

NOVAMOX 2x

amoxicilina + clavulanato de potássio

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Comprimidos revestidos

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC n° 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NOVAMOX 2x

amoxicilina + clavulanato de potássio

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos: frascos com 14 ou 20 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Novamox 2x contém:

amoxicilina.....875 mg

(equivalente a 1.005 mg de amoxicilina tri-hidratada)

ácido clavulânico.....125 mg

(equivalente a 149 mg de clavulanato de potássio)

Excipientes: dióxido de silício, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, crospovidona, citrato de trietil, etilcelulose, hipromelose, talco e dióxido de titânio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Novamox 2x deve ser utilizado de acordo com as diretrizes locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

Novamox 2x é um agente antibiótico com espectro de ação notavelmente amplo contra os patógenos bacterianos de ocorrência comum na clínica geral e em hospitais. A ação inibitória da betalactamase do clavulanato estende o espectro da amoxicilina, abrangendo uma variedade maior de microrganismos, entre eles muitos dos que são resistentes a outros antibióticos betalactâmicos.

Novamox 2x para administração oral, duas vezes ao dia, é indicado para tratamento de curta duração de infecções bacterianas nos casos relacionados abaixo, quando se suspeita que a causa sejam cepas produtoras de betalactamase resistentes à amoxicilina (em outras situações, deve-se considerar o uso isolado da amoxicilina):

- infecções do trato respiratório superior (inclusive ouvido, nariz e garganta), em particular sinusite, otite média e tonsilite recorrente; essas infecções são frequentemente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae**, *Moraxella catarrhalis** e *Streptococcus pyogenes*;
- infecções do trato respiratório inferior, em particular exacerbações agudas de bronquite crônica (especialmente se for grave), e broncopneumonia; essas infecções são frequentemente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae** e *Moraxella catarrhalis**;
- infecções do trato urinário, em particular cistite (especialmente se for recorrente ou complicada, excluindo-se prostatite); essas infecções são frequentemente causadas por *Enterobacteriaceae** (sobretudo *Escherichia coli**), *Staphylococcus saprophyticus* e espécies de *Enterococcus**;
- infecções de pele e tecidos moles, em particular celulite, mordidas de animais e abscesso dentário grave com celulite disseminada; essas infecções são frequentemente causadas por *Staphylococcus aureus**, *Streptococcus pyogenes* e espécies de *Bacteroides**.

* Algumas cepas dessas espécies de bactérias produzem betalactamase, tornando-se resistentes à amoxicilina isolada.

A sensibilidade ao Novamox 2x irá variar com a região e com o tempo. Sempre que disponíveis, dados de sensibilidade locais devem ser consultados. Sempre que necessário amostragem microbiológica e testes de sensibilidade devem ser realizados.

As infecções mistas, causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina e por microrganismos produtores de betalactamase sensíveis a Novamox 2x, podem ser tratadas com este produto. Essas infecções não devem necessitar da adição de outro antibiótico resistente às betalactamases.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos avaliaram pacientes adultos com diagnóstico de infecção do trato respiratório superior (inclusive sinusite e amigdalite recorrente) ou inferior, assim como infecção da pele e do tecido subcutâneo, e compararam a eficácia clínica e bacteriológica de amoxicilina + clavulanato de potássio (2 doses diárias) e amoxicilina + clavulanato de potássio (3 doses diárias). Não se observou nenhuma diferença significativa nas taxas de sucesso clínico e bacteriológico entre os grupos testados, em todas as indicações avaliadas. Notou-se uma pequena redução da incidência de diarreia, como evento adverso, no grupo que recebeu amoxicilina + clavulanato de potássio (2 doses diárias) em comparação ao que recebeu amoxicilina + clavulanato de potássio (3 doses diárias).

Amoxicilina + clavulanato de potássio (2 doses diárias) foi comparado a amoxicilina + clavulanato de potássio (3 doses diárias) para pacientes pediátricos com diagnóstico de otite média aguda, amigdalite recorrente e infecção do trato respiratório inferior. Os resultados clínicos observados foram equivalentes entre os grupos testados. Observou-se melhor tolerabilidade à amoxicilina + clavulanato de potássio (2 doses diárias) em comparação à amoxicilina + clavulanato de potássio (3 doses diárias) administrado três vezes ao dia, especialmente com relação à incidência de diarreia (26,7% dos pacientes do grupo de amoxicilina + clavulanato de potássio (2 doses diárias) versus 9,6% dos que receberam amoxicilina + clavulanato de potássio (3 doses diárias); $p < 0,0001$).

