fenilcetonúria.

Augmentin suspensão oral contém maltodextrina (glucose). Doentes com uma disfunção rara chamada má absorção glucose-galactose 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 acenocoumarol 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 reduzir a excreção de metotrexato provocando um potencial aumento da toxicidade.

##### Probenecida

Não se recomendou a administração concomitante com Probenecida. Probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. Isto deve ser tido em consideração aquando do uso concomitante com amoxicilina/ácido clavulânico, uma vez que pode ocorrer um aumento e prolongamento dos níveis sanguíneos da amoxicilina mas não os do ácido clavulânico.

#### **4.6 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 acerca do uso de amoxicilina/ácido clavulânico durante a gravidez em humanos não indicam existir risco acrescido de mal-formações congénitas. Num único estudo realizado em mulheres com ruptura prematura da membrana fetal antes do final da gravidez, foram referidos casos em que o tratamento profilático com Augmentin, 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 Augmentin durante a gravidez, a não ser que o médico considere fundamental a sua prescrição.

##### Lactação

Ambas as substâncias são excretadas no leite materno (nada se sabe sobre os efeitos do ácido clavulânico em crianças amamentadas). Consequentemente, na eventualidade de ocorrer diarreia e infecções fúngicas das membranas mucosas na criança amamentada, a lactação deverá ser interrompida. 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 Augmentin, organizados segundo o sistema de classificação de órgãos MedDRA estão listadas abaixo.

Foi utilizada a seguinte convenção para a classificação de frequências: Muito frequentes >1/10, frequentes >1/100 e <1/10, pouco frequentes >1/1 000 e <1/100, raros >1/10 000 e <1/1 000, muito raros <1/10 000. desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

<u>Infeções e infestações:</u>	
Candidíase mucocutânea	Frequentes
Proliferação de organismos não susceptíveis	Desconhecido
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>	
leucopenia reversível (incluindo neutropenia)	Raros
trombocitopenia	Raros
agranulocitose reversível	Desconhecido
anemia hemolítica	Desconhecido
prolongamento do tempo de hemorragia e do tempo de protrombina <sup>1</sup>	Desconhecido
<u>Doenças do sistema imunitário<sup>11</sup></u>	
edema angioneurótico	Desconhecido
anafilaxia	Desconhecido
síndrome semelhante à doença do soro	Desconhecido
vasculite por hipersensibilidade	Desconhecido
<u>Doenças do sistema nervoso:</u>	
tonturas	Pouco frequentes
cefaleias	Pouco frequentes
hiperactividade reversível	Desconhecido
convulsões <sup>2</sup>	Desconhecido
<u>Doenças gastrointestinais:</u>	
diarreia	Frequentes
náusea <sup>3</sup>	Frequentes
vômito	Frequentes
indigestão	Pouco frequentes
colite associada ao antibiótico <sup>4</sup>	Desconhecido
Descoloração dos dentes <sup>5</sup>	Desconhecido
<u>Afeções hepatobiliares</u>	
aumento dos valores AST e/ou AST <sup>6</sup>	Pouco frequentes
hepatite <sup>7</sup>	Desconhecido
icterícia colestática <sup>7</sup>	Desconhecido
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos<sup>8</sup></u>	
erupção cutânea	Pouco frequentes
prurido	Pouco frequentes
urticária	Pouco frequentes
eritema multiforme	Raros
síndrome de Stevens-Johnson	Desconhecido

necrólise epidérmica tóxica	Desconhecido
dermatite exfoliativa e bulhosa	Desconhecido
pustulose exantematosa aguda generalizada (PEAG) <sup>10</sup>	Desconhecido
<u>Doenças renais e urinárias:</u>	
nefrite intersticial	Desconhecido
cristalúria <sup>9</sup>	Desconhecido
<sup>1</sup> ver secção 4.4 <sup>2</sup> Convulsões podem ocorrer em doentes com insuficiência renal ou em doentes a receber doses altas <sup>3</sup> Nausea 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. <sup>4</sup> Incluindo colite pseudomembranosa e colite hemorrágica (ver secção 4.4) <sup>5</sup> 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. <sup>6</sup> Foi notificado um aumento moderado da AST e/ou da ALT em doentes a serem tratados com antibióticos da classe dos beta-lactâmicos, mas o significado desta descoberta é desconhecido.. <sup>7</sup> 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 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 <sup>8</sup> Se ocorrer alguma reacção de hipersensibilidade dérmica, o tratamento deve ser descontinuado. <sup>9</sup> Ver secção 4.9 <sup>10</sup> Ver secção 4.4 <sup>11</sup> Ver secção 4.3 e 4.4	

## 4.9 Sobredosagem

### Sintomas e sinais de sobredosagem

Podem ocorrer sintomas gastrointestinais e perturbações dos fluídos 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.

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 produzidas por estirpes 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, prevenindo desta forma a inactivação da amoxicilina. O ácido clavulânico por si só não exerce nenhum efeito antibacteriano clinicamente significativo.

#### 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 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 ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>1</sup>		
	Susceptível	Intermédia <sup>2</sup>	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	$\leq 2$	-	$> 2$
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>4</sup>	$\leq 0.25$	-	$> 0.25$

<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0.5	1-2	> 2
<sup>1</sup> 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 <sup>2</sup> Os valores relatados são para a oxacilina. <sup>3</sup> Os valores das concentrações críticas na tabela são baseados nas concentrações críticas da ampicilina. <sup>4</sup> Os valores das concentrações críticas na tabela são baseados nas concentrações críticas da benzilpenicilina.			

A prevalência das resistências poderá variar geograficamente e com o tempo para espécies específicas e a informação local 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.

<u>Espécies comumente susceptíveis</u>
<u>Microrganismos aeróbios Gram-positivos</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilino-susceptíveis)\$ <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> e outros streptococci beta-hemolíticos  <u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Espécies nas quais a resistência adquirida pode ser problemática</u>
<u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<u>Organismos inerentemente resistentes</u>
<u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u> <i>Legionella pneumophila</i>  <u>Outros microrganismos</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
\$ Todos os estafilococos meticilino-resistentes são resistentes a amoxicilina/ácido clavulânico. <sup>1</sup> Esta apresentação de amoxicilina/ácido clavulânico é adequada para o tratamento de <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistentes a penicilina apenas nas indicações aprovadas (ver secção 4.1). <sup>2</sup> Estirpes com susceptibilidade diminuída foram notificadas em alguns países europeus com uma frequência superior a 10%

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A amoxicilina e o ácido clavulânico são totalmente dissociados em solução aquosa de pH fisiológico. Ambos os componentes são rápida e facilmente absorvidos por via oral. A 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 (T<sub>max</sub>) em cada caso é de aproximadamente uma hora. Em geral, o máximo de concentração plasmática (C<sub>max</sub>) da amoxicilina e do ácido clavulânico são proporcionais à dose administrada.

No quadro seguinte apresentam-se dados farmacocinéticos obtidos após administração de Augmentin numa dose de 45mg/3.2mg/kg de 12 em 12 horas a doentes pediátricos:

Formulação	C <sub>max</sub> (µg/ml)	T <sub>max</sub> (h)	AUC (µg.h/ml)	T 1/2 (h)
Augmentin doseado a 45 mg/kg AMX e 3.2mg/kg CA de 12h em 12h AMX – amoxicilina CA – ácido clavulânico * Média (intervalo)	Amoxicilina			
	15.7 +/- 7.7	2.0 (1.0-4.0)	59.8 +/-20.0	1.4 +/-0.35
	Ácido Clavulânico			
	1.7 +/- 0.9	1.1 (1.0-4.0)	4.0 +/- 1.9	1.1 +/- 0.29

As concentrações séricas de amoxicilina atingidas com Augmentin são similares às obtidas com a administração por via oral de doses equivalentes de amoxicilina ou de ácido clavulânico isoladamente.

#### 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 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, bÍlis e pús. A amoxicilina não se distribui adequadamente no fluído 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 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 amoxicilina/ácido clavulânico 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 (ver secção 4.2).

### 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 Augmentin ou qualquer dos seus componentes.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.2 Lista dos excipientes**

[A ser completado nacionalmente]

## 6.2 Incompatibilidades

[A ser completado nacionalmente]

## 6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

## 6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Verifique se o selo da tampa está intacto antes de usar. Agite o frasco para soltar o pó. Adicione volume de água (conforme tabela abaixo), inverta e agite bem. Alternativamente, encha o frasco com água até um pouco abaixo da marcação no rótulo do frasco, inverta e agite bem. De seguida, complete com água até à marcação, inverta o frasco e agite bem.

Concentração	Volume de água a ser adicionado aquando da reconstituição (ml)	Volume final de suspensão oral reconstituída (ml)
600 mg/42,9 mg/5 ml	50	50
	70	75
	90	100
	135	150

Agite o frasco antes de cada dose.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Name and address}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

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

[A ser completado nacionalmente]

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

{DD mês AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 1000 mg/62.5 mg comprimidos de libertação modificada

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação modificada.

[A ser completado nacionalmente]

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Augmentin está indicado no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade em adultos e adolescentes  $\geq 16$  anos, provocada de facto ou sob suspeita por *Streptococcus pneumoniae* penicilino-resistente (ver secção 5.1).

As guidelines oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

### 4.2 Posologia e modo de administração

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

A selecção da dose de Augmentin a utilizar para tratar uma infecção específica deve ter em consideração:

- Os patógenos espectáveis e a sua provável susceptibilidade aos agentes antibacterianos (ver secção 4.4)
- A severidade e local da infecção
- A idade, peso e função renal do doente como descrito abaixo.

O tratamento não deve estender-se por um período superior a 14 dias sem avaliação (ver secção 4.4 referente a terapia prolongada).

#### Adultos e adolescentes $\geq 16$ anos

Doses recomendadas:

2 comprimidos, duas vezes por dia, durante 7 a 10 dias.

#### Crianças $< 16$ anos

Augmentin não está indicado em crianças  $< 16$  anos.

### 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 30ml/min.

Em doentes com depuração de creatinina (CrCl) inferiores a 30ml/min, o uso de Augmentin não é recomendada uma vez que não é possível nenhum ajuste de dose.

### Insuficiência hepática

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

### Via de administração

Augmentin deve ser tomado por via oral.

Administrar no início das refeições para minimizar potencial intolerância gastrointestinal e otimizar a absorção de Augmentin.

A ranhura do comprimido de Augmentin destina-se a facilitar a sua divisão, de modo a ajudar a deglutição. Não se destina a permitir a redução da dose do medicamento: as duas metades devem ser tomadas ao mesmo tempo. A dose recomendada de Augmentin é de dois comprimidos duas vezes dia.

## **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 amoxicilina/ácido clavulânico deve investigar-se cuidadosamente a possibilidade de existir história prévia de reacções de hipersensibilidade às penicilinas, cefalosporinas ou outros beta-lactâmicos (ver secção 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/ácido clavulânico deve ser descontinuada e instituída terapêutica alternativa apropriada.

No caso de ser provado que a infecção se deve a organismos susceptíveis a amoxicilina deve ser considerada a substituição da amoxicilina/ácido clavulânico para amoxicilina de acordo com as guidelines oficiais.

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

Augmentin 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 Augmentin 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 Augmentin 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, 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, Augmentin 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 secção 4.5 e 4.8).

Não é necessário ajuste da dose de Augmentin em doentes com depuração da creatinina (CrCl)  $\geq 30$  mL/min. Não é recomendado Augmentin em doentes com depuração da creatinina  $< 30$  mL/min.

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).

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 Augmentin 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.

Este medicamento contém 29,3 mg (1,3 mmol) de sódio por comprimido. Este facto deverá ser considerado em doentes com dieta restrita em sódio.

#### **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 acenocoumarol 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 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 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 Augmentin, 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 Augmentin durante a gravidez, a não ser que o médico considere fundamental a sua prescrição.

##### Aleitamento

Ambas as substâncias são excretadas no leite materno (nada se sabe sobre os efeitos do ácido clavulânico em crianças amamentadas). Consequentemente, na eventualidade de ocorrer diarreia e infecções 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 Efeito 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

Os eventos adversos mais comumente notificados são diarreia, náusea e vômito.

Os eventos adversos de Augmentin foram detectados em ensaios clínicos e vigilância pós-comercialização, organizados segundo a classificação MedDRA de sistemas de órgãos e listados abaixo.

Foi utilizada a seguinte convenção para a classificação de frequências:

Muito frequentes >1/10,

Frequentes >1/100 e <1/10,

Pouco frequentes >1/1 000 e <1/100,

Raros >1/10 000 e <1/1 000,

Muito raros <1/10 000.

Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

<u>Infecções e infestações:</u>	
Candidíase mucocutânea	Frequentes
Proliferação de organismos não susceptíveis	Desconhecido
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>	
Leucopenia reversível (incluindo neutropenia)	Raros
Trombocitopenia	Raros
Agranulocitose reversível	Desconhecido
Anemia hemolítica	Desconhecido
Prolongamento do tempo de hemorragia e do tempo de protrombina <sup>1</sup>	Desconhecido
<u>Doenças do sistema imunitário<sup>10</sup>:</u>	
Edema angioneurótico	Desconhecido
Anafilaxia	Desconhecido
Síndrome semelhante à doença do soro	Desconhecido
Vasculite por hipersensibilidade	Desconhecido
<u>Doenças do sistema nervoso:</u>	
Tonturas	Pouco frequentes
Cefaleias	Pouco frequentes
Hiperactividade reversível	Desconhecido
Convulsões <sup>2</sup>	Desconhecido
<u>Doenças gastrointestinais:</u>	
Diarreia	Muito frequentes
Náusea <sup>3</sup>	Frequentes
Dor abdominal	Frequentes
Vômito	Pouco frequentes
Indigestão	Pouco frequentes
Colite associada ao antibiótico <sup>4</sup>	Desconhecido
Língua negra pilosa	Desconhecido
<u>Afecções hepatobiliares</u>	
Aumento dos valores AST e/ou AST <sup>5</sup>	Pouco frequentes
Hepatite <sup>4</sup>	Desconhecido

icterícia colestática <sup>6</sup>	Desconhecido
<u>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</u> <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 (PEAG) <sup>9</sup>	Desconhecido
<u>Doenças renais e urinárias:</u>	
Nefrite intersticial	Desconhecido
Cristalúria <sup>8</sup>	Desconhecido
<sup>1</sup> Ver secção 4.4 <sup>2</sup> Ver secção 4.4 <sup>3</sup> Nausea é mais frequentemente associado a doses orais elevadas. Se forem evidentes reacções gastrointestinais, estas poderão ser reduzidas tomando Augmentin no início das refeições. <sup>4</sup> Incluindo colite pseudomembranosa e colite hemorrágica (ver secção 4.4) <sup>5</sup> Foi notificado um aumento moderado da AST e/ou da ALT em doentes a serem tratados com antibióticos da classe dos beta-lactâmicos, mas o significado desta descoberta é desconhecido. <sup>6</sup> Estes eventos foram notificados com outras penicilinas e cefalosporinas (ver secção 4.4). <sup>7</sup> Se ocorrer alguma reacção de hipersensibilidade dérmica, o tratamento deve ser descontinuado. <sup>8</sup> Ver secção 4.9 <sup>9</sup> Ver secção 4.4 <sup>10</sup> Ver secção 4.3 e 4.4	

## 4.9 Sobredosagem

### Sintomas e sinais de sobredosagem

Podem ocorrer sintomas gastrointestinais e perturbações dos fluídos 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.

Amoxicilina/ácido clavulânico pode ser removido 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 produzidas por estirpes 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, prevenindo desta forma a inactivação da amoxicilina. O ácido clavulânico por si só não exerce nenhum efeito antibacteriano clinicamente significativo.

### 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 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 (µg/ml)		
	Susceptível	Intermédia	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤ 2	-	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5	1-2	> 2

<sup>1</sup> 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

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

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

ampicilina.

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.

<u>Espécies comumente susceptíveis</u>
<u>Microrganismos aeróbios Gram-positivos</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilino-susceptíveis)\$ <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Espécies nas quais a resistência adquirida pode ser problemática</u>
<u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<u>Organismos inerentemente resistentes</u>
<u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u> <i>Legionella pneumophila</i>
<u>Outros microrganismos</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
\$ Todos os estafilococos resistentes à meticilina são resistentes a amoxicilina/ácido clavulânico. <sup>1</sup> Esta apresentação de amoxicilina/ácido clavulânico é adequada ao tratamento de <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistentes a penicilina apenas nas indicações aprovadas (ver secção 4.1). <sup>2</sup> Estripes com susceptibilidade diminuída foram notificadas em alguns países europeus com uma frequência superior a 10%.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A amoxicilina e o ácido clavulânico são totalmente dissociados em solução aquosa de pH fisiológico. Ambos os componentes são rápida e facilmente absorvidos por via oral. A 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 (T<sub>max</sub>) em cada caso é de aproximadamente uma hora. Em geral, o máximo de concentração plasmática (C<sub>max</sub>) da amoxicilina e do ácido clavulânico são proporcionais à dose administrada.

No quadro seguinte apresentam-se os dados farmacocinéticos obtidos para a amoxicilina e ácido clavulânico a partir da administração de Augmentin (2 x 1000 mg/62,5 mg, dose única), em adultos saudáveis, no início da refeição:

PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS MÉDIOS						
Administração de	Dose (mg)	T>MIC <sup>^</sup> h (%)	C <sub>max</sub> (mg/l)	T <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	AUC (ug.h/ml)	T1/2 (h)
Amoxicilina						
Augmentin 1000/62,5 mg x 2	2000	5.9 +/-1.2 (49 +/-10)	17.0 +/-4	1.50 (1.0-6.0)	71.6 +/- 16.5	1.27 +/- 0.2
Ácido Clavulânico						
Augmentin 1000/62,5 mg x 2	125	ND	2.05 +/-0.8	1.03 (0.75-3.0)	5.29 +/-1.55	1.03 +/-0.17
ND – Não determinada						
* - Média (intervalo)						
<sup>^</sup> - para um MIC de 4 mg/l						

A formulação de libertação modificada de Augmentin tem um perfil PK/PD único. O T>MIC obtido com Augmentin não pode ser alcançado com a mesma dose formulada como um comprimido de libertação imediata.

### 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, foram detectados amoxicilina e ácido clavulânico na vesícula, tecido abdominal, pele, tecidos adiposo e muscular; os fluidos com níveis terapêuticos incluem os fluidos peritoneal e sinovial, biliar e pú. 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).

### Metabolismo

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 Augmentin 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.

### 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 (ver secção 4.2).

### 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 Augmentin ou qualquer dos seus componentes.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.2 Incompatibilidades**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.3 Prazo de validade**

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

**6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

[A ser completado nacionalmente]

**6.6 Precauções especiais de eliminação**

[A ser completado nacionalmente]

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Name and address}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

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

[A ser completado nacionalmente]

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

{DD mês AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

<[A ser completado nacionalmente]>

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 500 mg/100 mg pó para solução injectável ou perfusão  
Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 1000 mg/200 mg pó para solução injectável ou perfusão

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

500 mg/100 mg pó para solução injectável ou perfusão

Pó para solução injectável ou perfusão

[A ser completado nacionalmente]

1000 mg/200 mg pó para solução injectável ou perfusão

Pó para solução injectável ou perfusão.

[A ser completado nacionalmente]

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Augmentin está indicado no tratamento das seguintes infecções bacterianas em adultos e crianças (ver secções 4.4 e 5.1):

- Infecções graves do ouvido, nariz e garganta (tais como mastoidite, abscesso peritonsilar, epigloteite, e sinusite quando acompanhada por sinais e sintomas sistémicos graves)
- Exacerbação aguda da bronquite crónica (adequadamente diagnosticada)
- Pneumonia adquirida na comunidade
- Cistite
- Pielonefrite
- Infecções da pele e dos tecidos moles, em particular celulite, mordidas de animal, abscesso dentário grave com celulite disseminada
- Infecções do osso e da articulação, em particular osteomielite
- Infecções intra-abdominais
- Infecções genitais femininas

Profilaxia contra infecções associadas a principais procedimentos cirúrgicos em adultos, tais como:

- Tracto gastrointestinal
- Cavidade pélvica
- Cabeça e pescoço
- Cirurgia ao tracto biliar

As guidelines oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

### 4.2 Posologia e modo de administração

As doses estão 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 local da infecção
- A idade, peso e função renal do doente, conforme descrito abaixo

O uso de apresentações alternativas de Augmentin (por exemplo, formulações com teores mais elevados de amoxicilina e/ou rácios amoxicilina/ácido clavulânico diferentes) deverá ser tido em consideração conforme necessário (ver secção 4.4 e 5.1)

Este Augmentin pó para solução injectável ou perfusão proporciona uma dose total diária de 3000 mg de amoxicilina e 600 mg de ácido clavulânico, quando administrada como recomendado a seguir. Se se considerar que é necessária uma maior dose diária de amoxicilina, recomenda-se que uma outra preparação de Augmentin seja seleccionada, de modo a evitar a administração desnecessária de doses elevadas de ácido clavulânico.

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 terapia prolongada).

As guidelines oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

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

Para o tratamento de infecções indicadas na secção 4.1: 1000 mg/200 mg cada 8 horas

Profílatia cirúrgica	<p>Para procedimentos com duração inferior a 1 hora, a dose recomendada de Augmentin é 1000 mg/200 mg a 2000 mg/200mg administrada na indução da anestesia (doses de 2000mg/200mg podem ser alcançadas usando uma formulação alternativa de Augmentin).</p> <p>Para procedimentos com duração superior a 1 hora, a dose recomendada de Augmentin é 1000 mg/200 mg a 2000mg/200mg, administrada na indução da anestesia, com um máximo de 3 doses de 1000 mg/200 mg, em 24 horas.</p> <p>Sinais evidentes de infecção durante a operação, requerem tratamento intravenoso ou oral normal, no pós-operatório.</p>
----------------------	---

#### Crianças < 40 kg

Doses recomendadas:

- Crianças com idade  $\geq 3$  meses: 25 mg/5 mg por kg a cada 8 horas
- Crianças com idade < 3 meses e peso < 4 kg: 25 mg/5 mg por kg a cada 12 horas.

### Idosos

Não é necessário nenhum ajuste de dose.

### Insuficiência renal

Ajustes de dose são baseados no nível máximo de amoxicilina recomendado.

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

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

CrCl: 10-30 ml/min	Dose inicial de 1000 mg/200 mg seguido de 500 mg/100 mg 2 vezes por dia
CrCl < 10 ml /min	Dose inicial de 1000 mg/200 mg seguido de 500 mg/100 mg a cada 24 horas
Hemodiálise	Dose inicial de 1000 mg/200 mg seguido de 500 mg/100 mg a cada 24 horas, com dose suplementar de 500 mg/100 mg no final da diálise (dado o decréscimo da concentração sérica da amoxicilina e do ácido clavulânico)

### Children < 40 kg

CrCl: 10 to 30 ml/min	25 mg/5 mg por kg a cada 12 horas
CrCl < 10 ml /min	25 mg/5 mg por kg a cada 24 horas
Haemodialysis	25 mg/5 mg por kg a cada 24 horas, com dose suplementar de 12,5 mg/2,5 mg por kg no final da diálise (dado o decréscimo da concentração sérica da amoxicilina e do ácido clavulânico)

### Insuficiência hepática

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

### Via de administração

Augmentin 500 mg/100 mg pó para solução injectável ou perfusão é para administração intravenosa.  
Augmentin 1000 mg/200 mg pó para solução injectável ou perfusão é para administração intravenosa.

Augmentin pode ser administrado quer por injeção intravenosa lenta, durante 3 a 4 minutos directamente na veia ou através de um tubo de gotejamento ou por perfusão durante 30 a 40 minutos. Augmentin não é adequado para administração intramuscular.

*Crianças com idade < 3 meses*, Augmentin deve ser administrado apenas por perfusão.

O tratamento com Augmentin pode ser iniciado com uma preparação intravenosa e concluído com a preparação oral adequada que seja apropriada para o doente.

## **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 amoxicilina/ácido clavulânico deve investigar-se cuidadosamente a possibilidade de existir história prévia de reacções de hipersensibilidade às penicilinas, cefalosporinas ou outros beta-lactâmicos (ver secção 4.3 e 4.8).

Foram referidas reacções graves de hipersensibilidade (reacções anafilácticas) 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/ácido clavulânico deve ser descontinuada e instituída terapêutica apropriada.

No caso de ser provado que a infecção se deve a organismos susceptíveis a amoxicilina deve ser considerada a substituição da amoxicilina/ácido clavulânico para amoxicilina de acordo com as guidelines oficiais.

Esta apresentação de Augmentin 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. Como não está disponível informação para T>MIC e a informação sobre apresentações orais comparáveis está no limite, esta apresentação (sem amoxicilina adicional) poderá não ser apropriada 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).

Augmentin 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 Augmentin 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 Augmentin 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, 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, Augmentin 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 secção 4.5 e 4.8).

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 á 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 Augmentin 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.

#### Augmentin 500 mg/100 mg pó para solução injectável ou perfusão

Este medicamento contém 31,4 mg (1,4 mmol) de sódio por frasco. Este facto deverá ser considerado em doentes com dieta restrita em sódio.

#### Augmentin 500 mg/100 mg pó para solução injectável ou perfusão

Este medicamento contém 19,6 mg (0,5 mmol) de potássio por frasco. Este facto deverá ser considerado em doentes com função renal reduzida ou doentes com dieta restrita em potássio.

#### Augmentin 1000 mg/200 mg pó para solução injectável ou perfusão

Este medicamento contém 62,9 mg (2,7 mmol) de sódio por frasco. Este facto deverá ser considerado em doentes com dieta restrita em sódio.

#### Augmentin 1000 mg/200 mg pó para solução injectável ou perfusão

Este medicamento contém 39,3 mg (1,0 mmol) de potássio por frasco. Este facto deverá ser considerado em doentes com função renal reduzida ou doentes com dieta restrita em potássio.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Anticoagulantes orais

Anticoagulantes orais e antibióticos da família da penicilina têm sido amplamente utilizados na prática clínica sem notificações de interação. Contudo, na literatura existem casos de aumento do rácio internacional normalizado em doentes a tomar acenocoumarol ou varfarina aos quais foi prescrita uma terapêutica de amoxicilina. Se a administração concomitante for necessária, o tempo de protrombina ou 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 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 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 Augmentin, 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 Augmentin durante a gravidez, a não ser que o médico considere fundamental a sua prescrição.

### Lactação

Ambas as substâncias são excretadas no leite materno (nada se sabe sobre os efeitos do ácido clavulânico em crianças amamentadas). Consequentemente, na eventualidade de ocorrer diarreia e infecções 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 Augmentin, organizados segundo o sistema de classificação de órgãos MedDRA estão listadas abaixo.

Foi utilizada a seguinte convenção para a classificação de frequências: Muito frequentes >1/10, frequentes >1/100 e <1/10, pouco frequentes >1/1 000 e <1/100, raros >1/10 000 e <1/1 000, muito raros <1/10 000. desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

<u>Infecções e infestações:</u>	
Candidíase mucocutânea	Frequentes
Proliferação de organismos não susceptíveis	Desconhecido
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>	
Leucopenia reversível (incluindo neutropenia)	Raros
trombocitopenia	Raros
agranulocitose reversível	Desconhecido
anemia hemolítica	Desconhecido
prolongamento do tempo de hemorragia e do tempo de protrombina <sup>1</sup>	Desconhecido
<u>Doenças do sistema imunitário<sup>10</sup></u>	
edema angioneurótico	Desconhecido
anafilaxia	Desconhecido
síndrome semelhante à doença do soro	Desconhecido
vasculite por hipersensibilidade	Desconhecido
<u>Doenças do sistema nervoso:</u>	
tonturas	Pouco frequentes
cefaleias	Pouco frequentes
hiperactividade reversível	Desconhecido
convulsões <sup>2</sup>	
<u>Vasculopatias</u>	
Tromboflebite <sup>3</sup>	Raros
<u>Doenças gastrintestinais:</u>	
diarreia	Frequentes
náusea	Pouco frequentes
vómito	Pouco frequentes
indigestão	Pouco frequentes
colite associada ao antibiótico <sup>4</sup>	Desconhecido
<u>Afecções hepatobiliares</u>	
aumento dos valores AST e/ou AST <sup>5</sup>	Pouco frequentes
hepatite <sup>6</sup>	Desconhecido
icterícia colestática <sup>6</sup>	Desconhecido
<u>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:<sup>7</sup></u>	
erupção cutânea	Pouco frequentes
prurido	Pouco frequentes
urticária	Pouco frequentes
eritema multiforme	Raros
síndrome de Stevens-Johnson	Desconhecido
necrólise epidérmica tóxica	Desconhecido
dermatite exfoliativa e bulhosa	Desconhecido
pustulose exantematosa aguda generalizada (PEAG) <sup>9</sup>	Desconhecido
<u>Doenças renais e urinárias:</u>	
nefrite intersticial	Desconhecido
crystalúria <sup>8</sup>	Desconhecido

<sup>1</sup> Ver secção 4.4

<sup>2</sup> Ver secção 4.4

<sup>3</sup> No local da injeção

<sup>4</sup> Incluindo colite pseudomembranosa e colite hemorrágica (ver secção 4.4)

<sup>5</sup> Foi notificado um aumento moderado da AST e/ou da ALT em doentes a serem tratados com antibióticos da classe dos beta-lactâmicos, mas o significado desta descoberta é desconhecido.

<sup>6</sup> Estes eventos foram notificados com outras penicilinas e cefalosporinas(ver secção 4.4).

<sup>7</sup> Se ocorrer alguma reacção de hipersensibilidade dérmica, o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.4).

<sup>8</sup> Ver secção 4.9

<sup>9</sup> Ver secção 4.4

<sup>10</sup> Ver secção 4.3 e 4.4

## 4.9 Sobredosagem

### Sintomas e sinais de sobredosagem

Podem ocorrer sintomas gastrointestinais e perturbações dos fluídos 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.

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 produzidas por estirpes 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, prevenindo desta forma a inativação da amoxicilina. O ácido clavulânico por si só não exerce nenhum efeito antibacteriano clinicamente significativo.

#### 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 dos antibióticos beta-lactâmicos.

#### Mecanismos de resistência

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

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

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

#### Concentrações Críticas (breakpoints)

As concentrações 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)		
	Susceptível	Intermédia	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤ 2	-	> 2
Staphylococci coagulase-negativos <sup>2</sup>	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
Anaeróbios Gram-negativo <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Anaeróbios Gram-positivos <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Breakpoints não relacionados com espécies <sup>1</sup>	≤ 2	4-8	> 8

<sup>1</sup> 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

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

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

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

<sup>5</sup> Os valores das concentrações críticas na tabela são baseados nas concentrações críticas da benzilpenicilina.

A prevalência das resistências poderá variar geograficamente e com o tempo para espécies específicas e a informação local é desejável, particularmente para tratamento de infecções graves. Conforme a

necessidade, o aconselhamento com peritos deverá ser obtido quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções é questionável.

<p><u>Espécies comumente susceptíveis</u></p> <p><u>Microrganismos aeróbios Gram-positivos</u>  <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> groupo</p> <p><u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u>  <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>  <i>Capnocytophaga</i> spp.  <i>Eikenella corrodens</i>  <i>Haemophilus influenzae</i><sup>2</sup>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Neisseria gonorrhoeae</i> §  <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Microrganismos anaeróbios</u>  <i>Bacteroides fragilis</i>  <i>Fusobacterium nucleatum</i>  <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><u>Espécies nas quais a resistência adquirida pode ser problemática</u></p> <p><u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u>  <i>Enterococcus faecium</i> \$</p> <p><u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Klebsiella oxytoca</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Proteus mirabilis</i>  <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><u>Organismos inerentemente resistentes</u></p> <p><u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u>  <i>Acinetobacter</i> sp.  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Enterobacter</i> sp.  <i>Legionella pneumophila</i>  <i>Morganella morganii</i>  <i>Providencia</i> spp.  <i>Pseudomonas</i> sp.  <i>Serratia</i> sp.  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Outros microrganismos</u>  <i>Chlamydia trachomatis</i>  <i>Chlamydophila pneumoniae</i>  <i>Chlamydophila psittaci</i>  <i>Coxiella burnetti</i></p>

*Mycoplasma pneumoniae*

§ Susceptibilidade intermédia natural na ausência de mecanismos de resistência adquiridos.

£ Todos os estafilococos resistentes à meticilina são resistentes à amoxicilina/ácido clavulânico.

§ Todas as estirpes com resistência à amoxicilina que não seja mediada por beta-lactamases são resistentes à amoxicilina/ácido clavulânico.

<sup>1</sup> Esta apresentação de amoxicilina/ácido clavulânico pode não ser adequada para tratamento de *S. Pneumoniae* que sejam resistentes à penicilina (ver secções 4.2 e 4.4).

<sup>2</sup> Estirpes com susceptibilidade diminuída foram notificados em alguns países europeus com uma frequência superior a 10%.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

No quadro seguinte apresentam-se os resultados de estudos farmacocinéticos em que Augmentin IV foi administrado aos grupos de voluntários saudáveis, quer na dose de 500 mg/100 mg ou 1000 mg/200 mg administrado por injeção intravenosa em bólus.

PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS MÉDIOS					
<i>Injeção intravenosa em bólus</i>					
Dose administrada	Amoxicilina				
	Dose	Pico médio da concentração sérica (µg/ml)	T 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Recuperação urinária (%; 0 to 6 h)
AMX/AC 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/ AC 1000 mg/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
Ácido clavulânico					
AMX/ AC 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/ AC 1000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX – amoxicilina, AC – ácido clavulânico					

### Distribuição

Cerca de 25% de ácido clavulânico e 18% de amoxicilina da quantidade sérica total de cada um dos compostos circula ligado às proteínas. O volume aparente de distribuição ronda os 0.3-0.4 l/kg para amoxicilina e os 0.2 l/kg para o ácido clavulânico.

Após administração intravenosa, podem ser detectadas amoxicilina e ácido clavulânico na vesícula, tecido abdominal, pele, tecidos adiposo e muscular; os fluidos com níveis terapêuticos incluem os fluidos peritoneal e sinovial, biliar e pú. 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 clavulato (ver secção 4.6).

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.

### 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 uma dose única de 500/100 mg ou de 1000/200 mg por injeção intravenosa em bólus. 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.

### 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.

### 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.

### **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 Augmentin ou qualquer dos seus componentes.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.2 Incompatibilidades**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.3 Prazo de validade**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.4 Precauções especiais de utilização**

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais.

Todo o produto não utilizado ou material descartado deve ser eliminado de acordo com os regulamentos locais.

#### Preparação de solução injectáveis intravenosas

##### **500 mg/100 mg pó para solução injectável ou perfusão**

Água para preparações injectáveis é normalmente o solvente. Augmentin 500/100 mg deve ser dissolvido em 10 ml do solvente. Isto produz aproximadamente 10,5 ml de solução administrar em dose única. Uma coloração rosa transitória pode desenvolver-se ou não durante a reconstituição. Soluções reconstituídas normalmente são incolores ou têm uma cor pálida.

Augmentin deve ser administrado nos 20 minutos seguintes à reconstituição.

##### **1000 mg/200 mg pó para solução injectável ou perfusão**

Água para preparações injectáveis é normalmente o solvente. Augmentin 1000 mg/200 mg deve ser dissolvido em 20 ml do solvente.. Isto produz aproximadamente 20,9 ml de solução administrar em dose única. Uma coloração rosa transitória pode desenvolver-se ou não durante a reconstituição. Soluções reconstituídas normalmente são incolores ou têm uma cor pálida.

Augmentin deve ser administrado nos 20 minutos seguintes à reconstituição.

#### Preparação de soluções para perusão intravenosa

O frascos de Augmentin não são adequados para o uso em multi-dose.

#### 500 mg/100 mg pó para solução injectável ou perfusão

Augmentin deve ser reconstituído como descrito acima para as soluções injectáveis. Sem demora a solução reconstituída deve ser adicionada a 50 ml de fluido para perfusão utilizando um mini-saco ou uma bureta graduada.

#### 1000 mg/200 mg pó para solução injectável ou perfusão

Augmentin deve ser reconstituído como descrito acima para as soluções injectáveis. Sem demora a solução reconstituída deve ser adicionada a 50 ml de fluido para perfusão utilizando um mini-saco ou uma bureta graduada.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO DO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Name and address}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

### **8. NÚMEROS(S) DA AUTORIZAÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

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

{DD mês AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

### **10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

<[A ser completado nacionalmente]>

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 250 mg/ 25 mg pó para solução injectável ou perfusão

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 500 mg/50 mg pó para solução injectável ou perfusão

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 1000 mg/100 mg pó para solução injectável ou perfusão

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 2000 mg/200 mg pó para solução para perfusão

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

250 mg/ 25 mg pó para solução injectável ou perfusão

Pó para solução injectável ou perfusão

[A ser completado nacionalmente]

500 mg/50 mg, 1000 mg/100 mg pó para solução injectável ou perfusão

Pó para solução injectável ou perfusão

[A ser completado nacionalmente]

2000 mg/200 mg pó para solução para perfusão

Pó para solução para perfusão.

[A ser completado nacionalmente]

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Augmentin está indicado no tratamento das seguintes infecções bacterianas em adultos e crianças (ver secção 4.2, 4.4 e 5.1):

- Infecções graves do ouvido, nariz e gargante (tais como mastoidite, abscesso peritonsilar, epigloteite, e sinusite quando acompanhada por sinais e sintomas sistémicos graves)
- Exacerbação aguda da bronquite crónica (adequadamente diagnosticada)
- Pneumonia adquirida na comunidade
- Cistite
- Pielonefrite
- Infecções da pele e dos tecidos moles, em particular celulite, mordidas de animal, abscesso dentário grave com celulite disseminada
- Infecções do osso e da articulação, em particular osteomielite
- Infecções intra-abdominais
- Infecções genitais femininas

Profilaxia contra infecções associadas a principais procedimentos cirúrgicos em adultos, tais como:

- gastrointestinal
- pélvico
- cabeça e pescoço
- cirurgia ao tracto biliar

As guidelines oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

As doses estão 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 local da infecção
- A idade, peso e função renal do doente, conforme descrito abaixo

O uso de apresentações alternativas de Augmentin (por exemplo, formulações com teores mais elevados de amoxicilina e/ou rácios amoxicilina/ácido clavulânico diferentes) deverá ser tido em consideração conforme necessário (ver secção 5.1).

Este Augmentin pó para solução injectável ou perfusão proporciona uma dose total diária de 6000 mg de amoxicilina e 600 mg de ácido clavulânico, quando administrado como recomendado a seguir. Se se considerar que é necessária uma maior dose diária de amoxicilina, tal não deve ser atingido através de um aumento da dose de Augmentin de modo a evitar a administração desnecessária de doses elevadas de ácido clavulânico.

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 terapia prolongada).

As guidelines oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

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

Doses recomendadas para o tratamento de infecções como indicado na secção 4.1:

- 1000 mg/100 mg a cada 8-12 horas ou
- 2000 mg/200 mg a cada 12 horas

Em infecções muito graves, a dose pode ser aumentada até um máximo de 2000 mg/200 mg a cada 8 horas.

Profilaxia cirúrgica	Para procedimentos com duração inferior a 1 hora, a dose recomendada é 1000mg/100mg até 2000mg/200mg administrados na indução da anestesia
	Para procedimentos com duração superior a 1 hora, a dose recomendada é 1000mg/100mg até 2000mg/200mg administrados na indução da anestesia, com até 3 doses de 1000mg/100mg em 24 horas.
	Sinais evidentes de infecção durante a operação, requerem tratamento intravenoso ou oral normal, no pós-operatório.

### Crianças < 40 kg

Crianças com peso < 40 kg, a dose deve ser administrada de acordo com o peso corporal, principalmente para garantir que a dose de ácido clavulânico não seja excedida.

Doses recomendadas:

- *Crianças com idade ≥ 3 meses*: 50 mg/5 mg por kg a cada 8 horas
- *Crianças com idade < 3 meses ou peso < 4 kg*: 50 mg/5 mg por kg a cada 12 horas.

### Idosos

Não é necessário nenhum ajuste de dose.

### Insuficiência renal

Ajustes de dose são baseados no nível máximo de amoxicilina recomendado. Nenhum ajuste de dose é necessário em doentes com depuração de creatinina (ClCr) superior a 30ml/min.

**250 mg/25 mg; 500 mg/50 mg, 1000 mg/100 mg pó para solução injectável ou perfusão**

Em doentes com depuração de creatinina menor que 30ml/min, a utilização de apresentações de Augmentin com rácio 10:1 de amoxicilina/ácido clavulânico não é recomendada, uma vez que não é possível nenhum ajuste de dose. Para esses doentes recomenda-se a utilização de formulações de Augmentin com um rácio 5:1 de amoxicilina/ácido clavulânico.

**2000 mg/200 mg pó para solução para perfusão**

Augmentin 2000 mg/200 mg apenas deve ser administrado em doentes com depuração de creatinina menor que 30 ml/min para profilaxia cirúrgica quando administrado em apenas uma perfusão.

### Insuficiência hepática

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

### Via de administração

Augmentin é para administração intravenosa.

**250 mg/25 mg; 500 mg/50 mg, 1000 mg/100 mg pó para solução injectável ou perfusão**

Augmentin pode ser administrado quer por injeção intravenosa lenta, durante 3 a 4 minutos directamente na veia ou através de um tubo de gotejamento ou por perfusão durante 30 a 40 minutos. Augmentin não é adequado para administração intramuscular.

Crianças com idade inferior a 3 meses, Augmentin deve ser administrado apenas por perfusão.

O tratamento com Augmentin pode ser iniciado com uma preparação intravenosa e concluído com a preparação oral adequada que seja apropriada para o doente.