BAX, R. Development of a twice daily dosing regimen of amoxicillin/clavulanate. Int J Antimicrob Agents. 30 Suppl 2: S118-21, 2007.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC J01CR02

Mecanismo de ação

A amoxicilina + clavulanato de potássio contém como princípios ativos a amoxicilina, quimicamente D-(-)-alfa-amino-p-hidroxibenzilpenicilina, e o clavulanato de potássio, sal potássico do ácido clavulânico.

A amoxicilina é um antibiótico semissintético com amplo espectro de ação antibacteriana contra muitos microrganismos gram-positivos e gram-negativos. É também, no entanto, sensível à degradação por betalactamases; portanto, o espectro de ação da amoxicilina isolada não inclui os microrganismos que produzem essas enzimas.

O ácido clavulânico é um betalactâmico estruturalmente relacionado às penicilinas que tem a capacidade de inativar grande variedade de enzimas betalactamases, comumente produzidas por microrganismos resistentes às penicilinas e às cefalosporinas.

Tem, em particular, boa atividade contra o plasmídeo mediador das betalactamases, clinicamente importante e frequentemente responsável pela transferência de resistência à droga. É, em geral, menos eficaz contra betalactamases do tipo I mediadas por cromossomos.

A presença do ácido clavulânico na fórmula deste medicamento protege a amoxicilina da degradação pelas enzimas betalactamases e estende de forma efetiva o espectro antibacteriano da amoxicilina por incluir muitas bactérias normalmente resistentes a ela e a outras penicilinas e cefalosporinas. Assim, amoxicilina + clavulanato de potássio tem as propriedades características de antibiótico de amplo espectro e de inibidor de betalactamases. Amoxicilina + clavulanato de potássio é bactericida com relação a ampla variedade de microrganismos.

Efeitos Farmacodinâmicos

Na lista abaixo, os microrganismos foram categorizados de acordo com a sensibilidade in vitro à amoxicilina/clavulanato.

Espécies comumente sensíveis

Bactérias gram-positivas:

- **aeróbias** – *Staphylococcus aureus* (sensível a meticilina)*, *Staphylococcus saprophyticus* (sensível a meticilina), *Staphylococcus coagulase-negativo* (sensível a meticilina), *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes**†, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus agalactiae**†, *Streptococcus spp.* (outros β-hemolíticos)*†.

- **anaeróbias** – *Clostridium sp.*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus spp.*

Bactérias gram-negativas:

- **aeróbias** – *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Moraxella catarrhalis**, *Neisseria gonorrhoeae*, *Vibrio cholerae*, *Pasteurella multocida*.

- **anaeróbias** – *Bacteroides spp.* (inclusive *B. fragilis*), *Capnocytophaga spp.*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium spp.* (inclusive *F. Nucleatum*), *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*

Outras: *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Treponema pallidum*.

Espécies que a resistência adquirida pode se tornar um problema

Bactérias gram-negativas:

Aeróbias: *Escherichia coli**, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae**, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*

Bactérias gram-positivas:

Aeróbias: *Corynebacterium sp.*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae**†, *Streptococcus do grupo Viridans*.

Organismos inerentemente resistentes

Bactérias gram-negativas:

Aeróbias: *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.*, *Hafnia alvei*, *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Yersinia enterocolitica*.

Outras: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia spp.*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma spp.*

* a eficácia clínica de amoxicilina-ácido clavulânico foi demonstrada em estudos clínicos

† microrganismos que não produzem beta-lactamase. Se um microrganismo isolado é sensível à amoxicilina, pode ser considerado sensível à amoxicilina + clavulanato de potássio.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Os dois componentes deste medicamento, a amoxicilina e o ácido clavulânico, são totalmente solúveis em solução aquosa com pH fisiológico. Ambos são rapidamente e bem absorvidos, por administração via oral.

Os valores médios de AUC da amoxicilina são essencialmente os mesmos após a administração de duas doses diárias do comprimido de 875 mg ou a administração de três doses diárias do comprimido de 500 mg para adultos. Não se observa nenhuma diferença entre os esquemas posológicos de 875 mg (duas vezes ao dia) e de 500 mg (três vezes ao dia) quando se compara o T1/2 ou a C_{máx} da amoxicilina após normalização nas diferentes doses administradas. De forma similar, não se observa nenhuma diferença nos valores de T1/2, C_{máx} ou AUC do clavulanato após normalização apropriada da dose.

Realizaram-se estudos farmacocinéticos com crianças, e um deles comparou a administração de amoxicilina + ácido clavulânico (3 doses diárias) com a de duas vezes ao dia. Os dados obtidos indicam que a farmacocinética de eliminação observada em adultos também se aplica a crianças com função renal madura.