**2000 mg/200 mg pó para solução para perfusão**

Augmentin 2000 mg/200 mg deve ser administrado por perfusão intravenosa durante 30 a 40 minutos. Augmentin não é adequado para administração intramuscular..

## **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa, 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 amoxicilina/ácido clavulânico deve investigar-se cuidadosamente a possibilidade de existir história prévia de reacções de hipersensibilidade às penicilinas, cefalosporinas ou outros beta-lactâmicos (ver secção 4.3 e 4.8).

Foram referidas reacções graves de hipersensibilidade (reacções anafilácticas) 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/ácido clavulânico deve ser descontinuada e instituída terapêutica apropriada.

No caso de se provar que a infecção se deve a organismos susceptíveis a amoxicilina então deve ser considerada a troca de amoxicilina/ácido clavulânico para amoxicilina de acordo com as guidelines oficiais.

Esta apresentação de Augmentin poderá não ser adequada para uso quando existe um risco elevado de que os presumíveis patogêneos tenham resistência a agentes beta-lactâmicos não mediada por beta-lactamases susceptíveis de inibição pelo ácido clavulânico. Nas doses recomendadas de até 1000mg/100mg a cada 8 horas, esta apresentação poderá não ser adequada para o tratamento de *S. pneumoniae* resistente à penicilina. Para a cobertura deste patogêneo é necessária uma dose de pelo menos 2000mg/200mg a cada 12 horas.

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

Augmentin 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 Augmentin 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 Augmentin 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 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, Augmentin 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 secção 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, 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).

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 Augmentin pode provocar uma ligação de IgG e albumina pelos glóbulos vermelhos levando a um resultado falsamente positivo no teste de Coombs.

Há relatórios de resultados positivos ao teste Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA em doentes recebendo amoxicilina/ácido clavulânico, que foram posteriormente encontrados livres de infecção pelo *Aspergillus*. Foram reportadas reacções cruzadas com polissacáridos não-*Aspergillus* e polifuranose com o teste Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Assim, resultados positivos ao teste em doentes a receber amoxicilina/ácido clavulânico devem ser interpretados com precaução e confirmados por outros métodos de diagnóstico.

**250 mg/25 mg pó para solução injectável ou perfusão**

Este medicamento contém 15,7 mg (0,7 mmol) de sódio por frasco. Este facto deverá ser considerado em doentes com dieta restrita em sódio.

**250 mg/25 mg pó para solução injectável ou perfusão**

Este medicamento contém 4,9 mg (0,1 mmol) de potássio por frasco. Este facto deverá ser considerado em doentes com função renal reduzida ou doentes com dieta restrita em potássio.

**500 mg/50 mg pó para solução injectável ou perfusão**

Este medicamento contém 31,5 mg (1,4 mmol) de sódio por frasco ou ampola. Este facto deverá ser considerado em doentes com dieta restrita em sódio.

**500 mg/50 mg pó para solução injectável ou perfusão**

Este medicamento contém 9,8 mg (0,3 mmol) de potássio por frasco ou ampola. Este facto deverá ser considerado em doentes com função renal reduzida ou doentes com dieta restrita em potássio.

1000 mg/100 mg pó para solução injectável ou perfusão

Este medicamento contém 62,9 mg (2,7 mmol) de sódio por frasco ou ampola. Este facto deverá ser considerado em doentes com dieta restrita em sódio.

1000 mg/100 mg pó para solução injectável ou perfusão

Este medicamento contém 19,6 mg (0,5 mmol) de potássio por frasco ou ampola. Este facto deverá ser considerado em doentes com função renal reduzida ou doentes com dieta restrita em potássio.

2000 mg/200 mg pó para solução para perfusão

Este medicamento contém 125,9 mg (5,5 mmol) de sódio por frasco ou ampola. Este facto deverá ser considerado em doentes com dieta restrita em sódio.

2000 mg/200 mg pó para solução para perfusão

Este medicamento contém 39,3 mg (1,0 mmol) de potássio por frasco ou ampola. Este facto deverá ser considerado em doentes com função renal reduzida ou doentes com dieta restrita em potássio.

#### **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 acenocoumarol 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 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 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 Augmentin, 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 Augmentin durante a gravidez, a não ser que o médico considere fundamental a sua prescrição.

## Lactação

Ambas as substâncias são excretadas no leite materno (nada se sabe sobre os efeitos do ácido clavulânico em crianças amamentadas). Consequentemente, na eventualidade de ocorrer diarreia e infecções 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 Augmentin, organizados segundo o sistema de classificação de órgãos MedDRA estão listadas abaixo.

Foi utilizada a seguinte convenção para a classificação de frequências: Muito frequentes >1/10, frequentes >1/100 e <1/10, pouco frequentes >1/1 000 e <1/100, raros >1/10 000 e <1/1 000, muito raros <1/10 000. desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

<u>Infecções e infestações:</u>	
Candidíase mucocutânea	Frequentes
Proliferação de organismos não susceptíveis	Desconhecido
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>	
Leucopenia reversível (incluindo neutropenia)	Raros
trombocitopenia	Raros
agranulocitose reversível	Desconhecido
anemia hemolítica	Desconhecido
prolongamento do tempo de hemorragia e do tempo de protrombina <sup>1</sup>	Desconhecido
<u>Doenças do sistema imunitário<sup>10</sup></u>	
edema angioneurótico	Desconhecido
anafilaxia	Desconhecido
síndrome semelhante à doença do soro	Desconhecido
vasculite por hipersensibilidade	Desconhecido
<u>Doenças do sistema nervoso:</u>	
tonturas	Pouco frequentes
cefaleias	Pouco frequentes
hiperactividade reversível	Desconhecido
convulsões <sup>2</sup>	
<u>Vasculopatias</u>	
Tromboflebite <sup>3</sup>	Raros
<u>Doenças gastrointestinais:</u>	
diarreia	Frequentes
náusea	Pouco frequentes
vômito	Pouco frequentes
indigestão	Pouco frequentes

colite associada ao antibiótico <sup>4</sup>	Desconhecido
<u>Afecções hepatobiliares</u>	
aumento dos valores AST e/ou AST <sup>5</sup>	Pouco frequentes
hepatite <sup>6</sup>	Desconhecido
icterícia colestática <sup>6</sup>	Desconhecido
<u>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</u> <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 (PEAG) <sup>9</sup>	Desconhecido
<u>Doenças renais e urinárias:</u>	
nefrite intersticial	Desconhecido
cristalúria <sup>8</sup>	Desconhecido
<sup>1</sup> Ver secção 4.4 <sup>2</sup> Ver secção 4.4 <sup>3</sup> No local da injeção <sup>4</sup> Incluindo colite pseudomembranosa e colite hemorrágica (ver secção 4.4) <sup>5</sup> Foi notificado um aumento moderado da AST e/ou da ALT em doentes a serem tratados com antibióticos da classe dos beta-lactâmicos, mas o significado desta descoberta é desconhecido. <sup>6</sup> Estes eventos foram notificados com outras penicilinas e cefalosporinas(ver secção 4.4). <sup>7</sup> Se ocorrer alguma reacção de hipersensibilidade dérmica, o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.4). <sup>8</sup> Ver secção 4.9 <sup>9</sup> Ver secção 4.4 <sup>10</sup> Ver secção 4.3 e 4.4	

## 4.9 Sobredosagem

### Sintomas e sinais de sobredosagem

Podem ocorrer sintomas gastrointestinais e perturbações dos fluídos 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.

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 produzidas por estirpes 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, prevenindo desta forma a inactivação da amoxicilina. O ácido clavulânico por si só não exerce nenhum efeito antibacteriano clinicamente significativo.

#### 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 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 (µg/ml)		
	Susceptível	Intermédia	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤ 2	-	> 2
Staphylococci coagulase-negativos <sup>2</sup>	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8

<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
Anaeróbios Gram-negativos <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Anaeróbios Gram-positivos <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Breakpoints não relacionados com espécies <sup>1</sup>	≤ 2	4-8	> 8

<sup>1</sup> 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

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

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

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

<sup>5</sup> Os valores das concentrações críticas na tabela são baseados nas concentrações críticas da benzilpenicilina.

A prevalência das resistências poderá variar geograficamente e com o tempo para espécies específicas e a informação local 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.

<u>Espécies comumente susceptíveis</u>
<u>Microrganismos aeróbios Gram-positivos</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilino-susceptíveis) £
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> * e outros streptococci beta-hemolíticos
<i>Streptococcus viridans</i> groupo
<u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u>
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>
<i>Capnocytophaga</i> spp.
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> §
<i>Pasteurella multocida</i>
<u>Microrganismos anaeróbios</u>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<u>Espécies nas quais a resistência adquirida pode ser problemática</u>
<u>Microrganismos aeróbios Gram-positivos</u>
<i>Enterococcus faecium</i> \$
<u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>

<i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Organismos inerentemente resistentes</u>
<u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Outros microrganismos</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Susceptibilidade intermédia natural na ausência de mecanismos de resistência adquiridos. £ Todos os estafilococos resistentes à meticilina são resistentes à amoxicilina/ácido clavulânico. § Todas as estirpes com resistência à amoxicilina que não seja mediada por beta-lactamases são resistentes à amoxicilina/ácido clavulânico. <sup>1</sup> Esta apresentação de amoxicilina/ácido clavulânico pode não ser adequada para tratamento de <i>S. Pneumoniae</i> que sejam resistentes à penicilina (ver secções 4.2 e 4.4). <sup>2</sup> Estirpes com susceptibilidade diminuída foram notificados em alguns países europeus com uma frequência superior a 10%.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

No quadro seguinte apresentam-se os resultados de estudos farmacocinéticos em que Augmentin IV foi administrado aos grupos de voluntários saudáveis, na dose de 2000 mg/200 mg administrado por perfusão intravenosa durante 30 minutos.

PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS MÉDIOS					
<i>Injecção intravenosa em bólus</i>					
Dose administrada	Amoxicilina				
	Dose	Pico médio da concentração sérica (µg/ml)	T 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Recuperação urinária (%; 0 to 6 h)
	Amoxicilina				
AMX/AC 2000 mg/200 mg	2000 mg	108 ± 21	-	119 ± 10.6	74.7
	Ácido clavulânico				
AMX/AC 2000 mg/200 mg	200 mg	13.9 ± 2.8	-	18.2 ± 3.0	51.4

### Distribuição

Cerca de 25% de ácido clavulânico e 18% de amoxicilina da quantidade sérica total de cada um dos compostos circula ligado às proteínas. O volume aparente da 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, bÍlis e pús.

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).

### 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 uma dose única de 500/100 mg ou de 1000/200 mg por injeção intravenosa em bólus. 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.

### 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 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 Augmentin ou qualquer dos seus componentes.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.2 Incompatibilidades**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.3 Prazo de validade**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.4 Precauções especiais de utilização**

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais.

Todo o produto não utilizado ou material descartado deve ser eliminado de acordo com os regulamentos locais.

### Preparação de solução injectáveis intravenosas

**250 mg/25 mg pó para solução injectável ou perfusão**

Água para preparações injectáveis é normalmente o solvente. Augmentin 250 mg/25 mg deve ser dissolvido em 5 ml do solvente. Isto produz aproximadamente 5,2 ml de solução administrar em dose

única. Uma coloração rosa transitória pode desenvolver-se ou não durante a reconstituição. Soluções reconstituídas normalmente são incolores ou têm uma cor pálida.

Augmentin deve ser administrado nos 20 minutos seguintes à reconstituição.

500 mg/50 mg pó para solução injectável ou perfusão

Água para preparações injectáveis é normalmente o solvente. Augmentin 500 mg/50 mg deve ser dissolvido em 10 ml do solvente. Isto produz aproximadamente 10,5 ml de solução administrar em dose única. Uma coloração rosa transitória pode desenvolver-se ou não durante a reconstituição. Soluções reconstituídas normalmente são incolores ou têm uma cor pálida.

Augmentin deve ser administrado nos 20 minutos seguintes à reconstituição.

1000 mg/100 mg pó para solução injectável ou perfusão

Água para preparações injectáveis é normalmente o solvente. Augmentin 1000 mg/100 mg deve ser dissolvido em 20 ml do solvente.. Isto produz aproximadamente 20,9 ml de solução administrar em dose única. Uma coloração rosa transitória pode desenvolver-se ou não durante a reconstituição. Soluções reconstituídas normalmente são incolores ou têm uma cor pálida.

Augmentin deve ser administrado nos 20 minutos seguintes à reconstituição.

2000 mg/200 mg pó para solução para perfusão

Augmentin 2000 mg/200 mg não é adequado para injeção em bólus. A administração deve ser feita por perfusão intravenosa.

Preparação de soluções para perfusão intravenosa

250 mg/25 mg, 500 mg/50 mg, 1000 mg/100 mg pó para solução injectável ou perfusão

Augmentin deve ser reconstituído como descrito acima para as soluções injectáveis. Sem demora a solução reconstituída deve ser adicionada a 50 ml de fluido para perfusão utilizando um mini-saco ou uma bureta graduada.

2000 mg/200 mg pó para solução para perfusão

Augmentin 2000 mg/200 mg deve ser reconstituído em 20 ml de Água para preparações injectáveis (este é o volume mínimo). Uma coloração rosa transitória pode desenvolver-se ou não durante a reconstituição. Soluções reconstituídas normalmente são incolores ou têm uma cor pálida. Sem demora a solução reconstituída deve ser adicionada a 100 ml de fluido para perfusão utilizando um mini-saco ou uma bureta graduada.

O frascos de Augmentin não são adequados para o uso em multi-dose

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO DO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Name and address}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

## **8. NÚMEROS(S) DA AUTORIZAÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

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

{DD mês AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

<[A ser completado nacionalmente]>

## **ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 250mg/125mg comprimidos revestidos  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**“BLISTER” E BOLSA DISSECANTE**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 250mg/125mg comprimidos revestidos  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 250mg/125mg comprimidos revestidos  
[ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 250mg/125mg comprimidos dispersíveis  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**“BLISTERS”**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 250mg/125mg comprimidos dispersíveis  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 500mg/125mg comprimidos revestidos por película  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**“BLISTERS” E BOLSA DISSECANTE**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 500mg/125mg comprimidos dispersíveis  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 500mg/125mg comprimidos revestidos por película  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 500mg/125mg comprimidos dispersíveis  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**"BLISTERS"**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 500mg/125mg comprimidos dispersíveis  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 500mg/62,5mg comprimidos revestidos por película  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**"BLISTERS"**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 500mg/62,5mg comprimidos revestidos por película  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 875mg/125mg comprimidos revestidos por película  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**"BLISTERS" E BOLSA DISSECANTE**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 875mg/125mg comprimidos revestidos por película  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 875mg/125mg comprimidos revestidos por película  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 1000mg/62,5mg comprimidos liberação prolongada  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**"BLISTERS"**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 1000mg/62,5mg comprimidos liberação prolongada  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 125mg/31,25mg pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SAQUETAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 125mg/31,25mg pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 250mg/62, 5mg pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SAQUETAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 250mg/62,5mg pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 400mg/57mg pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SAQUETAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 400mg/57mg pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 500mg/125mg pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SAQUETAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 500mg/125mg pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 875mg/125mg pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SAQUETAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 875mg/125mg pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 250mg/31,25mg pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SAQUETAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 250mg/31,25mg pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 500mg/62,5mg pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SAQUETAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 500mg/62,5mg pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 1000mg/125mg pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SAQUETAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 1000mg/125mg pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 50mg/12,5mg/ml pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Agitar bem antes de usar

Verificar se o selo da tampa está intacto antes de utilizar  
Adicionar 18 ml de água  
Inverter e agitar bem

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 50mg/12,5mg/ml pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Agitar bem antes de usar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 100mg/12,5mg/ml pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Agitar bem antes de usar

Verificar se o selo da tampa está intacto antes de utilizar  
Adicionar 2 porções de água até à marca no rótulo do frasco  
Inverter e agitar bem

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 100mg/12,5mg/ml pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Agitar bem antes de usar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 125mg/62,5mg/5 ml pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Agitar bem antes de usar

Verificar se o selo da tampa está intacto antes de utilizar  
Adicionar 91 ml de água  
Inverter e agitar bem

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 125mg/62,5mg/5 ml pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Agitar bem antes de usar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 125mg/31,25mg/5ml pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Agitar bem antes de usar

Verificar se o selo da tampa está intacto antes de utilizar  
Adicionar 2 porções de água até à marca no rótulo do frasco (60ml)  
Adicionar 74ml de água (ou adicionar 2 porções de água até à marca no rótulo do frasco) (80ml)  
Adicionar 92ml de água (ou adicionar 2 porções de água até à marca no rótulo do frasco) (100ml)  
Inverter e agitar bem

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 125mg/31,25mg/5 ml pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Agitar bem antes de usar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 200mg/28,5mg/ml pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Agitar bem antes de usar

Verificar se o selo da tampa está intacto antes de utilizar  
Adicionar 64ml de água (ou adicionar 2 porções de água até à marca no rótulo do frasco)  
Inverter e agitar bem

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 200mg/28,5mg/ml pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Agitar bem antes de usar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 250mg/62,5mg/5ml pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Agitar bem antes de usar

Verificar se o selo da tampa está intacto antes de utilizar  
Adicionar 2 porções de água até à marca no rótulo do frasco (60ml)  
Adicionar 72ml de água (ou adicionar 2 porções de água até à marca no rótulo do frasco) (80ml)  
Adicionar 90ml de água (ou adicionar 2 porções de água até à marca no rótulo do frasco) (100ml)  
Inverter e agitar bem

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 250mg/62,5mg/5 ml pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Agitar bem antes de usar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CARTONAGEM**

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

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 400mg/57mg/5ml pó para suspensão oral (sabor a morango)

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Amoxicilina/ácido clavulânico

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Agitar bem antes de usar

Verificar se o selo da tampa está intacto antes de utilizar

Adicionar 2 porções de água até à marca no rótulo do frasco (20ml)

Adicionar 32ml de água (ou adicionar 2 porções de água até à marca no rótulo do frasco) (35ml)

Adicionar 64ml de água (ou adicionar 2 porções de água até à marca no rótulo do frasco) (70ml)

Adicionar 127ml de água (ou adicionar 2 porções de água até à marca no rótulo do frasco) (140ml)

Inverter e agitar bem

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

#### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 400mg/57mg/5 ml pó para suspensão oral (sabor a morango)

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Agitar bem antes de usar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CARTONAGEM**

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

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 400mg/57mg/5ml pó para suspensão oral (sabor tutti-frutti)

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Amoxicilina/ácido clavulânico

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Agitar bem antes de usar

Verificar se o selo da tampa está intacto antes de utilizar

Adicionar 62ml de água (ou adicionar 2 porções de água até à marca no rótulo do frasco) (70ml)

Adicionar 124ml de água (ou adicionar 2 porções de água até à marca no rótulo do frasco) (140ml)

Inverter e agitar bem

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

#### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 400mg/57mg/5 ml pó para suspensão oral (sabor tutti-frutti)

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Agitar bem antes de usar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 600mg/42,9mg/5 ml pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Agitar bem antes de usar

Verificar se o selo da tampa está intacto antes de utilizar  
Adicionar 50ml de água (ou adicionar 2 porções de água até à marca no rótulo do frasco) (50ml)  
Adicionar 70ml de água (ou adicionar 2 porções de água até à marca no rótulo do frasco) (75ml)  
Adicionar 90ml de água (ou adicionar 2 porções de água até à marca no rótulo do frasco) (100ml)  
Adicionar 135ml de água (ou adicionar 2 porções de água até à marca no rótulo do frasco) (150ml)  
Inverter e agitar bem

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 600mg/42,9mg/5 ml pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico  
IV

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Agitar bem antes de usar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 250mg/25mg pó para solução para injeção ou infusão  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico  
IV

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso intravenoso.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO VIAL**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 250mg/25mg pó para solução para injeção ou infusão  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico  
IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 500mg/50mg pó para solução para injeção ou infusão  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso intravenoso.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO VIAL OU FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 500mg/50mg pó para solução para injeção ou infusão  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico  
IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 500mg/100mg pó para solução para injeção ou infusão

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Amoxicilina/ácido clavulânico

IV

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso intravenoso.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO VIAL**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 500mg/100mg pó para solução para injeção ou infusão

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Amoxicilina/ácido clavulânico

IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 1000mg/100mg pó para solução para injeção ou infusão

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Amoxicilina/ácido clavulânico

IV

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso intravenoso.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 1000mg/100mg pó para solução para injeção ou infusão

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Amoxicilina/ácido clavulânico

IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 1000mg/200mg pó para solução para injeção ou infusão

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Amoxicilina/ácido clavulânico

IV

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso intravenoso.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO FRASCO OU VIAL**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 1000mg/200mg pó para solução para injeção ou infusão

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Amoxicilina/ácido clavulânico

IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 2000mg/200mg pó para solução para infusão  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico  
IV

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso intravenoso.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO FRASCO OU VIAL**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Augmentin e nomes associados - (ver Anexo I) 2000mg/200mg pó para solução para infusão  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Amoxicilina/ácido clavulânico  
IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg/125 mg comprimidos revestidos por película**

**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg/125 mg comprimidos revestidos por película**

**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 875 mg/125 mg comprimidos revestidos por película**

**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg/62.5 mg comprimidos revestidos por película**

[ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Amoxicilina/Ácido Clavulânico

### Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si (ou para a sua criança). Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

### Neste folheto:

1. O que é Augmentin e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Augmentin
3. Como utilizar Augmentin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Augmentin
6. Outras informações

### 1. O QUE É AUGMENTIN E PARA QUE É UTILIZADO

Augmentin é um antibiótico e actua matando as bactérias que causam infecção. Contém 2 medicamentos diferentes chamados amoxicilina e ácido clavulânico. A amoxicilina pertence a um grupo de medicamentos chamado “penicilinas” que pode, por vezes, ser impedido de actuar (tornado inactivo). O outro componente activo (ácido clavulânico) previne que isso aconteça.

Augmentin é usado em adultos e crianças para tratamento das seguintes infecções:

**250 mg/125 mg comprimidos revestidos por película**

- Sinusite
- Infecções do trato urinário
- Infecções da pele
- Infecções dentárias

**500 mg/125 mg, 875 mg/125 mg, 500 mg/62.5 mg comprimidos revestidos por película**

- Infecções do ouvido médio e sinusite
- Infecções do trato respiratório
- Infecções do trato urinário
- Infecções da pele e dos tecidos moles incluindo infecções dentárias
- Infecções do osso e das articulações

## 2. ANTES DE UTILIZAR AUGMENTIN

### **Não tome Augmentin:**

- se tem alergia (hipersensibilidade) à amoxicilina, ao ácido clavulânico, à penicilina ou a qualquer dos restantes componentes de Augmentin (ver secção 6).
- se alguma vez teve uma reacção alérgica grave (hipersensibilidade) a qualquer outro antibiótico. Isto pode incluir vermelhidão da pele ou inchaço da face ou pescoço.
- se alguma vez teve problemas de fígado ou icterícia (pele amarelada) quando tomou um antibiótico.

**Não Tome Augmentin se alguma das condições acima descritas lhe for aplicável.** Se não tem a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Augmentin.

### **Tome especial cuidado com Augmentin**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento se:

- tiver febre glandular;
- estiver a receber tratamento para problemas do fígado ou rins
- não mantiver um fluxo urinário regular

Se não tem a certeza de que alguma das condições acima descritas se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Augmentin.

Em alguns casos, o seu médico poderá investigar o tipo de bactéria que está a provocar a infecção. Dependendo dos resultados, poder-lhe-à ser dada uma formulação diferente de Augmentin ou um medicamento diferente.

### **Sinais a que deverá estar atento**

Augmentin pode piorar algumas doenças existentes ou provocar efeitos adversos graves. Estes incluem reacções alérgicas, convulsões e inflamação do intestino grosso. Deve estar atento aos seguintes sintomas enquanto estiver a tomar Augmentin, para reduzir o risco de qualquer problema. Ver “*Sinais a que deverá estar atento*” na **Secção 4**.

### **Análises sanguíneas ou à urina**

Se for fazer análises sanguíneas (tais como contagem dos glóbulos vermelhos ou testes à função hepática) ou análises à urina (quanto à glucose), por favor informe o médico ou enfermeiro que está a tomar Augmentin, uma vez que este medicamento pode afectar os resultados deste tipo de análises.

### **Ao tomar Augmentin com outros medicamentos**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Se estiver a tomar alopurinol (usado para tratar a gota) com Augmentin, será mais provável que tenha uma reacção alérgica cutânea.

Se estiver a tomar probenecida (usado para tratar a gota), o seu médico poderá decidir ajustar a sua dose de Augmentin.

Se medicamentos que ajudam a diluir o sangue (como a varfarina) forem tomados com Augmentin poderão ser necessárias análises sanguíneas adicionais.

Augmentin pode afectar o modo de acção do metotrexato (medicamento usado no tratamento do cancro ou doenças reumáticas).

### **Gravidez e aleitamento**

Se estiver grávida, pensa que pode estar grávida ou a amamentar, por favor informe o seu médico ou farmacêutico.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Augmentin pode causar efeitos secundários e os sintomas podem incapacitá-lo de conduzir.

Não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas, a menos que se sintam bem.

## **3. COMO UTILIZAR AUGMENTIN**

Utilizar Augmentin sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

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

250 mg/125 mg comprimidos revestidos por película

A dose habitual é:

- 1 comprimido três vezes por dia

500 mg/125 mg comprimidos revestidos por película

A dose habitual é:

- 1 comprimido três vezes por dia

875 mg/125 mg comprimidos revestidos por película

- Dose habitual – 1 comprimido duas vezes por dia
- Dose elevada – 1 comprimido três vezes por dia

500 mg/62.5 mg comprimidos revestidos por película

- Dose habitual – 2 comprimidos três vezes por dia
- Dose baixa – 2 comprimidos duas vezes por dia

### **Crianças $<$ 40 kg**

Crianças com idade igual ou inferior a 6 anos devem preferencialmente ser tratadas com Augmentin suspensão oral ou saquetas.

250 mg/125 mg comprimidos revestidos por película

Augmentin comprimidos não é normalmente recomendado, peça conselho ao seu médico ou farmacêutico.

500 mg/125 mg comprimidos revestidos por película

Peça conselho ao seu médico ou farmacêutico ao dar Augmentin comprimidos a uma criança que pesa menos de 40 kg.

875 mg/125 mg comprimidos revestidos por película

Peça conselho ao seu médico ou farmacêutico ao dar Augmentin comprimidos a uma criança que pesa menos de 40 kg.

500 mg/62.5 mg comprimidos revestidos por película

Peça conselho ao seu médico ou farmacêutico ao dar Augmentin comprimidos a uma criança que pesa menos de 40 kg.

### **Doentes com problemas de rins e fígado**

- Se tiver problemas de rins a dose poderá ter de ser alterada. O seu médico pode escolher um medicamento ou dose diferente.
- Se tiver problemas de fígado poderá necessitar de análises sanguíneas mais frequentes para verificar como está o fígado a funcionar.

### **Como tomar Augmentin**

- Engula os comprimidos inteiros com um copo de água no início da refeição ou um pouco antes.
- Espace as doses uniformemente durante o dia, pelo menos com intervalo de 4 horas. Não tome 2 doses em 1 hora.
- Não tome Augmentin durante mais de 2 semanas. Se não se sentir melhor deverá contactar o seu médico.

### **Se tomar mais Augmentin do que deveria**

Se tomar demasiado Augmentin, os sintomas poderão incluir irritação do estômago (enjôos, vômitos ou diarreia) ou convulsões. Fale com o seu médico assim que possível. Leve a embalagem ou frasco de Augmentin para mostrar ao médico.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Augmentin**

Se se tiver esquecido de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Não deve tomar a dose seguinte cedo demais, espere cerca de 4 horas antes de tomar essa dose.

### **Se parar de tomar Augmentin**

Continue a tomar Augmentin até ao final do tratamento, mesma que se sinta melhor. Necessita de todas as doses prescritas para combater a infecção. Se algumas bactérias sobreviverem, poderão provocar uma infecção novamente (recaída).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Augmentin pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

### **Os sinais a que deve estar atento incluem:**

#### **Reacções alérgicas:**

- Erupção cutânea;
- Inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite) que pode ter sinais visíveis como manchas elevadas vermelhas ou púrpuras na pele mas que podem afectar outras partes do corpo;
- Febre, dores articulares, glândulas inflamadas no pescoço, axila ou virilha;
- Inchaço, por vezes da face ou boca (angioedema), que provoca dificuldade em respirar;
- Desmaio

➤ **Contacte o seu médico imediatamente se tiver algum destes sintomas. Pare de tomar Augmentin.**

#### **Inflamação do intestino grosso**

Inflamação do intestino grosso, provocando diarreia líquida normalmente com sangue e muco, dores no estômago e/ou febre.

➤ **Contacte o seu médico tão cedo quanto possível para aconselhamento se tiver algum destes sintomas.**

#### **Efeitos secundários muito frequentes**

Podem afectar **mais de 1 em 10 pessoas:**

- diarreia (em adultos)

### **Efeitos secundários frequentes**

Podem afectar até **1 em 10 pessoas**:

- Candidíase (uma infecção causada por um fungo na vagina, boca ou pregas da pele)
- Enjôos (náuseas) especialmente com doses altas
  - Se ocorrer, tomar Augmentin antes da refeição
- Vômitos
- Diarreia (em crianças)

### **Efeitos secundários pouco frequentes**

Podem afectar até **1 em 100 pessoas**:

- Erupção cutânea, comichão
- Urticária
- Indigestão
- Tonturas
- Dor de cabeça

Efeitos secundários pouco frequentes que podem surgir em análises sanguíneas:

- Aumento de algumas substâncias (enzimas) produzidas pelo fígado.

### **Efeitos secundários raros**

Podem afectar até **1 em 1000 pessoas**:

- erupção cutânea que pode formar bolhas semelhantes a pequenos alvos (marca central escura cercada de uma área mais pálida com um anel escuro em redor da borda – eritema multiforme)
  - Se notar algum destes sintomas contacte um médico com urgência

Efeitos secundários raros que podem surgir em análises sanguíneas:

- Diminuição no número de células sanguíneas envolvidas na coagulação
- Diminuição no número de glóbulos brancos

### **Outros efeitos secundários**

Ocorreram outros efeitos secundários num número muito pequeno de pessoas mas a sua frequência exacta é desconhecida.

- Reacções alérgicas (ver acima)
- Inflamação do intestino grosso (ver acima)
- Reacções cutâneas graves:
  - erupção cutânea disseminada com bolhas e pele a descamar, particularmente ao redor da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (Síndrome de Stevens-Johnson), e uma outra forma mais grave que provoca descamamento extenso da pele (mais de 30% da superfície corporal – necrólise epidérmica tóxica)
  - erupção cutânea avermelhada e disseminada com pequenas bolhas com pus (dermatite esfoliativa bulhosa)
  - erupção vermelha e escamosa com altos subcutâneos e bolhas (pustulose exantematosa)
- **Contacte o médico imediatamente se tiver algum destes sintomas**

- Inflamação do fígado (hepatite)
- Icterícia, provocada pelo aumento da bilirrubina (substância produzida no fígado) no sangue que pode provocar o amarelecimento da pele e zona branca dos olhos
- Inflamação dos túbulos do rim
- Aumento do tempo de coagulação do sangue
- Hiperactividade
- Convulsões (em pessoas a tomar doses altas de Augmentin ou com problemas renais)
- Língua preta com aparência pilosa
- Dentes com manchas (em crianças), que normalmente desaparecem com a escovagem

Efeitos secundários que podem surgir em análises ao sangue ou à urina:

- diminuição acentuada do número de glóbulos brancos
- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica)
- cristais na urina

**Se tiver algum destes efeitos secundários**

- **informe o seu médico ou farmacêutico** se algum dos efeitos secundários se **agravar ou se tornar incomodativo**, ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto.

## **5. COMO CONSERVAR AUGMENTIN**

Conservar dentro da embalagem original para proteger da humidade.

Não utilize Augmentin se os comprimidos tiverem defeito ou estiverem danificados.

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Augmentin após o prazo de validade impresso na cartonagem, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## **6. OUTRAS INFORMAÇÕES**

### **Qual a composição de Augmentin**

[ A ser completado nacionalmente]

### **Qual o aspecto de Augmentin e conteúdo da embalagem**

[A ser completado nacionalmente]

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**Este medicamento está autorizado nos Estados Membros do EEA sob os seguintes nomes:**

**250 mg/125 mg comprimidos revestidos**

Bulgaria – Augmentin  
Czech Republic – Augmentin  
Denmark – Spektramox  
Hungary – Augmentin  
Ireland – Augmentin, Clavamel  
Malta – Augmentin  
Poland – Augmentin  
Slovak Republic – Augmentin  
Sweden – Spektramox  
United Kingdom – Augmentin

500 mg/125 mg comprimidos revestidos

Austria – Augmentin, Clavamox  
Belgium – Augmentin  
Bulgaria – Augmentin  
Cyprus – Augmentin, Noprilam  
Czech Republic – Augmentin  
Denmark – Spektramox  
Estonia – Augmentin  
Greece – Augmentin  
Hungary – Augmentin, Augmentin Duo  
Iceland – Augmentin  
Ireland – Augmentin Duo, Augmentin  
Latvia – Augmentin  
Lithuania – Augmentin  
Luxembourg – Augmentin  
Malta – Augmentin, Noprilam  
Netherlands – Augmentin, Amoxicilline/clavulaanzuur  
Poland – Augmentin  
Portugal – Augmentin, Clavamox, Noprilam, Penilan  
Romania – Augmentin  
Slovak Republic – Augmentin  
Slovenia – Augmentin  
Spain – Augmentine, Clavumox  
Sweden – Spektramox  
United Kingdom – Augmentin

875 mg/125 mg comprimidos revestidos

Austria – Augmentin, Clavamox  
Belgium - Augmentin  
Bulgaria - Augmentin  
Cyprus – Augmentin, Noprilam DT  
Czech Republic – Augmentin  
Denmark - Spektraforte  
Estonia - Augmentin  
Finland – Augmentin, Clavurion  
Germany – Augmentan  
Greece - Augmentin  
Hungary – Augmentin Duo  
Iceland - Augmentin  
Ireland – Augmentin  
Italy – Augmentin, Neoduplamox, Clavulin  
Latvia - Augmentin  
Lithuania – Augmentin  
Luxembourg - Augmentin  
Malta – Augmentin, Noprilam DT

Netherlands - Augmentin

Poland - Augmentin

Portugal – Augmentin Duo, Clavamox DT, Noprilam DT, Penilan DT

Romania – Augmentin

Slovak Republic – Augmentin

Slovenia - Augmentin

Spain – Augmentine, Clavumox

Sweden - Spektramox

United Kingdom – Augmentin

500 mg/62.5 mg comprimidos revestidos

France – Augmentin

**Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }**

[A ser completado nacionalmente]

### **Aviso/educação médica**

Os antibióticos são usados para o tratamento de infecções provocadas por bactérias. Não têm qualquer efeito contra infecções provocadas por vírus.

Por vezes uma infecção provocada por bactérias não responde ao tratamento com um antibiótico. Uma das razões mais comuns para tal deve-se ao facto da bactéria que provocou a infecção ser resistente ao antibiótico que está a ser tomado. Isto significa que as bactérias podem sobreviver e mesmo multiplicar-se apesar do antibiótico.

As bactérias podem tornar-se resistentes aos antibióticos por muitos motivos. Usar os antibióticos cuidadosamente pode ajudar a reduzir as hipóteses das bactérias se lhes tornarem resistentes.

Quando o seu médico prescreve um tratamento com um antibiótico, este destina-se apenas à sua doença actual. Prestar atenção aos conselhos seguintes irá ajudar a prevenir o surgimento de bactérias resistentes que impeçam o antibiótico de funcionar.

1. É muito importante que tome o antibiótico na dose certa, na altura certa e pelo número certo de dias. Leia as instruções na rotulagem e se não perceber algo peça ao seu médico ou farmacêutico para explicar.
2. Não deve tomar antibióticos excepto se lhe for prescrito especificamente para si e só deve usá-lo para tratar a infecção para a qual foi prescrito.
3. Não deve tomar antibióticos que tenham sido prescritos a outras pessoas mesmo que tenham tido uma infecção semelhante à sua.
4. Não deve dar antibióticos que lhe foram prescritos a outras pessoas.
5. Se sobrar antibiótico quando tiver terminado o tratamento que o médico lhe prescreveu, deve entregar o que restar numa farmácia para que seja destruído apropriadamente.

---

### **Instruções para reconstituição**

[A ser completado nacionalmente]

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### **Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 1000 mg/62.5 mg comprimidos de libertação prolongada**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Amoxicilina/Ácido clavulânico

#### **Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

#### **Neste folheto:**

1. O que é Augmentin e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Augmentin
3. Como utilizar Augmentin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Augmentin
6. Outras informações

### **1. O QUE É AUGMENTIN E PARA QUE É UTILIZADO**

Augmentin é um antibiótico e actua matando as bactérias que causam infecção. É utilizado para tratar infecções dos pulmões causadas por bactérias. Contém 2 medicamentos diferentes chamados amoxicilina e ácido clavulânico. A amoxicilina pertence a um grupo de medicamentos chamado “penicilinas” que pode, por vezes, ser impedido de actuar (tornado inactivo). O outro componente activo (ácido clavulânico) previne que isso aconteça.

Augmentin é usado em adultos e crianças com idade superior a 16 anos para tratamento das seguintes infecções:

- Infecções dos pulmões

### **2. ANTES DE TOMAR AUGMENTIN**

#### **Não tome Augmentin:**

- se tem alergia (hipersensibilidade) à amoxicilina, ao ácido clavulânico, à penicilina ou a qualquer dos restantes componentes de Augmentin (ver secção 6).
  - se alguma vez teve reacção alérgica grave (hipersensibilidade) a qualquer outro antibiótico. Isto pode incluir vermelhidão da pele ou inchaço da face ou pescoço.
  - se alguma vez teve problemas de fígado ou icterícia (pele amarelada) quando tomou um antibiótico.
- **Não tome Augmentin se alguma das condições acima descritas lhe for aplicável.** Se não tem a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Augmentin.

#### **Tome especial cuidado com Augmentin**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento se:

- tiver febre glandular;
- estiver a receber tratamento para problemas do fígado ou rins
- não mantiver um fluxo urinário regular

Se não tem a certeza de que alguma das condições acima descritas se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Augmentin.

Em alguns casos, o seu médico poderá investigar o tipo de bactéria que está a provocar a infecção. Dependendo dos resultados, poder-lhe-à ser dada uma formulação diferente de Augmentin ou um medicamento diferente.

### **Sinais a que deverá estar atento**

Augmentin pode piorar algumas doenças existentes ou provocar efeitos adversos graves. Estes incluem reacções alérgicas, convulsões e inflamação do intestino grosso. Deve estar atento aos seguintes sintomas enquanto estiver a tomar Augmentin, para reduzir o risco de qualquer problema. Ver “*Sinais a que deverá estar atento*” na **Secção 4**.

### **Análises sanguíneas ou à urina**

Se for fazer análises sanguíneas (para contagem dos glóbulos vermelhos ou testes à função hepática) ou análises à urina (para determinação da glucose), por favor informe o médico ou enfermeiro que está a tomar Augmentin, uma vez que este medicamento pode afectar os resultados deste tipo de análises.

### **Ao tomar Augmentin com outros medicamentos**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Se estiver a tomar alopurinol (usado para tratar gota) com Augmentin, será mais provável que tenha uma reacção alérgica cutânea.

Se estiver a tomar probenecida (usado para tratar gota), o seu médico poderá decidir ajustar a sua dose de Augmentin.

Se medicamentos que ajudam a diluir o sangue (como a varfarina) forem tomados com Augmentin poderão ser necessárias análises sanguíneas adicionais.

Augmentin pode afectar o modo de acção do metotrexato (medicamento usado no tratamento do cancro ou doenças reumáticas).

### **Gravidez e aleitamento**

Se estiver, ou pense estar grávida ou a amamentar, por favor informe o seu médico ou farmacêutico.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Augmentin pode causar efeitos secundários e os sintomas podem incapacitá-lo de conduzir. Não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas a menos que se sinta bem.

### **Informações importantes sobre alguns componentes de Augmentin**

Augmentin contém aproximadamente 2,5 mmol ou 58,6 mg de sódio por dose (dois comprimidos). Este facto deverá ser considerado em doentes com dieta restrita em sódio.

### 3. COMO TOMAR AUGMENTIN

Tomar Augmentin sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### **Adultos e adolescentes ≥ 16 anos**

A dose habitual é:

- 2 comprimidos duas vezes por dia, durante 7 a 10 dias.

#### **Crianças < 16 anos**

Augmentin comprimidos não é recomendado.

#### **Doentes com problemas de rins ou fígado**

- Se tiver problemas de rins a dose poderá ter de ser alterada. O seu médico poderá escolher uma outra dose ou um medicamento diferente.

- Se tiver problemas de fígado poderá necessitar de análises sanguíneas mais frequentes para verificar como está o fígado a funcionar.

#### **Como tomar Augmentin**

- Augmentin comprimidos têm uma ranhura para permitir a divisão do comprimido em duas metades. Isto permite uma mais fácil deglutição. As duas metades do comprimido devem ser tomadas ao mesmo tempo.
- Engula os comprimidos com um copo de água no início da refeição ou um pouco antes.
- Espace as doses uniformemente durante o dia, pelo menos com intervalo de 4 horas. Não tome 2 doses em 1 hora.
- Não tome Augmentin por mais de 10 dias. Se não se sentir melhor deverá contactar o seu médico.

#### **Se tomar mais Augmentin do que deveria**

Se tomar demasiado Augmentin, os sintomas poderão incluir irritação do estômago (enjôos, vômitos ou diarreia) ou convulsões. Fale com o seu médico assim que possível. Leve a embalagem do medicamento para mostrar ao médico.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Augmentin**

Se se tiver esquecido de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Não deve tomar a dose seguinte cedo demais, espere cerca de 4 horas antes de tomar essa dose.

#### **Se parar de tomar Augmentin**

Continue a tomar Augmentin até ao final do tratamento, mesma que se sinta melhor. Necessita de todas as doses prescritas para combater a infecção. Se algumas bactérias sobreviverem, poderão provocar uma infecção novamente (recaída)..

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### 4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Augmentin pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Os efeitos secundários descritos abaixo podem ocorrer com este medicamento.

#### **Os sinais a que deve estar atento incluem:**

##### **Reacções alérgicas:**

- Erupção cutânea;

- Inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite) que pode ter sinais visíveis como manchas elevadas vermelhas ou púrpuras na pele mas que podem afectar outras partes do corpo;
- Febre, dores articulares, glândulas inflamadas no pescoço, axila ou virilha;
- Inchaço, por vezes da face ou boca (angioedema), que provoca dificuldade em respirar;
- Desmaio

➤ **Contacte o seu médico imediatamente** se tiver algum destes sintomas. **Pare de tomar Augmentin.**

### **Inflamação do intestino grosso**

Inflamação do intestino grosso, provocando diarreia líquida normalmente com sangue e muco, dores no estômago e/ou febre.

➤ **Contacte o seu médico tão cedo quanto possível** para aconselhamento se tiver algum destes sintomas.

### **Efeitos secundários muito frequentes**

Podem afectar mais de 1 em 10 pessoas:

- diarreia (em adultos)

### **Efeitos secundários frequentes**

Podem afectar até 1 em 10 pessoas:

- Candidíase (uma infecção causada por um fungo na vagina, boca ou pregas da pele)
- Enjôos (náuseas) especialmente com doses altas
  - Se ocorrer, tomar Augmentin antes da refeição
- Vômitos
- Diarreia (em crianças)

### **Efeitos secundários pouco frequentes**

Podem afectar até 1 em 100 pessoas:

- Erupção cutânea, comichão
- Urticária
- Indigestão
- Tonturas
- Dor de cabeça

Efeitos secundários pouco frequentes que podem surgir em análises sanguíneas:

- Aumento de algumas substâncias (enzimas) produzidas pelo fígado.

### **Efeitos secundários raros**

Podem afectar até 1 em 1000 pessoas:

- erupção cutânea que pode formar bolhas semelhantes a pequenos alvos (marca central escura cercada de uma área mais pálida com um anel escuro em redor da borda – eritema multiforme)
  - Se notar algum destes sintomas contacte um médico com urgência

Efeitos secundários raros que podem surgir em análises sanguíneas:

- Diminuição no número de células sanguíneas envolvidas na coagulação
- Diminuição no número de glóbulos brancos

### **Outros efeitos secundários**

Ocorreram outros efeitos secundários num número muito pequeno de pessoas mas a sua frequência exacta é desconhecida.

- Reacções alérgicas (ver acima)
- Inflamação do intestino grosso (ver acima)
- Reacções cutâneas graves:

- alergia disseminada com bolhas e pele a descamar, particularmente ao redor da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (Síndrome de Stevens-Johnson), e uma outra forma mais grave que provoca descamamento extenso da pele (mais de 30% da superfície corporal – necrólise epidérmica tóxica)
- erupção cutânea avermelhada e disseminada com pequenas bolhas com pus (dermatite esfoliativa bulhosa)
- erupção vermelha e escamosa com altos subcutâneos e bolhas (pustulose exantematosa)

➤ **Contacte o médico imediatamente se tiver algum destes sintomas.**

- Inflamação do fígado (hepatite)
- Icterícia, provocada pelo aumento da bilirrubina (substância produzida no fígado) no sangue que pode provocar o amarelecimento da pele e zona branca dos olhos
- Inflamação dos túbulos do rim
- Aumento do tempo de coagulação do sangue
- Hiperactividade
- Convulsões (em pessoas a tomar doses altas de Augmentin ou com problemas renais)
- Língua preta com aparência pilosa
- Dentes com manchas (em crianças), que normalmente desaparecem ao escovar

Efeitos secundários que podem surgir em análises ao sangue ou urina:

- diminuição acentuada do número de glóbulos brancos
- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica)
- cristais na urina

**Se tiver algum destes efeitos secundários**

➤ **informe o seu médico ou farmacêutico** se algum se **agravar ou se tornar incomodativo**, ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto.

## 5. COMO CONSERVAR AUGMENTIN

[A ser completado nacionalmente]

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Augmentin após o prazo de validade impresso na cartonagem, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize Augmentin se os comprimidos tiverem defeito ou estiverem danificados.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

**Qual a composição de Augmentin**

[A ser completado nacionalmente]

**Qual o aspecto de Augmentin e conteúdo da embalagem**

[ A ser completado nacionalmente]

## **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

### **Este medicamento está autorizado nos Estados Membros do EEA sob os seguintes nomes:**

Belgium – Augmentin Retard  
Bulgaria – Augmentin SR  
Czech Republic – Augmentin SR  
France – Duamentin  
Greece – Augmentin SR  
Hungary – Augmentin Extra  
Latvia – Augmentin SR  
Luxembourg – Augmentin Retard  
Poland – Augmentin SR  
Romania – Augmentin SR  
Slovak Republic – Augmentin SR  
Slovenia – Augmentin SR  
Spain – Augmentine Plus

**Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }**

[A ser completado nacionalmente]

### **Aviso/educação médica**

Os antibióticos são usados para o tratamento de infecções provocadas por bactérias. Não têm qualquer efeito contra infecções provocadas por vírus.

Por vezes uma infecção provocada por bactérias não responde ao tratamento com um antibiótico. Uma das razões mais comuns para tal deve-se ao facto da bactéria que provocou a infecção ser resistente ao antibiótico que está a ser tomado. Isto significa que as bactérias podem sobreviver e mesmo multiplicar-se apesar do antibiótico.

As bactérias podem tornar-se resistentes aos antibióticos por muitos motivos. Usar os antibióticos cuidadosamente pode ajudar a reduzir as hipóteses das bactérias se tornarem resistentes a eles.

Quando o seu médico prescreve um tratamento com um antibiótico, este destina-se apenas a sua doença actual. Prestar atenção aos conselhos seguintes irá ajudar a prevenir o surgimento de bactérias resistentes que impeçam o antibiótico de funcionar.

1. É muito importante que tome o antibiótico na dose certa, na altura certa e pelo número certo de dias. Leia as instruções na rotulagem e se não perceber algo peça ao seu médico ou farmacêutico para explicar.
2. Não deve tomar antibióticos excepto se lhe for prescrito especificamente para si e só deve usá-lo para tratar a infecção para a qual foi prescrito.
3. Não deve tomar antibióticos que tenham sido prescritos a outras pessoas mesmo que tenham tido uma infecção semelhante à sua.
4. Não deve dar antibióticos que lhe foram prescritos a outras pessoas.
5. Se sobrar antibiótico quando tiver terminado o tratamento que o médico lhe prescreveu, deve entregar o que restar numa farmácia para que seja destruído apropriadamente.

---

### **Instruções para reconstituição**

[A ser completado nacionalmente]

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg/125 mg comprimidos dispersíveis**  
**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg/125 mg comprimidos dispersíveis**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Amoxicilina/Ácido Clavulânico

### **Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si (ou para a sua criança).. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

### **Neste folheto:**

1. O que é Augmentin e para que é utilizado
2. Antes de tomar Augmentin
3. Como tomar Augmentin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Augmentin
6. Outras informações

## **1. O QUE É AUGMENTIN E PARA QUE É UTILIZADO**

Augmentin é um antibiótico e actua matando as bactérias que causam infecção. Contém 2 medicamentos diferentes chamados amoxicilina e ácido clavulânico. A amoxicilina pertence a um grupo de medicamentos chamado “penicilinas” que pode, por vezes, ser impedido de actuar (tornado inactivo). O outro componente activo (ácido clavulânico) previne que isso aconteça.

Augmentin é usado em adultos e crianças para tratamento das seguintes infecções:

### **250 mg/125 mg comprimidos dispersíveis**

- Sinusite
- Infecções do trato urinário
- Infecções da pele
- Infecções dentárias

### **500 mg/125 mg comprimidos dispersíveis**

- Infecções do ouvido médio e sinusite
- Infecções do trato respiratório
- Infecções do trato urinário
- Infecções da pele e dos tecidos moles incluindo infecções dentárias
- Infecções do osso e das articulações

## **2. ANTES DE TOMAR AUGMENTIN**

### **Não tome Augmentin:**

- se tem alergia (hipersensibilidade) à amoxicilina, ao ácido clavulânico, à penicilina ou a qualquer dos restantes componentes de Augmentin (ver secção 6).
- se alguma vez teve reacção alérgica grave (hipersensibilidade) a qualquer outro antibiótico. Isto pode incluir vermelhidão da pele ou inchaço da face ou pescoço.
- se alguma vez teve problemas de fígado ou icterícia (pele amarelada) quando tomou um antibiótico.

Não tome Augmentin se alguma das condições acima descritas lhe for aplicável. Se não tem a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Augmentin.

### **Tome especial cuidado com Augmentin**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento se:

- tiver febre glandular;
- estiver a receber tratamento para problemas do fígado ou rins
- não mantiver um fluxo urinário regular

Se não tem a certeza de que alguma das condições acima descritas se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Augmentin.

Em alguns casos, o seu médico poderá investigar o tipo de bactéria que está a provocar a infecção. Dependendo dos resultados, poder-lhe-à ser dada uma formulação diferente de Augmentin ou um medicamento diferente.

### **Sinais a que deverá estar atento**

Augmentin pode piorar algumas doenças existentes ou provocar efeitos adversos graves. Estes incluem reacções alérgicas, convulsões e inflamação do intestino grosso. Deve estar atento aos seguintes sintomas enquanto estiver a tomar Augmentin, para reduzir o risco de qualquer problema. Ver “*Sinais a que deverá estar atento*” na **Secção 4**.

### **Análises sanguíneas ou à urina**

Se for fazer análises sanguíneas (para contagem dos glóbulos vermelhos ou verificar a função hepática) ou análises à urina (para determinação da glucose), por favor informe o médico ou enfermeiro que está a tomar Augmentin, uma vez que este medicamento pode afectar os resultados deste tipo de análises.

### **Ao tomar Augmentin com outros medicamentos**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Se estiver a tomar alopurinol (usado para tratar gota) com Augmentin, será mais provável que tenha uma reacção alérgica cutânea.

Se estiver a tomar probenecida (usado para tratar gota), o seu médico poderá decidir ajustar a sua dose de Augmentin.

Se medicamentos que ajudam a diluir o sangue (como a varfarina) forem tomados com Augmentin poderão ser necessários análises sanguíneas adicionais.

Augmentin pode afectar o modo de acção do metotrexato (medicamento usado no tratamento do cancro ou doenças reumáticas).

### **Gravidez e aleitamento**

Se estiver, ou pense estar grávida ou a amamentar, por favor informe o seu médico ou farmacêutico.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Augmentin pode causar efeitos secundários e os sintomas podem incapacitá-lo de conduzir. Não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas, a menos que se sinta bem.

### **3. COMO TOMAR AUGMENTIN**

Tomar Augmentin sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

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

A dose habitual é:

250 mg/125 mg comprimidos dispersíveis

- 1 comprimido, três vezes por dia

500 mg/125 mg comprimidos dispersíveis

- 1 comprimido, três vezes por dia

#### **Crianças $\leq$ 40kg**

Augmentin comprimidos dispersíveis não é recomendado para crianças com menos de 40 kg. Peça conselho ao seu médico ou farmacêutico.

#### **Doentes com problemas de rins ou fígado**

- Se tiver problemas de rins a dose poderá ter de ser alterada. O seu médico poderá escolher uma outra dose ou um medicamento diferente.

- Se tiver problemas de fígado poderá necessitar de análises sanguíneas mais frequentes para verificar como está o fígado a funcionar.

#### **Como tomar Augmentin**

- Imediatamente antes de tomar Augmentin, mexa o comprimido num copo de água para que disperse.
- Tome a suspensão no início da refeição ou um pouco antes
- Espace as doses uniformemente durante o dia, pelo menos com intervalo de 4 horas. Não tome 2 doses em 1 hora.
- Não tome Augmentin por mais de 2 semanas. Se não se sentir melhor deverá contactar o seu médico.

#### **Se tomar mais Augmentin do que deveria**

Se tomar demasiado Augmentin, os sintomas poderão incluir irritação do estômago (enjôos, vômitos ou diarreia) ou convulsões. Fale com o seu médico assim que possível. Leve a embalagem do medicamento para mostrar ao médico.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Augmentin**

Se se tiver esquecido de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Não deve tomar a dose seguinte cedo demais, espere cerca de 4 horas antes de tomar essa dose.

#### **Se parar de utilizar Augmentin**

Continue a tomar Augmentin até ao final do tratamento, mesmo que se sinta melhor. Necessita de todas as doses prescritas para combater a infecção. Se algumas bactérias sobreviverem, poderão provocar uma infecção novamente (recaída).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### 4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Augmentin pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Os efeitos secundários descritos abaixo podem ocorrer com este medicamento.

**Os sinais a que deve estar atento incluem:**

##### **Reacções alérgicas:**

- Erupção cutânea
  - Inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite) que pode ter sinais visíveis como manchas elevadas vermelhas ou púrpuras na pele mas que podem afectar outras partes do corpo
  - Febre, dores articulares, glândulas inflamadas no pescoço, axila ou virilha
  - Inchaço, por vezes da face ou boca (angioedema), que provoca dificuldade em respirar
  - Desmaio
- **Contacte o seu médico imediatamente** se tiver algum destes sintomas. **Pare de tomar Augmentin.**

##### **Inflamação do intestino grosso**

Inflamação do intestino grosso, provocando diarreia líquida normalmente com sangue e muco, dores no estômago e/ou febre.

- **Contacte o seu médico tão cedo quanto possível** para aconselhamento se tiver algum destes sintomas.

##### **Efeitos secundários muito frequentes**

Podem afectar mais de 1 em 10 pessoas:

- diarreia (em adultos)

##### **Efeitos secundários frequentes**

Podem afectar até 1 em 10 pessoas:

- Candidíase (uma infecção causada por um fungo na vagina, boca ou pregas da pele)
- Enjôos (náuseas) especialmente com doses altas
- Se ocorrer, tomar Augmentin antes da refeição
- Vômitos
- Diarreia (em crianças)

##### **Efeitos secundários pouco frequentes**

Podem afectar até 1 em 100 pessoas:

- Erupção cutânea, comichão
- Urticária
- Indigestão
- Tonturas
- Dor de cabeça

Efeitos secundários pouco frequentes que podem surgir em análises sanguíneas:

- Aumento de algumas substâncias (enzimas) produzidas pelo fígado.

##### **Efeitos secundários raros**

Podem afectar até 1 em 1000 pessoas:

- erupção cutânea que pode formar bolhas semelhantes a pequenos alvos (marca central escura cercada de uma área mais pálida com um anel escuro em redor da borda – eritema multiforme)
- Se notar algum destes sintomas contacte um médico com urgência

Efeitos secundários raros que podem surgir em análises sanguíneas:

- Diminuição no número de células sanguíneas envolvidas na coagulação

- Diminuição no número de glóbulos brancos

### **Outros efeitos secundários**

Ocorreram outros efeitos secundários num número muito pequeno de pessoas mas a sua frequência exacta é desconhecida.

- Reacções alérgicas (ver acima)
  - Inflamação do intestino grosso (ver acima)
  - Reações cutâneas graves:
    - erupção cutânea disseminada com bolhas e pele a descamar, particularmente ao redor da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (Síndrome Stevens-Johnson), e uma outra forma mais grave que provoca descamamento extenso da pele (mais de 30% da superfície corporal – necrólise epidérmica tóxica)
    - erupção cutânea avermelhada e disseminada com pequenas bolhas com pus (dermatite esfoliativa bulhosa)
    - erupção vermelha e escamosa com altos subcutâneos e bolhas (pustulose exantemática)
- **Contacte o seu médico imediatamente se tiver qualquer destes sintomas**

- Inflamação do fígado (hepatite)
- Icterícia, provocada pelo aumento da bilirrubina (substância produzida no fígado) no sangue que pode provocar o amarelecimento da pele e zona branca dos olhos
- Inflamação dos túbulos do rim
- Aumento do tempo de coagulação do sangue
- Hiperactividade
- Convulsões (em pessoas a tomar doses altas de Augmentin ou com problemas renais)
- Língua preta com aparência pilosa
- Dentes com manchas (em crianças), que normalmente desaparecem ao escovar

Efeitos secundários que podem surgir em análises ao sangue ou urina:

- diminuição acentuada do número de glóbulos brancos
- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica)
- cristais na urina

### **Se tiver algum destes efeitos secundários**

- **informe o seu médico ou farmacêutico** se algum se **agravar ou se tornar incomodativo**, ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto.

## **5. COMO CONSERVAR AUGMENTIN**

[A ser completado nacionalmente]

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Augmentin após o prazo de validade impresso na cartonagem, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize Augmentin se os comprimidos tiverem defeito ou estiverem danificados.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## **6. OUTRAS INFORMAÇÕES**

### **Qual a composição de Augmentin**

[A ser completado nacionalmente]

### **Qual o aspecto de Augmentin e conteúdo da embalagem**

[A ser completado nacionalmente]

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

### **Este medicamento está autorizado nos Estados Membros do EEA sob os seguintes nomes:**

250 mg/125 mg comprimidos dispersíveis

Ireland – Augmentin

United Kingdom – Augmentin

500 mg/125 mg comprimidos dispersíveis

Austria - Augmentin, Clavamox

Germany - Augmentan

Greece – Augmentin

**Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }**

[A ser completado nacionalmente]

### **Aviso/educação médica**

Os antibióticos são usados para o tratamento de infecções provocadas por bactérias. Não têm qualquer efeito contra infecções provocadas por vírus.

Por vezes uma infecção provocada por bactérias não responde ao tratamento com um antibiótico. Uma das razões mais comuns para tal deve-se ao facto da bactéria que provocou a infecção ser resistente ao antibiótico que está a ser tomado. Isto significa que as bactérias podem sobreviver e mesmo multiplicar-se apesar do antibiótico.

As bactérias podem tornar-se resistentes aos antibióticos por muitos motivos. Usar os antibióticos cuidadosamente pode ajudar a reduzir as hipóteses das bactérias se tornarem resistentes a eles.

Quando o seu médico prescreve um tratamento com um antibiótico, este destina-se apenas à sua doença actual. Prestar atenção aos conselhos seguintes irá ajudar a prevenir o surgimento de bactérias resistentes que impeçam o antibiótico de funcionar.

1. É muito importante que tome o antibiótico na dose certa, na altura certa e pelo número certo de dias. Leia as instruções na rotulagem e se não perceber algo peça ao seu médico ou farmacêutico para explicar.
2. Não deve tomar antibióticos excepto se lhe for prescrito especificamente para si e só deve usá-lo para tratar a infecção para a qual foi prescrito.
3. Não deve tomar antibióticos que tenham sido prescritos a outras pessoas mesmo que tenham tido uma infecção semelhante à sua.
4. Não deve dar antibióticos que lhe foram prescritos a outras pessoas.
5. Se sobrar antibiótico quando tiver terminado o tratamento que o médico lhe prescreveu, deve entregar o que restar numa farmácia para que seja destruído apropriadamente.

---

### **Instructions for reconstitution**

[A ser completado nacionalmente]

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg/125 mg pó para suspensão oral em saquetas**

**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 875 mg/125 mg pó para suspensão oral em saquetas**

**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 1000 mg/125 mg pó para suspensão oral em saquetas**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Amoxicilina/Ácido clavulânico

### **Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si (ou para a sua criança). Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

### **Neste folheto:**

1. O que é Augmentin e para que é utilizado
2. Antes de tomar Augmentin
3. Como tomar Augmentin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Augmentin
6. Outras informações

## **1. O QUE É AUGMENTIN E PARA QUE É UTILIZADO**

Augmentin é um antibiótico e actua matando as bactérias que causam infecção. Contém 2 medicamentos diferentes chamados amoxicilina e ácido clavulânico. A amoxicilina pertence a um grupo de medicamentos chamado “penicilinas” que pode, por vezes, ser impedido de actuar (tornado inactivo). O outro componente activo (ácido clavulânico) previne que isso aconteça.

Augmentin é usado em adultos e crianças para tratamento das seguintes infecções:

- Infecções do ouvido médio e sinusite
- Infecções do trato respiratório
- Infecções do trato urinário
- Infecções da pele e dos tecidos moles incluindo infecções dentárias
- Infecções do osso e das articulações

## **2. ANTES DE TOMAR AUGMENTIN**

### **Não tome Augmentin:**

- se tem alergia (hipersensibilidade) à amoxicilina, ao ácido clavulânico, à penicilina ou a qualquer dos restantes componentes de Augmentin (ver secção 6).
- se alguma vez teve uma reacção alérgica grave (hipersensibilidade) a qualquer outro antibiótico. Isto pode incluir vermelhidão da pele ou inchaço da face ou pescoço.
- se alguma vez teve problemas de fígado ou icterícia (pele amarelada) quando tomou um antibiótico.

**Não tome Augmentin se alguma das condições acima descritas lhe for aplicável.** Se não tem a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Augmentin.

### **Tome especial cuidado com Augmentin**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento se:

- tiver febre glandular;
- estiver a receber tratamento para problemas do fígado ou rins
- não mantiver um fluxo urinário regular

Se não tem a certeza de que alguma das condições acima descritas se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Augmentin.

Em alguns casos, o seu médico poderá investigar o tipo de bactéria que está a provocar a infecção. Dependendo dos resultados, poder-lhe-á ser dada uma formulação diferente de Augmentin ou um medicamento diferente.

### **Sinais a que deverá estar atento**

Augmentin pode piorar algumas doenças existentes ou provocar efeitos adversos graves. Estes incluem reacções alérgicas, convulsões e inflamação do intestino grosso. Deve estar atento aos seguintes sintomas enquanto estiver a tomar Augmentin, para reduzir o risco de qualquer problema. Ver “*Sinais a que deverá estar atento*” na **Secção 4**.

### **Análises sanguíneas ou à urina**

Se for fazer análises sanguíneas (para contagem dos glóbulos vermelhos ou verificar a função hepática) ou análises à urina (para determinação da glucose), por favor informe o médico ou enfermeiro que está a tomar Augmentin, uma vez que este medicamento pode afectar os resultados deste tipo de análises.

### **Ao tomar Augmentin com outros medicamentos**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Se estiver a tomar alopurinol (usado para tratar a gota) com Augmentin, será mais provável que tenha uma reacção alérgica.

Se estiver a tomar probenecida (usado para tratar a gota), o seu médico poderá decidir ajustar a sua dose de Augmentin.

Se medicamentos que ajudam a diluir o sangue (como a varfarina) forem tomados com Augmentin poderão ser necessários análises sanguíneas adicionais.

Augmentin pode afectar o modo de acção do metotrexato (medicamento usado no tratamento do cancro ou doenças reumáticas).

### **Gravidez e aleitamento**

Se estiver, ou pense estar grávida ou a amamentar, por favor informe o seu médico ou farmacêutico.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Augmentin pode causar efeitos secundários e os sintomas podem incapacitá-lo de conduzir. Não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas, a menos que se sinta bem.

### **Informações importantes sobre alguns componentes de Augmentin**

- Augmentin contém aspartamo (E951) que é uma fonte de fenilalanina. Estes medicamentos devem ser utilizados com precaução em doentes com fenilcetonúria.
- Augmentin contém maltodextrina (glucose). Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

### 3. COMO TOMAR AUGMENTIN

Tomar Augmentin sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### Adultos e crianças $\geq$ 40kg

500 mg/125 mg pó para suspensão oral em saquetas

A dose habitual é:

- 1 saqueta três vezes por dia

875 mg/125 mg pó para suspensão oral em saquetas

- Dose habitual – 1 saqueta duas vezes por dia
- Dose elevada – 1 saqueta três vezes por dia

1000 mg/125 mg pó para suspensão oral em saquetas

- Dose habitual – 1 saqueta três vezes por dia
- Dose baixa – 1 saqueta duas vezes por dia

#### Crianças $\leq$ 40kg

Augmentin 500 mg/125 mg saquetas, não é recomendado.

Augmentin 875 mg/125 mg saquetas, não é recomendado.

Augmentin 1000 mg/125 mg saquetas, não é recomendado.

#### Doentes com problemas de rins ou fígado

- Se tiver problemas de rins a dose poderá ter de ser alterada. O seu médico poderá escolher uma outra dose ou um medicamento diferente.

- Se tiver problemas de fígado poderá necessitar de análises sanguíneas mais frequentes para verificar como está o fígado a funcionar.

#### Como tomar Augmentin

- Imediatamente antes de tomar Augmentin, abra uma saqueta e misture o conteúdo em meio copo de água.
- Tome a suspensão no início da refeição ou um pouco antes
- Espace as doses uniformemente durante o dia, pelo menos com intervalo de 4 horas. Não tome 2 doses em 1 hora.
- Não tome Augmentin por mais de 2 semanas. Se não se sentir melhor deverá contactar o seu médico.

#### Se tomar mais Augmentin do que deveria

Se tomar demasiado Augmentin, os sintomas poderão incluir irritação do estômago (enjôos, vômitos ou diarreia) ou convulsões. Fale com o seu médico assim que possível. Leve a embalagem do medicamento para mostrar ao médico.

#### Caso se tenha esquecido de tomar Augmentin

Se se tiver esquecido de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Não deve tomar a dose seguinte cedo demais, espere cerca de 4 horas antes de tomar essa dose.

#### Se parar de tomar Augmentin

Continue a tomar Augmentin até ao final do tratamento, mesma que se sinta melhor. Necessita de todas as doses prescritas para combater a infecção. Se algumas bactérias sobreviverem, poderão provocar uma infecção novamente (recaída).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Augmentin pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Os efeitos secundários descritos abaixo podem ocorrer com este medicamento.

**Os sinais a que deve estar atento incluem:**

##### **Reacções alérgicas:**

- Erupção cutânea
  - Inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite) que pode ter sinais visíveis como manchas elevadas vermelhas ou púrpuras na pele mas que podem afectar outras partes do corpo
  - Febre, dores articulares, glândulas inflamadas no pescoço, axila ou virilha
  - Inchaço, por vezes da face ou boca (angioedema), que provoca dificuldade em respirar
  - Desmaio
- **Contacte o seu médico imediatamente** se tiver algum destes sintomas. **Pare de tomar Augmentin.**

##### **Inflamação do intestino grosso**

Inflamação do intestino grosso, provocando diarreia líquida normalmente com sangue e muco, dores no estômago e/ou febre.

- **Contacte o seu médico tão cedo quanto possível** para aconselhamento se tiver algum destes sintomas.

##### **Efeitos secundários muito frequentes**

Podem afectar **mais de 1 em 10 pessoas:**

- diarreia (em adultos)

##### **Efeitos secundários frequentes**

Podem afectar até **1 em 10 pessoas:**

- Candidíase (uma infecção causada por um fungo na vagina, boca ou pregas da pele)
- Enjões (náuseas) especialmente com doses altas
- Se ocorrer, tome Augmentin antes da refeição
- Vômitos
- Diarreia (em crianças)

##### **Efeitos secundários pouco frequentes**

Podem afectar até **1 em 100 pessoas:**

- Erupção cutânea, comichão
- Urticária
- Indigestão
- Tonturas
- Dor de cabeça

Efeitos secundários pouco frequentes que podem surgir em análises sanguíneas:

- Aumento de algumas substâncias (enzimas) produzidas pelo fígado.

### **Efeitos secundários raros**

Podem afectar até 1 em 1000 pessoas:

- erupção cutânea que pode formar bolhas semelhantes a pequenos alvos (marca central escura cercada de uma área mais pálida com um anel escuro em redor da borda – eritema multiforme)
  - Se notar algum destes sintomas contacte um médico com urgência

Efeitos secundários raros que podem surgir em análises sanguíneas:

- Diminuição no número de células sanguíneas envolvidas na coagulação
- Diminuição no número de glóbulos brancos

### **Outros efeitos secundários**

Ocorreram outros efeitos secundários num número muito pequeno de pessoas mas a sua frequência exacta é desconhecida.

- Reacções alérgicas (ver acima)
- Inflamação do intestino grosso (ver acima)
- Reacções cutâneas graves:
  - erupção cutânea disseminada com bolhas e pele a descamar, particularmente ao redor da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (Síndrome de Stevens-Johnson), e uma outra forma mais grave que provoca descamamento extenso da pele (mais de 30% da superfície corporal – necrólise epidérmica tóxica)
  - erupção cutânea avermelhada e disseminada com pequenas bolhas com pus (dermatite esfoliativa bulhosa)
  - erupção vermelha e escamosa com altos subcutâneos e bolhas (pustulose exantematosa)
- Contacte o seu médico imediatamente se tiver qualquer destes sintomas
- Inflamação do fígado (hepatite)
- Icterícia, provocada pelo aumento da bilirrubina (substância produzida no fígado) no sangue que pode provocar o amarelecimento da pele e zona branca dos olhos
- Inflamação dos túbulos do rim
- Aumento do tempo de coagulação do sangue
- Hiperactividade
- Convulsões (em pessoas a tomar doses altas de Augmentin ou com problemas renais)
- Língua preta com aparência pilosa
- Dentes com manchas (em crianças), que normalmente desaparecem ao escovar

Efeitos secundários que podem surgir em análises ao sangue ou urina:

- diminuição acentuada do número de glóbulos brancos
- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica)
- cristais na urina

### **Se tiver algum destes efeitos secundários**

- **informe o seu médico ou farmacêutico** se algum se **agravar** ou se **tornar incomodativo**, ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto.

## **5. COMO CONSERVAR AUGMENTIN**

[A ser completado nacionalmente]

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Augmentin após o prazo de validade impresso na cartonagem, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize Augmentin se as saquetas estiverem rasgadas ou danificadas.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## **6. OUTRAS INFORMAÇÕES**

### **Qual a composição de Augmentin**

[A ser completado nacionalmente]

### **Qual o aspecto de Augmentin e conteúdo da embalagem**

[A ser completado nacionalmente]

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

### **Este medicamento está autorizado nos Estados Membros do EEA sob os seguintes nomes:**

**500 mg/125 mg pó para suspensão oral em saquetas**

Belgium – Augmentin  
Luxembourg – Augmentin  
Spain – Augmentine, Clavumox

**875 mg/125 mg pó para suspensão oral em saquetas**

Italy – Augmentin, Neoduplamox, Clavulin  
Spain – Augmentine, Clavumox

**1000 mg/125 mg pó para suspensão oral em saquetas**

France – Augmentin

**Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }**

[A ser completado nacionalmente]

### **Aviso/educação médica**

Os antibióticos são usados para o tratamento de infecções provocadas por bactérias. Não têm qualquer efeito contra infecções provocadas por vírus.

Por vezes uma infecção provocada por bactérias não responde ao tratamento com um antibiótico. Uma das razões mais comuns para tal deve-se ao facto da bactéria que provocou a infecção ser resistente ao antibiótico que está a ser tomado. Isto significa que as bactérias podem sobreviver e mesmo multiplicar-se apesar do antibiótico.

As bactérias podem tornar-se resistentes aos antibióticos por muitos motivos. Usar os antibióticos cuidadosamente pode ajudar a reduzir as hipóteses das bactérias se tornarem resistentes a eles.

Quando o seu médico prescreve um tratamento com um antibiótico, este destina-se apenas a sua doença actual. Prestar atenção aos conselhos seguintes irá ajudar a prevenir o surgimento de bactérias resistentes que impeçam o antibiótico de funcionar.

1. É muito importante que tome o antibiótico na dose certa, na altura certa e pelo número certo de dias. Leia as instruções na rotulagem e se não perceber algo peça ao seu médico ou farmacêutico para explicar.
2. Não deve tomar antibióticos excepto se lhe for prescrito especificamente para si e só deve usá-lo para tratar a infecção para a qual foi prescrito.
3. Não deve tomar antibióticos que tenham sido prescritos a outras pessoas mesmo que tenham tido uma infecção semelhante à sua.
4. Não deve dar antibióticos que lhe foram prescritos a outras pessoas.
5. Se sobrar antibiótico quando tiver terminado o tratamento que o médico lhe prescreveu, deve entregar o que restar numa farmácia para que seja destruído apropriadamente.

---

### **Instructions for reconstitution**

[A ser completado nacionalmente]

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 125 mg/31.25 mg pó para suspensão oral em saquetas**

**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg/62.5 mg pó para suspensão oral em saquetas**

**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 400 mg/57 mg pó para suspensão oral em saquetas**

**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg/31.25 mg pó para suspensão oral em saquetas**

**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg/62.5 mg pó para suspensão oral em saquetas**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Amoxicilina/Ácido clavulânico

### **Leia atentamente este folheto antes de dar este medicamento à sua criança.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento é habitualmente prescrito a uma criança ou bebé. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

### **Neste folheto:**

1. O que é Augmentin e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Augmentin
3. Como utilizar Augmentin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Augmentin
6. Outras informações

## **1. O QUE É AUGMENTIN E PARA QUE É UTILIZADO**

Augmentin é um antibiótico e actua matando as bactérias que causam infecção. Contém 2 medicamentos diferentes chamados amoxicilina e ácido clavulânico. A amoxicilina pertence a um grupo de medicamentos chamado “penicilinas” que pode, por vezes, ser impedido de actuar (tornado inactivo). O outro componente activo (ácido clavulânico) previne que isso aconteça.

Augmentin é usado em crianças para tratamento das seguintes infecções:

- Infecções do ouvido médio e sinusite
- Infecções do trato respiratório
- Infecções do trato urinário
- Infecções da pele e dos tecidos moles incluindo infecções dentárias
- Infecções do osso e das articulações

## **2. ANTES DE UTILIZAR AUGMENTIN**

### **Não dê Augmentin à sua criança:**

- se ele/ela tem alergia (hipersensibilidade) à amoxicilina, ao ácido clavulânico ou a qualquer dos restantes componentes de Augmentin (ver secção 6).
- se ele/ela alguma vez teve uma reacção alérgica grave (hipersensibilidade) a qualquer outro antibiótico. Isto pode incluir vermelhidão da pele ou inchaço da face ou pescoço.

- se ele/ela alguma vez teve problemas de fígado ou icterícia (pele amarelada) quando tomou um antibiótico.
- **Não dê Augmentin à sua criança se alguma das condições acima descritas lhe for aplicável.** Se não tem a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de lhe dar Augmentin.

### **Tome especial cuidado com Augmentin**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de dar este medicamento à sua criança se:

- ele/ela tiver febre glandular;
- ele/ela estiver a receber tratamento para problemas do fígado ou rins
- ele/ela não mantiver um fluxo urinário regular

Se não tem a certeza de que alguma das condições acima descritas se aplica à sua criança, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de lhe dar Augmentin.

Em alguns casos, o seu médico poderá investigar o tipo de bactéria que está a provocar a infecção. Dependendo dos resultados, poderá ser-lhe dada uma formulação diferente de Augmentin ou um medicamento diferente.

### **Sinais a que deverá estar atento**

Augmentin pode piorar algumas doenças existentes ou provocar efeitos adversos graves. Estes incluem reacções alérgicas, convulsões e inflamação do intestino grosso. Deve estar atento aos seguintes sintomas enquanto a criança estiver a tomar Augmentin, para reduzir o risco de qualquer problema. Ver “*Sinais a que deverá estar atento*” na **Secção 4**.

### **Análises sanguíneas ou à urina**

Se a sua criança for fazer análises sanguíneas (para contagem dos glóbulos vermelhos ou verificar a função hepática) ou análises à urina (para determinação da glucose), por favor informe o médico ou enfermeiro que a criança está a tomar Augmentin, uma vez que este medicamento pode afectar os resultados deste tipo de análises.

### **Ao tomar Augmentin com outros medicamentos**

Informe o seu médico ou farmacêutico se a sua criança estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Se a criança estiver a tomar alopurinol (usado para tratar a gota) com Augmentin, será mais provável que tenha uma reacção alérgica.

Se a criança estiver a tomar probenecida (usado para tratar a gota), o seu médico poderá decidir ajustar a dose de Augmentin.

Se medicamentos que ajudam a diluir o sangue (como a varfarina) forem tomados com Augmentin poderão ser necessários análises sanguíneas adicionais.

Augmentin pode afectar o modo de acção do metotrexato (medicamento usado no tratamento do cancro ou doenças reumáticas).

### **Gravidez e aleitamento**

Se a criança que for tomar Augmentin estiver grávida ou a amamentar, por favor informe o seu médico ou farmacêutico.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Informações importantes sobre alguns componentes de Augmentin**

- Augmentin contém aspartame (E951) que é uma fonte de fenilalanina. Isto poderá ser prejudicial à criança nascida com “fenilcetonúria”.
- Augmentin contém maltodextrina (glucose). Se o seu médico lhe disse que a criança tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de lhe dar este medicamento.

### 3. COMO UTILIZAR AUGMENTIN

Utilizar Augmentin sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### **Adultos e crianças ≥ 40 kg**

- estas saquetas não são normalmente recomendadas para adultos e crianças com peso  $\geq 40\text{kg}$ . Peça conselho ao seu médico ou farmacêutico.

#### **Crianças < 40 kg**

Todas as doses foram calculadas tendo em consideração o peso da criança em kilogramas.

- O seu médico irá aconselhá-la(o) sobre quanto Augmentin deve dar ao seu bebé ou criança.

125 mg/31,25 mg e, 250 mg/62,5 mg pó para suspensão oral em saquetas

- Dose habitual – 20 mg/5 mg a 60 mg/15 mg por cada kilograma de peso corporal por dia, distribuídos por 3 doses.

400 mg/57 mg pó para suspensão oral em saquetas

- Dose habitual – 25 mg/3,6 mg a 45 mg/6,4 mg por cada kilograma de peso corporal por dia, distribuídos por 2 doses.
- Dose elevada – até 70 mg/10 mg por cada kilograma de peso corporal por dia, distribuídos por 2 doses.

250 mg/31,25 mg e 500 mg/62,5 mg pó para suspensão oral em saquetas

- Dose habitual – 40 mg/5 mg a 80 mg/10 mg por cada kilograma de peso corporal por dia, distribuídos por 3 doses.

#### **Doentes com problemas de rins ou fígado**

- Se a sua criança tiver problemas de rins a dose poderá ter de ser reduzida. O seu médico poderá escolher uma outra dose ou um medicamento diferente.

- Se a sua criança tiver problemas de fígado poderá necessitar de análises sanguíneas mais frequentes para verificar como está o fígado a funcionar.

#### **Como tomar Augmentin**

- Imediatamente antes da sua criança tomar Augmentin, abra uma saqueta e misture o conteúdo em meio copo de água.
- Dê à sua criança Augmentin no início da refeição ou um pouco antes
- Espace as doses uniformemente durante o dia, pelo menos com intervalo de 4 horas. Não dê 2 doses em 1 hora.
- Não dê Augmentin à sua criança por mais de 2 semanas. Se a criança não se sentir melhor deverá contactar o seu médico.

#### **Se utilizar mais Augmentin do que deveria**

Se der demasiado Augmentin à sua criança, os sintomas poderão incluir irritação do estômago (enjôos, vômitos ou diarreia) ou convulsões. Fale com o seu médico assim que possível. Leve a embalagem do medicamento para mostrar ao médico.

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar Augmentin**

Se se tiver esquecido de dar uma dose de Augmentin à sua criança, dê-lha assim que se lembrar. Depois, não lhe dê a dose seguinte cedo demais: espere cerca de 4 horas antes de lhe dar essa dose.

### **Se parar de utilizar Augmentin**

Continue a dar Augmentin à sua criança até ao final do tratamento, mesmo que ele/ela se sinta melhor. A sua criança necessita de todas as doses prescritas para combater a infecção. Se algumas bactérias sobreviverem, poderão provocar uma infecção novamente (recaída)..

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Augmentin pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Os efeitos secundários descritos abaixo podem ocorrer com este medicamento.

### **Os sinais a que deve estar atento incluem:**

#### **Reacções alérgicas:**

- Erupção cutânea
- Inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite) que pode ter sinais visíveis como manchas elevadas vermelhas ou púrpuras na pele mas que podem afectar outras partes do corpo
- Febre, dores articulares, glândulas inflamadas no pescoço, axila ou virilha
- Inchaço, por vezes da face ou boca (angioedema), que provoca dificuldade em respirar;
- Desmaio

➤ **Contacte o seu médico imediatamente** se a sua criança tiver algum destes sintomas. **Pare de lhe dar Augmentin.**

#### **Inflamação do intestino grosso**

Inflamação do intestino grosso, provocando diarreia líquida normalmente com sangue e muco, dores no estômago e/ou febre.

➤ **Contacte o seu médico tão cedo quanto possível** para aconselhamento se a sua criança tiver algum destes sintomas.

#### **Efeitos secundários muito frequentes**

Podem afectar mais de 1 em 10 pessoas:

- diarreia (em adultos)

#### **Efeitos secundários frequentes**

Podem afectar até 1 em 10 pessoas:

- Candidíase (uma infecção causada por um fungo na vagina, boca ou pregas da pele)
- Enjôos (náuseas) especialmente com doses altas
  - Se ocorrer, administrar Augmentin antes da refeição
- Vômitos
- Diarreia (em crianças)

#### **Efeitos secundários pouco frequentes**

Podem afectar até 1 em 100 pessoas:

- Erupção cutânea, comichão
- Urticária
- Indigestão
- Tonturas
- Dor de cabeça

Efeitos secundários pouco frequentes que podem surgir em análises sanguíneas:

- Aumento de algumas substâncias (enzimas) produzidas pelo fígado.

### **Efeitos secundários raros**

Podem afectar até 1 em 1000 pessoas:

- erupção cutânea que pode formar bolhas semelhantes a pequenos alvos (marca central escura cercada de uma área mais pálida com um anel escuro em redor da borda – eritema multiforme)

➤ Se notar algum destes sintomas contacte um médico com urgência

Efeitos secundários raros que podem surgir em análises sanguíneas:

- Diminuição no número de células sanguíneas envolvidas na coagulação  
- Diminuição no número de glóbulos brancos

### **Outros efeitos secundários**

Ocorreram outros efeitos secundários num número muito pequeno de pessoas mas a sua frequência exacta é desconhecida.

- Reacções alérgicas (ver acima)

- Inflamação do intestino grosso (ver acima)

- Reacções cutâneas graves:

- erupção cutânea disseminada com bolhas e pele a descamar, particularmente ao redor da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (Síndrome de Stevens-Johnson), e uma outra forma mais grave que provoca descamamento extenso da pele (mais de 30% da superfície corporal – necrólise epidérmica tóxica)

- erupção cutânea avermelhada e disseminada com pequenas bolhas com pus (dermatite esfoliativa bulhosa)

- erupção vermelha e escamosa com altos subcutâneos e bolhas (pustulose exantematosa)

➤ **Contacte o seu médico imediatamente se a sua criança tiver qualquer destes sintomas**

- Inflamação do fígado (hepatite)

- Icterícia, provocada pelo aumento da bilirrubina (substância produzida no fígado) no sangue que pode provocar o amarelecimento da pele e zona branca dos olhos da sua criança.

- Inflamação dos túbulos do rim

- Aumento do tempo de coagulação do sangue

- Hiperactividade

- Convulsões (em pessoas a tomar doses altas de Augmentin ou com problemas renais)

- Língua preta com aparência pilosa

- Dentes com manchas (em crianças), que normalmente desaparecem ao escovar

Efeitos secundários que podem surgir em análises ao sangue ou urina:

- diminuição acentuada do número de glóbulos brancos

- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica)

- cristais na urina

### **Se a sua criança tiver algum destes efeitos secundários**

➤ **informe o médico ou farmacêutico** se algum se **agravar** ou se **tornar incomodativo**, ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto.

## **5. COMO CONSERVAR AUGMENTIN**

[A ser completado nacionalmente]

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Augmentin após o prazo de validade impresso na cartonagem, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize Augmentin se as saquetas estiverem rasgadas ou danificadas.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## **6. OUTRAS INFORMAÇÕES**

### **Qual a composição de Augmentin**

[A ser completado nacionalmente]

### **Qual o aspecto de Augmentin e conteúdo da embalagem**

[A ser completado nacionalmente]

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

### **Este medicamento está autorizado nos Estados Membros do EEA sob os seguintes nomes:**

125 mg/31.25 mg pó para suspensão oral em saquetas  
Sweden – Spektramox  
United Kingdom – Augmentin

250 mg/62.5 mg pó para suspensão oral em saquetas  
Spain – Clavumox

400 mg/57 mg pó para suspensão oral em saquetas  
Italy - Augmentin, Neoduplamox, Clavulin

250 mg/31.25 mg pó para suspensão oral em saquetas  
France – Augmentin

500 mg/62.5 mg pó para suspensão oral em saquetas s  
France – Augmentin

**Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }**

### **Aviso/educação médica**

Os antibióticos são usados para o tratamento de infecções provocadas por bactérias. Não têm qualquer efeito contra infecções provocadas por vírus.

Por vezes uma infecção provocada por bactérias não responde ao tratamento com um antibiótico. Uma das razões mais comuns para tal deve-se ao facto da bactéria que provocou a infecção ser resistente ao antibiótico que está a ser tomado. Isto significa que as bactérias podem sobreviver e mesmo multiplicar-se apesar do antibiótico.

As bactérias podem tornar-se resistentes aos antibióticos por muitos motivos. Usar os antibióticos cuidadosamente pode ajudar a reduzir as hipóteses das bactérias se tornarem resistentes a eles.

Quando o seu médico prescreve um tratamento com um antibiótico, este destina-se apenas a sua doença actual. Prestar atenção aos conselhos seguintes irá ajudar a prevenir o surgimento de bactérias resistentes que impeçam o antibiótico de funcionar.

1. É muito importante que tome o antibiótico na dose certa, na altura certa e pelo número certo de dias. Leia as instruções na rotulagem e se não perceber algo peça ao seu médico ou farmacêutico para explicar.
2. Não deve tomar antibióticos excepto se lhe for prescrito especificamente para si e só deve usá-lo para tratar a infecção para a qual foi prescrito.
3. Não deve tomar antibióticos que tenham sido prescritos a outras pessoas mesmo que tenham tido uma infecção semelhante à sua.
4. Não deve dar antibióticos que lhe foram prescritos a outras pessoas.
5. Se sobrar antibiótico quando tiver terminado o tratamento que o médico lhe prescreveu, deve entregar o que restar numa farmácia para que seja destruído apropriadamente.

---

### **Instructions for reconstitution**

[A ser completado nacionalmente]

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 125 mg/31,25 mg/5 ml pó para suspensão oral**  
**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg/12.5 mg/ml pó para suspensão oral}**  
**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 125 mg/31.25 mg/5 ml pó para suspensão oral}**  
**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg/62.5 mg/5 ml pó para suspensão oral}**  
**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 200 mg/28.5 mg/5 ml pó para suspensão oral}**  
**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 400 mg/57 mg/5 ml pó para suspensão oral (sabor a morango)}**  
**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 400 mg/57 mg/5 ml pó para suspensão oral (sabor a tutti frutti)}**  
**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg/12.5 mg/ml pó para suspensão oral}**  
**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 600 mg/42.9 mg/5 ml pó para suspensão oral}**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Amoxicilina/Ácido clavulânico

**Leia atentamente este folheto antes de dar este medicamento à sua criança.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento é habitualmente prescrito a uma criança ou bebé. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

**Neste folheto:**

1. O que é Augmentin e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Augmentin
3. Como utilizar Augmentin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Augmentin
6. Outras informações

### 1. O QUE É AUGMENTIN E PARA QUE É UTILIZADO

Augmentin é um antibiótico e actua matando as bactérias que causam infecção. Contém 2 medicamentos diferentes chamados amoxicilina e ácido clavulânico. A amoxicilina pertence a um grupo de medicamentos chamado “penicilinas” que pode, por vezes, ser impedido de actuar (tornado inactivo). O outro componente activo (ácido clavulânico) previne que isso aconteça.

Augmentin é usado em bebés e crianças para tratamento das seguintes infecções:

**125 mg/62.5 mg/5 ml pó para suspensão oral**

- Sinusite
- Infecções do trato urinário
- Infecções da pele e dos tecidos moles
- Infecções dentárias

**50 mg/12.5 mg/ml, 125 mg/31.25 mg/5 ml, 250 mg/62.5 mg/5 ml, 200 mg/28.5 mg/5 ml, 400 mg/57 mg/5 ml (sabor a morango), 400 mg/57 mg/5 ml (sabor tutti frutti), 100 mg/12.5 mg/ml pó para suspensão oral**

- Infecções do ouvido médio e sinusite
- Infecções do trato respiratório

- Infecções do trato urinário
- Infecções da pele e dos tecidos moles incluindo infecções dentárias
- Infecções do osso e das articulações

600 mg/42.9 mg/5 ml pó para suspensão oral

- Infecções do ouvido médio
- Infecções dos pulmões

## 2. ANTES DE UTILIZAR AUGMENTIN

### **Não dê Augmentin à sua criança:**

- se ele/ela tem alergia (hipersensibilidade) à amoxicilina, ao ácido clavulânico ou a qualquer dos restantes componentes de Augmentin (ver secção 6).
  - se ele/ela alguma vez teve uma reacção alérgica grave (hipersensibilidade) a qualquer outro antibiótico. Isto pode incluir vermelhidão da pele ou inchaço da face ou pescoço.
  - se ele/ela alguma vez teve problemas de fígado ou icterícia (pele amarelada) quando tomou um antibiótico.
- **Não dê Augmentin à sua criança se alguma das condições acima descritas lhe for aplicável.** Se não tem a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de lhe dar Augmentin.

### **Tome especial cuidado com Augmentin**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de dar este medicamento à sua criança se:

- ele/ela tiver febre glandular;
- ele/ela estiver a receber tratamento para problemas do fígado ou rins
- ele/ela não mantiver um fluxo urinário regular

Se não tem a certeza de que alguma das condições acima descritas se aplica à sua criança, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de lhe dar Augmentin.

Em alguns casos, o seu médico poderá investigar o tipo de bactéria que está a provocar a infecção. Dependendo dos resultados, poderá ser-lhe dada uma formulação diferente de Augmentin ou um medicamento diferente.

### **Sinais a que deverá estar atento**

Augmentin pode piorar algumas doenças existentes ou provocar efeitos adversos graves. Estes incluem reacções alérgicas, convulsões e inflamação do intestino grosso. Deve estar atento aos seguintes sintomas enquanto a criança estiver a tomar Augmentin, para reduzir o risco de qualquer problema. Ver “*Sinais a que deverá estar atento*” na **Secção 4**.

### **Análises sanguíneas ou à urina**

Se a sua criança for fazer análises sanguíneas (para contagem dos glóbulos vermelhos e verificar a função hepática) ou análises à urina (para determinação da glucose), por favor informe o médico ou enfermeiro que está a tomar Augmentin, uma vez que este medicamento pode afectar os resultados deste tipo de análises.

### **Ao tomar Augmentin com outros medicamentos**

Informe o seu médico ou farmacêutico se a sua criança estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Se a criança estiver a tomar alopurinol (usado para tratar a gota) com Augmentin, será mais provável que tenha uma reacção alérgica.

Se a criança estiver a tomar probenecida (usado para tratar a gota), o seu médico poderá decidir ajustar a dose de Augmentin.

Se medicamentos que ajudam a diluir o sangue (como a varfarina) forem tomados com Augmentin poderão ser necessárias análises sanguíneas adicionais.

Augmentin pode afectar o modo de acção do metotrexato (medicamento usado no tratamento do cancro ou doenças reumáticas).

### **Gravidez e aleitamento**

Se a criança que for tomar Augmentin estiver grávida ou a amamentar, por favor informe o seu médico ou farmacêutico.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Informações importantes sobre alguns componentes de Augmentin**

- Augmentin contém aspartamo (E951) que é uma fonte de fenilalanina. Isto poderá ser prejudicial se a sua criança tiver nascido com “fenilcetonúria”.

- Augmentin contém maltodextrina (glucose). Se o seu médico lhe disse que a criança tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de lhe dar este medicamento.

## **3. COMO UTILIZAR AUGMENTIN**

Utilizar Augmentin sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

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

Esta suspensão não é normalmente recomendada para adultos e crianças de peso igual ou superior a 40 kg. Peça conselho ao seu médico ou farmacêutico.

### **Crianças $\leq$ 40kg**

Todas as doses foram calculadas tendo em consideração o peso da criança em kilogramas.

- O seu médico irá aconselhá-la(o) sobre quanto Augmentin deve dar ao seu bebé ou criança.

#### **125 mg/31,25 mg/5 ml pó para suspensão oral**

- Dose usual – 9 mg/4.5 mg a 18 mg/9 mg por cada quilograma de peso corporal por dia, dados em três doses separadas

Augmentin 125 mg/62.5 mg/5 ml suspensão não é normalmente recomendada para crianças com menos de 6 anos.

#### **50 mg/12,5 mg/ml pó para suspensão oral**

- Poderá ser fornecida uma seringa doseadora em plástico. Deverá usá-la para dar a dose correcta ao seu bebé ou criança.

- Dose usual – 20 mg/5 mg a 60 mg/15 mg por cada quilograma de peso corporal por dia, dados em três doses separadas

#### **125 mg/31,25 mg/5 ml e 250 mg/62.5 mg/5 ml pó para suspensão oral**

- Poderá ser fornecida uma colher ou copo de medida em plástico. Deverá usá-la(o) para dar a dose correcta ao seu bebé ou criança.

- Dose usual – 20 mg/5 mg a 60 mg/15 mg por cada quilograma de peso corporal por dia, dados em três doses separadas

#### **200 mg/28,5 mg/5 ml e 400 mg/57 mg/5 ml pó para suspensão oral (sabot tutti frutti)**

- Poderá ser fornecida uma colher ou copo de medida em plástico. Deverá usá-la(o) para dar a dose correcta ao seu bebé ou criança.

- Dose usual – 25 mg/3,6 mg a 45 mg/6,4 mg por cada quilograma de peso corporal por dia, dados em duas doses separadas

- Dose elevada – até 70 mg/10 mg por cada quilograma de peso corporal por dia, dados em duas doses separadas

400 mg/57 mg/5 ml pó para suspensão oral (sabor a morango)

- Poderá ser fornecida uma seringa doseadora, uma colher ou copo de medida em plástico. Deverá usá-la(o) para dar a dose correcta ao seu bebé ou criança.

- Dose usual – 25 mg/3,6 mg a 45 mg/6,4 mg por cada quilograma de peso corporal por dia, dados em duas doses separadas

- Dose elevada – até 70 mg/10 mg por cada quilograma de peso corporal por dia, dados em duas doses separadas

100 mg/12.5 mg/ml pó para suspensão oral

- Poderá ser fornecida uma seringa doseadora em plástico. Deverá usá-la para dar a dose correcta ao seu bebé ou criança.

- Dose usual – 40 mg/5 mg a 80 mg/10 mg por cada quilograma de peso corporal por dia, dados em três doses separadas

600 mg/42.9 mg/5 ml pó para suspensão oral

- Poderá ser fornecida uma colher ou copo de medida em plástico. Deverá usá-la(o) para dar a dose correcta ao seu bebé ou criança.

- Dose usual – 90 mg/6,4 mg por cada quilograma de peso corporal por dia, dados em duas doses separadas

Augmentin não é recomendado para crianças com menos de 3 meses.

### **Doentes com problemas de rins ou fígado**

- Se a sua criança tiver problemas de rins a dose poderá ter de ser reduzida. O seu médico poderá escolher uma outra dose ou um medicamento diferente.

- Se a sua criança tiver problemas de fígado poderá necessitar de análises sanguíneas mais frequentes para verificar como está o fígado a funcionar.

### **Como tomar Augmentin**

- Agitar sempre o frasco antes de administrar cada dose

- Administrar no início de uma refeição ou um pouco antes

- Separar as doses uniformemente ao longo do dia, com pelo menos 4 horas de intervalo entre cada uma. Não administrar 2 doses numa hora.

- Não administrar Augmentin à criança por mais de 2 semanas. Se a sua criança ainda se sentir doente deverá consultar novamente o seu médico.

### **Se tomar mais Augmentin do que deveria**

Se der demasiado Augmentin à sua criança, os sintomas poderão incluir irritação do estômago (enjôos, vómitos ou diarreia) ou convulsões. Fale com o seu médico assim que possível. Leve o frasco de Augmentin para mostrar ao médico.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Augmentin**

Se se tiver esquecido de dar uma dose de Augmentin à sua criança, dê-lha assim que se lembrar.

Depois, não lhe dê a dose seguinte cedo demais: espere cerca de 4 horas antes de lhe dar essa dose.

### **Se parar de tomar Augmentin**

Continue a dar Augmentin à sua criança até ao final do tratamento, mesmo que ele/ela se sinta melhor. A sua criança necessita de todas as doses prescritas para combater a infecção. Se algumas bactérias sobreviverem, poderão provocar uma infecção novamente (recaída).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Augmentin pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Os efeitos secundários descritos abaixo podem ocorrer com este medicamento.

##### **Os sinais a que deve estar atento incluem:**

##### **Reacções alérgicas:**

- Erupção cutânea
- Inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite) que pode ter sinais visíveis como manchas elevadas vermelhas ou púrpuras na pele mas que podem afectar outras partes do corpo
- Febre, dores articulares, glândulas inflamadas no pescoço, axila ou virilha;
- Inchaço, por vezes da face ou boca (angioedema), que provoca dificuldade em respirar;
- Desmaio

➤ **Contacte o seu médico imediatamente** se a sua criança tiver algum destes sintomas. **Para de lhe dar Augmentin.**

##### **Inflamação do intestino grosso**

Inflamação do intestino grosso, provocando diarreia líquida normalmente com sangue e muco, dores no estômago e/ou febre.

➤ **Contacte o seu médico tão cedo quanto possível** para aconselhamento se a sua criança tiver algum destes sintomas.

##### **Efeitos secundários muito frequentes**

Podem afectar mais de 1 em 10 pessoas:

- diarreia (em adultos)

##### **Efeitos secundários frequentes**

Podem afectar até 1 em 10 pessoas:

- Candidíase (uma infecção causada por um fungo na vagina, boca ou pregas da pele)
- Enjôos (náuseas) especialmente com doses altas
  - Se ocorrer, administrar Augmentin antes da refeição
- Vômitos
- Diarreia (em crianças)

##### **Efeitos secundários pouco frequentes**

Podem afectar até 1 em 100 pessoas:

- Erupção cutânea, comichão
- Urticária
- Indigestão
- Tonturas
- Dor de cabeça

Efeitos secundários pouco frequentes que podem surgir em análises sanguíneas:

- Aumento de algumas substâncias (enzimas) produzidas pelo fígado.

##### **Efeitos secundários raros**

Podem afectar até 1 em 1000 pessoas:

- erupção cutânea que pode formar bolhas semelhantes a pequenos alvos (marca central escura cercada de uma área mais pálida com um anel escuro em redor da borda – eritema multiforme)

➤ Se notar algum destes sintomas contacte um médico com urgência

Efeitos secundários raros que podem surgir em análises sanguíneas:

- Diminuição no número de células sanguíneas envolvidas na coagulação
- Diminuição no número de glóbulos brancos

### **Outros efeitos secundários**

Ocorreram outros efeitos secundários num número muito pequeno de pessoas mas a sua frequência exacta é desconhecida.

- Reacções alérgicas (ver acima)
  - Inflamação do intestino grosso (ver acima)
  - Reacções cutâneas graves:
    - erupção cutânea disseminada com bolhas e pele a descamar, particularmente ao redor da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (Síndrome de Stevens-Johnson), e uma outra forma mais grave que provoca descamamento extenso da pele (mais de 30% da superfície corporal – necrólise epidérmica tóxica)
    - erupção cutânea avermelhada e disseminada com pequenas bolhas com pus (dermatite esfoliativa bulhosa)
    - erupção vermelha e escamosa com altos subcutâneos e bolhas (pustulose exantematosa)
- **Contacte o seu médico imediatamente se a sua criança tiver estes sintomas**

- Inflamação do fígado (hepatite)
- Icterícia, provocada pelo aumento da bilirrubina (substância produzida no fígado) no sangue que pode provocar o amarelecimento da pele e zona branca dos olhos da sua criança.
- Inflamação dos túbulos do rim
- Aumento do tempo de coagulação do sangue
- Hiperactividade
- Convulsões (em pessoas a tomar doses altas de Augmentin ou com problemas renais)
- Língua preta com aparência pilosa
- Dentes com manchas (em crianças), que normalmente desaparecem ao escovar

Efeitos secundários que podem surgir em análises ao sangue ou urina:

- diminuição acentuada do número de glóbulos brancos
- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica)
- cristais na urina

### **Se tiver algum destes efeitos secundários**

- **informe o seu médico ou farmacêutico** se algum se **agravar ou se tornar incomodativo**, ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, .

## **5. COMO CONSERVAR AUGMENTIN**

### **[A ser completado nacionalmente]**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Augmentin após o prazo de validade impresso na cartonagem, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Augmentin

[A ser completado nacionalmente]

### Qual o aspecto de Augmentin e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

### Este medicamento está autorizado nos Estados Membros do EEA sob os seguintes nomes:

125 mg/62.5 mg/5 ml pó para suspensão oral

Ireland – Augmentin, Clavamel

50 mg/12.5 mg/ml pó para suspensão oral

Germany - Augmentan

125 mg/31.25 mg/5 ml pó para suspensão oral

Austria – Clavamox

Belgium- Augmentin

Bulgaria- Augmentin

Cyprus –Noprilam

Czech Republic- Augmentin

Denmark- Spektramox

Germany – Augmentan

Greece – Augmentin

Hungary- Augmentin

Ireland – Augmentin, Clavamel

Luxembourg – Augmentin

Netherlands – Augmentin, Amoxicilline/clavulaanzuur

Poland – Augmentin

Portugal – Augmentin, Clavamox, Noprilam, Penilan

Spain – Clavumox

Sweden – Spektramox

United Kingdom – Augmentin

250 mg/62.5 mg/5 ml pó para suspensão oral

Austria – Clavamox

Belgium- Augmentin

Bulgaria- Augmentin

Cyprus – Augmentin, Noprilam

Czech Republic- Augmentin

Denmark- Spektramox

Germany – Augmentan

Greece – Augmentin

Hungary- Augmentin

Iceland – Augmentin

Luxembourg – Augmentin  
Netherlands – Augmentin, Amoxicilline/clavulaanzuur  
Poland – Augmentin  
Portugal – Augmentin Forte, Clavamox, Noprilam, Penilan Forte  
Sweden – Spektramox  
United Kingdom - Augmentin

200 mg/28.5 mg/5 ml pó para suspensão oral

Finland – Clavurion  
Lithuania – Augmentin  
United Kingdom – Augmentin Duo

400 mg/57 mg/5 ml pó para suspensão oral (sabor tutti frutti)

Bulgaria – Augmentin  
Germany – Augmentan  
Lithuania - Augmentin

400 mg/57 mg/5 ml pó para suspensão oral (sabor a morango)

Austria – Augmentin, Clavamox Duo  
Cyprus – Augmentin, Noprilam DT  
Czech Republic- Augmentin Duo  
Estonia – Augmentin  
Finland – Augmentin, Clavurion  
Greece – Augmentin  
Hungary- Augmentin Duo  
Iceland – Augmentin  
Ireland – Augmentin Duo  
Italy – Augmentin, Neoduplamox, Clavulin  
Latvia – Augmentin  
Malta – Augmentin, Noprilam DT  
Poland – Augmentin  
Portugal – Augmentin Duo, Clavamox DT  
Romania – Augmentin BIS  
Slovak Republic- Augmentin DUO  
Slovenia – Augmentin  
Sweden – Spektramox  
United Kingdom – Augmentin Duo

100 mg/12.5 mg/ml pó para suspensão oral

France – Augmentin  
Netherlands – Augmentin  
Spain - Augmentine

600 mg/42.9 mg/5 ml pó para suspensão oral

Bulgaria – Augmentin ES  
Cyprus – Augmentin ES  
Greece – Augmentin ES  
Hungary – Augmentin Extra  
Latvia – Augmentin ES  
Lithuania – Augmentin ES  
Poland – Augmentin ES  
Portugal – Augmentin ES, Clavamox ES  
Romania- Augmentin ES  
Slovak Republic- Augmentin ES

**Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }**

### **Aviso/educação médica**

Os antibióticos são usados para o tratamento de infecções provocadas por bactérias. Não têm qualquer efeito contra infecções provocadas por vírus.

Por vezes uma infecção provocada por bactérias não responde ao tratamento com um antibiótico. Uma das razões mais comuns para tal deve-se ao facto da bactéria que provocou a infecção ser resistente ao antibiótico que está a ser tomado. Isto significa que as bactérias podem sobreviver e mesmo multiplicar-se apesar do antibiótico.

As bactérias podem tornar-se resistentes aos antibióticos por muitos motivos. Usar os antibióticos cuidadosamente pode ajudar a reduzir as hipóteses das bactérias se tornarem resistentes a eles.

Quando o seu médico prescreve um tratamento com um antibiótico, este destina-se apenas a sua doença actual. Prestar atenção aos conselhos seguintes irá ajudar a prevenir o surgimento de bactérias resistentes que impeçam o antibiótico de funcionar.

1. É muito importante que tome o antibiótico na dose certa, na altura certa e pelo número certo de dias. Leia as instruções na rotulagem e se não perceber algo peça ao seu médico ou farmacêutico para explicar.
2. Não deve tomar antibióticos excepto se lhe for prescrito especificamente para si e só deve usá-lo para tratar a infecção para a qual foi prescrito.
3. Não deve tomar antibióticos que tenham sido prescritos a outras pessoas mesmo que tenham tido uma infecção semelhante à sua.
4. Não deve dar antibióticos que lhe foram prescritos a outras pessoas.
5. Se sobrar antibiótico quando tiver terminado o tratamento que o médico lhe prescreveu, deve entregar o que restar numa farmácia para que seja destruído apropriadamente.

---

### **Instructions for reconstitution**

[A ser completado nacionalmente]

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg/25 mg pó para solução injectável ou perfusão**

**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg/50 mg pó para solução injectável ou perfusão**

**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg/100 mg pó para solução injectável ou perfusão**

**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 1000 mg/100 mg pó para solução injectável ou perfusão**

**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 1000 mg/200 mg pó para solução injectável ou perfusão**

**Augmentin e nomes associados (ver Anexo I) 2000 mg/200 mg pó para solução para perfusão**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Amoxicilina/Ácido clavulânico

### **Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

### **Neste folheto:**

1. O que é Augmentin e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Augmentin
3. Como utilizar Augmentin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Augmentin
6. Outras informações

## **1. O QUE É AUGMENTIN E PARA QUE É UTILIZADO**

Augmentin é um antibiótico e actua matando as bactérias que causam infecção. Contém 2 medicamentos diferentes chamados amoxicilina e ácido clavulânico. A amoxicilina pertence a um grupo de medicamentos chamado “penicilinas” que pode, por vezes, ser impedido de actuar (tornado inactivo). O outro componente activo (ácido clavulânico) previne que isso aconteça.

Augmentin é usado em adultos e crianças para tratamento das seguintes infecções:

- Infecções graves do ouvido, nariz e garganta
- Infecções do trato respiratório
- Infecções do trato urinário
- Infecções da pele e dos tecidos moles incluindo infecções dentárias
- Infecções do osso e das articulações
- Infecções intra-abdominais
- Infecções dos órgãos genitais na mulher

Augmentin é usado em adultos e crianças para prevenir infecções associadas a procedimentos cirurgicos complexos.

## **2. ANTES DE UTILIZAR AUGMENTIN**

**Não tome Augmentin:**

- se tem alergia (hipersensibilidade) à amoxicilina, ao ácido clavulânico, à penicilina ou a qualquer dos restantes componentes de Augmentin (ver secção 6).
  - se alguma vez teve uma reacção alérgica grave (hipersensibilidade) a qualquer outro antibiótico. Isto pode incluir vermelhidão da pele ou inchaço da face ou pescoço.
  - se alguma vez teve problemas de fígado ou icterícia (pele amarelada) quando tomou um antibiótico.
- **Não tome Augmentin se alguma das condições acima descritas lhe for aplicável.** Se não tem a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de lhe dar Augmentin.

**Tome especial cuidado com Augmentin**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento se:

- tiver febre glandular;
- estiver a receber tratamento para problemas do fígado ou rins
- não mantiver um fluxo urinário regular

Se não tem a certeza de que alguma das condições acima descritas se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Augmentin

Em alguns casos, o seu médico poderá investigar o tipo de bactéria que está a provocar a infecção. Dependendo dos resultados, poderá ser-lhe dada uma formulação diferente de Augmentin ou um medicamento diferente.

**Sinais a que deverá estar atento**

Augmentin pode piorar algumas doenças existentes ou provocar efeitos adversos graves. Estes incluem reacções alérgicas, convulsões e inflamação do intestino grosso. Deve estar atento aos seguintes sintomas enquanto estiver a tomar Augmentin, para reduzir o risco de qualquer problema. Ver “*Sinais a que deverá estar atento*” na **Secção 4**.

**Análises sanguíneas ou à urina**

Se for fazer análises sanguíneas (para contagem dos glóbulos vermelhos ou verificar a função hepática) ou análises à urina (para determinação da glucose), informe o médico ou enfermeiro que está a tomar Augmentin, uma vez que este medicamento pode afectar os resultados deste tipo de análises.

**Ao utilizar Augmentin com outros medicamentos**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Se estiver a tomar alopurinol (usado para tratar a gota) com Augmentin, será mais provável que tenha uma reacção alérgica.

Se estiver a tomar probenecida (usado para tratar a gota), o seu médico poderá decidir ajustar a sua dose de Augmentin.

Se medicamentos que ajudam a diluir o sangue (como a varfarina) forem tomados com Augmentin poderão ser necessárias análises sanguíneas adicionais.

Augmentin pode afectar o modo de acção do metotrexato (medicamento usado no tratamento do cancro ou doenças reumáticas).

**Gravidez e aleitamento**

Se estiver grávida ou a amamentar, peça conselho ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

**Informações importantes sobre alguns componentes de Augmentin**

#### 250 mg/25 mg pó para solução injectável ou perfusão

- Augmentin 250 mg/25 mg contém aproximadamente 15,7 mg (0,7 mmol) de sódio. Este facto deverá ser considerado se tiver uma dieta restrita em sódio
- Augmentin 250 mg/25 mg contém aproximadamente 4,9 mg (0,1 mmol) de potássio. Este facto deverá ser considerado em doentes com disfunção renal ou doentes com dieta restrita em potássio.

#### 500 mg/50 mg pó para solução injectável ou perfusão

- Augmentin 500 mg/50 mg contém aproximadamente 31,5 mg (1,4 mmol) de sódio Este facto deverá ser considerado se tiver uma dieta restrita em sódio
- Augmentin 500 mg/50 mg contém aproximadamente 9,8 mg (0,3 mmol) de potássio. Este facto deverá ser considerado em doentes com disfunção renal ou doentes com dieta restrita em potássio.

#### 500 mg/100 mg pó para solução injectável ou perfusão

- Augmentin 500 mg/100 mg contém aproximadamente 31,4 mg (1,4 mmol) de sódio Este facto deverá ser considerado se tiver uma dieta restrita em sódio
- Augmentin 500 mg/100 mg contém aproximadamente 19,6 mg (0,5 mmol) de potássio. Este facto deverá ser considerado em doentes com disfunção renal ou doentes com dieta restrita em potássio.

#### 1000 mg/100 mg pó para solução injectável ou perfusão

- Augmentin 1000 mg/100 mg contém aproximadamente 62,9 mg (2,7 mmol) de sódio Este facto deverá ser considerado se tiver uma dieta restrita em sódio
- Augmentin 1000 mg/100 mg contém aproximadamente 19,6 mg (0,5 mmol) de potássio. Este facto deverá ser considerado em doentes com disfunção renal ou doentes com dieta restrita em potássio.

#### 1000 mg/200 mg pó para solução injectável ou perfusão

- Augmentin 1000 mg/200 mg contém aproximadamente 62,9 mg (2,7 mmol) de sódio Este facto deverá ser considerado se tiver uma dieta restrita em sódio
- Augmentin 1000 mg/200 mg contém aproximadamente 39,3 mg (1,0 mmol) de potássio. Este facto deverá ser considerado em doentes com disfunção renal ou doentes com dieta restrita em potássio.

#### 2000 mg/200 mg pó para solução para perfusão

- Augmentin 2000 mg/200 mg contém aproximadamente 125,9 mg (5,5 mmol) de sódio Este facto deverá ser considerado se tiver uma dieta restrita em sódio
- Augmentin 2000 mg/200 mg contém aproximadamente 39,3 mg (1,0 mmol) de potássio. Este facto deverá ser considerado em doentes com disfunção renal ou doentes com dieta restrita em potássio.

### 3. COMO UTILIZAR AUGMENTIN

Nunca administrará este medicamento a si próprio. Uma pessoa qualificada, como um médico ou enfermeiro, administrar-lhe-á este medicamento.

A dose habitual é:

250 mg/25 mg, 500 mg/50 mg, 1000 mg/100 mg, 2000 mg/200 mg pó para solução injectável ou perfusão

### **Adultos e crianças com peso $\geq$ 40 kg**

Dose habitual

1000 mg/100 mg a cada 8 a 12 horas.

Dose elevada

1000 mg/100 mg a cada 8 horas ou 2000 mg/200 mg a cada 12 horas

Para prevenir infecções durante e após a cirurgia

Em infecções muito graves, a dose pode ser aumentada até um máximo de 2000 mg/200 mg a cada 8 horas.

1000 mg/100 mg a 2000 mg/200 mg antes da cirurgia, quando for administrada a anestesia.

A dose pode ser diferente dependendo do tipo de cirurgia. O seu médico poderá repetir a dose se a cirurgia demorar mais de 1 hora.

### **Crianças < 40 kg**

- Todas as doses são preparadas de acordo com o peso corporal da criança, em quilogramas.

Criança com idade > 3 meses

50 mg/5 mg por cada quilograma de peso corporal a cada 8 horas.

Criança com idade < 3 meses ou peso < 4 kg

50 mg/5 mg por cada quilograma de peso corporal a cada 12 horas.

500 mg/100 mg, 1000 mg/200 mg pó para soluções injectáveis ou perfusão

### **Adultos e crianças com peso $\geq$ 40 kg**

Dose habitual

1000 mg/200 mg a cada 8 horas.

Para prevenir infecções durante e após a cirurgia

1000 mg/200 mg antes da cirurgia, quando for administrada a anestesia.

A dose pode ser diferente dependendo do tipo de cirurgia. O seu médico poderá repetir a dose se a cirurgia durar mais de 1 hora.

### **Crianças com peso < 40 kg**

- Todas as doses são preparadas de acordo com o peso corporal da criança, em quilogramas.

Criança com idade > 3 meses

25 mg/5 mg por cada quilograma de peso corporal a cada 8 horas.

Criança com idade < 3 meses ou peso < 4 kg

25 mg/5 mg por cada quilograma de peso corporal a cada 12 horas.

### **Doentes com problemas de rins ou fígado**

- Se tiver problemas de rins a dose poderá ter de ser reduzida. O seu médico poderá escolher uma outra dose ou um medicamento diferente.

- Se tiver problemas de fígado poderá necessitar de análises sanguíneas mais frequentes para verificar como está o fígado a funcionar.

### **Como administrar Augmentin**

- Augmentin será administrado por injeção na veia ou por perfusão intravenosa.
- Certifique-se que bebe muitos fluidos enquanto utilizar Augmentin.
- Não lhe será administrado Augmentin por mais de 2 semanas sem o médico rever o seu tratamento.

#### **Se lhe for administrado mais Augmentin do que deveria**

É pouco provável que lhe seja administrado a mais, mas se pensa que lhe foi administrado mais Augmentin do que deveria, fale imediatamente com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Os sintomas poderão incluir irritação do estômago (enjôos, vômitos ou diarreia) ou convulsões.

Se tem alguma dúvida sobre a administração deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Augmentin pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Os efeitos secundários descritos abaixo podem ocorrer com este medicamento.

##### **Os sinais a que deve estar atento incluem:**

##### **Reacções alérgicas:**

- Erupção cutânea
- Inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite) que pode ter sinais visíveis como manchas elevadas vermelhas ou púrpuras na pele mas que podem afectar outras partes do corpo
- Febre, dores articulares, glândulas inflamadas no pescoço, axila ou virilha
- Inchaço, por vezes da face ou boca (angioedema), que provoca dificuldade em respirar
- Desmaio
  - **Contacte o seu médico imediatamente** se tiver algum destes sintomas. **Pare de tomar Augmentin.**

##### **Inflamação do intestino grosso**

Inflamação do intestino grosso, provocando diarreia líquida normalmente com sangue e muco, dores no estômago e/ou febre.

- **Contacte o seu médico tão cedo quanto possível** para aconselhamento se tiver algum destes sintomas.

##### **Efeitos secundários frequentes**

Podem afectar até 1 em 10 pessoas:

- Candidíase (uma infecção causada por um fungo na vagina, boca ou pregas da pele)
- diarreia

##### **Efeitos secundários pouco frequentes**

Podem afectar até 1 em 100 pessoas:

- Erupção cutânea, comichão
- Urticária
- Náuseas, especialmente com administração de doses elevadas
  - Se ocorrer, administrar Augmentin antes de uma refeição
- Vômitos
- Indigestão
- Tonturas
- Dor de cabeça

Efeitos secundários pouco frequentes que podem surgir em análises sanguíneas:

- Aumento de algumas substâncias (enzimas) produzidas pelo fígado.

### **Efeitos secundários raros**

Podem afectar até 1 em 1000 pessoas:

- erupção cutânea que pode formar bolhas semelhantes a pequenos alvos (marca central escura cercada de uma área mais pálida com um anel escuro em redor da borda – eritema multiforme)
  - Se notar algum destes sintomas contacte um médico com urgência
- Inchaço e vermelhidão ao longo da veia, que é extremamente sensível ao toque

Efeitos secundários raros que podem surgir em análises sanguíneas:

- Diminuição no número de células sanguíneas envolvidas na coagulação
- Diminuição no número de glóbulos brancos

### **Outros efeitos secundários**

Ocorreram outros efeitos secundários num número muito pequeno de pessoas mas a sua frequência exacta é desconhecida.

- Reacções alérgicas (ver acima)
- Inflamação do intestino grosso (ver acima)
- Reacções cutâneas graves:
  - erupção cutânea disseminada com bolhas e pele a descamar, particularmente ao redor da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (Síndrome de Stevens-Johnson), e uma outra forma mais grave que provoca descamamento extenso da pele (mais de 30% da superfície corporal – necrólise epidérmica tóxica)
  - erupção cutânea avermelhada e disseminada com pequenas bolhas com pus (dermatite esfoliativa bulhosa)
  - erupção vermelha e escamosa com altos subcutâneos e bolhas (pustulose exantematosa)
  - Contacte o seu médico imediatamente se tiver qualquer destes sintomas.
- Inflamação do fígado (hepatite)
- Icterícia, provocada pelo aumento da bilirrubina (substância produzida no fígado) no sangue que pode provocar o amarelecimento da pele e zona branca dos olhos da sua criança.
- Inflamação dos túbulos do rim
- Aumento do tempo de coagulação do sangue
- Convulsões (em pessoas a tomar doses altas de Augmentin ou com problemas renais)

Efeitos secundários que podem surgir em análises ao sangue ou urina:

- diminuição acentuada do número de glóbulos brancos
- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica)
- cristais na urina

### **Se tiver algum destes efeitos secundários**

- **informe o seu médico ou farmacêutico** se algum se **agravar ou se tornar incomodativo**, ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto.

## **5. COMO CONSERVAR AUGMENTIN**

[A ser completado nacionalmente]

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Augmentin após o prazo de validade impresso na cartonagem, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Augmentin

[A ser completado nacionalmente]

### Qual o aspecto de Augmentin e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

### Este medicamento está autorizado nos Estados Membros do EEA sob os seguintes nomes:

250 mg/25 mg pó para solução injectável ou perfusão

Germany – Augmentan

Netherlands - Augmentin

500 mg/50 mg pó para solução injectável ou perfusão

Austria – Augmentin intravenös, Clavamox intravenös

Belgium – Augmentin

France – Augmentin IV

Luxembourg – Augmentin

Netherlands – Augmentin

Spain – Augmentine Intravenoso

500 mg/100 mg pó para solução injectável ou perfusão

Cyprus – Augmentin

Czech Republic – Augmentin

France – Augmentin IV

Germany – Augmentan IV

Greece – Augmentin

Hungary – Augmentin

Iceland – Augmentin IV

Ireland – Augmentin Intravenous

Malta – Augmentin Intravenous

Netherlands – Augmentin

Poland – Augmentin

Slovenia – Augmentin

United Kingdom- Augmentin Intravenous

1000 mg/100 mg pó para solução injectável ou perfusão

Austria – Augmentin intravenös, Clavamox intravenös

Belgium – Augmentin

France – Augmentin IV

Luxembourg – Augmentin

Netherlands – Augmentin

1000 mg/200 mg pó para solução injectável ou perfusão

Belgium – Augmentin

Cyprus – Augmentin

Czech Republic – Augmentin

Estonia – Augmentin

France – Augmentin IV

Germany – Augmentan IV

Greece – Augmentin

Hungary- Augmentin

Iceland- Augmentin IV

Ireland- Augmentin Intravenous

Italy - Augmentin

Latvia – Augmentin

Luxembourg – Augmentin

Malta – Augmentin Intravenous

Netherlands – Augmentin

Poland – Augmentin

Romania – Augmentin Intravenos

Slovenia – Augmentin

Spain – Augmentine Intravenoso

United Kingdom – Augmentin Intravenous

2000 mg/200 mg pó para solução para perfusão

Austria – Augmentin intravenös, Clavamox intravenös

Belgium – Augmentin

France – Augmentin IV

Germany – Augmentan IV

Italy - Augmentin

Luxembourg – Augmentin

Netherlands – Augmentin

Poland – Augmentin

Romania – Augmentin Intravenos

Spain – Augmentine Intravenoso

**Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }**

[A ser completado nacionalmente]

-----  
A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

**Por favor, leia o Resumo das Características do Medicamento para mais informações**

### **Administração**

Augmentin pode ser administrado quer através de injeção intravenosa lenta durante um período de 3 a 4 minutos directamente numa veia ou via tubo de gotejamento ou por perfusão durante 30 a 40 minutos. Augmentin não é adequado para injeção intramuscular.

### **Reconstituição**

[A ser completado nacionalmente]

### **Estabilidade das soluções preparadas**

[A ser completado nacionalmente]