A hora da administração de amoxicilina + ácido clavulânico (2 doses diárias) em relação ao início da refeição não tem efeitos marcantes sobre a farmacocinética da amoxicilina em adultos. Em um estudo sobre o comprimido de 875 mg, a hora da administração em relação à ingestão no início da refeição teve efeito marcante sobre a farmacocinética do clavulanato. Com relação a AUC e C_{máx} do clavulanato, os valores médios mais altos e as menores variabilidades interpacientes foram atingidos administrando-se amoxicilina + ácido clavulânico (2 doses diárias) no início da refeição em comparação ao estado de jejum ou ao período de 30 ou 150 minutos após o início da refeição.

Os valores médios de C_{máx}, T_{máx}, T_{1/2} e AUC da amoxicilina e do ácido clavulânico são apresentados abaixo e se referem a uma dose de 875/125 mg de amoxicilina/ácido clavulânico administrada no início da refeição.

Parâmetros farmacocinéticos médios

Administração do fármaco amoxicilina + ácido clavulânico (2 doses diárias)	Dose (mg)	C _{máx} (mg/L)	T _{máx} * (horas)	AUC (mg.h/L)	T _{1/2} (horas)
Amoxicilina	875 mg	12,4	1,5	29,9	1,36
Ácido clavulânico	125 mg	3,3	1,3	6,88	0,92
*Valores médios					

As concentrações séricas da amoxicilina atingidas com amoxicilina + ácido clavulânico 2x são similares às produzidas pela administração oral de doses equivalentes de amoxicilina isolada.

Distribuição

Após a administração intravenosa, pode-se detectar concentrações terapêuticas da amoxicilina e do ácido clavulânico nos tecidos e no fluido intersticial. Foram encontradas concentrações terapêuticas de ambas as drogas na vesícula biliar, tecido abdominal, pele, tecido adiposo e tecidos musculares; no que se refere aos fluidos, elas foram observadas no sinovial, no peritoneal, na bile e no pus.

Nem a amoxicilina nem o ácido clavulânico possuem alta ligação a proteínas; estudos demonstram que, do total dessas drogas no plasma, cerca de 25% do ácido clavulânico e 18% da amoxicilina são ligados a proteínas. Segundo estudos feitos com animais, não há evidências de que algum dos componentes se acumule em qualquer órgão.

A amoxicilina, como a maioria das penicilinas, pode ser detectada no leite materno. Traços de clavulanato também podem ser detectados.

Estudos sobre reprodução realizados com animais demonstraram que a amoxicilina e o ácido clavulânico penetram na barreira placentária. No entanto, não se detectou nenhuma evidência de comprometimento da fertilidade nem de dano ao feto.

Metabolismo

A amoxicilina também é parcialmente eliminada pela urina, como ácido peniciloico inativo, em quantidades equivalentes à proporção de 10% a 25% da dose inicial. O ácido clavulânico é extensivamente metabolizado no homem para 2,5-di-hidro-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-1H-pirol-3-ácido carboxílico e 1-amino-4-hidroxitano-2-ona e eliminado pela urina e pelas fezes como dióxido de carbono no ar expirado.

Eliminação

Como outras penicilinas, a principal via de eliminação da amoxicilina se dá através dos rins, enquanto a eliminação do clavulanato se processa por mecanismos renais e não renais.

Aproximadamente 60% a 70% da amoxicilina e 40% a 65% do ácido clavulânico são excretados de forma inalterada pela urina durante as primeiras 6 horas após a administração da dose única de um comprimido.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Novamox 2x é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a betalactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas.

Novamox 2x é também contraindicado para pacientes com histórico prévio de icterícia/disfunção hepática associadas ao seu uso ou ao uso de penicilina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar o tratamento com Novamox 2x, deve-se fazer uma pesquisa cuidadosa sobre reações prévias de hipersensibilidade a penicilinas e cefalosporinas ou a outros alérgenos.

Há relatos de reações de hipersensibilidade (anafilactoides) graves e ocasionalmente fatais em pacientes que receberam tratamento com penicilina. Essas reações ocorrem, mais provavelmente, em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina (ver Contraindicações).

Deve-se evitar o uso de Novamox 2x em pacientes sob suspeita de mononucleose, uma vez que a ocorrência de *rash* cutâneo de aspecto morbiliforme tem sido associada à amoxicilina.

O uso prolongado pode ocasionalmente resultar em crescimento excessivo de microrganismos não sensíveis.

Foi relatada colite pseudomembranosa com o uso de antibióticos, que pode ter gravidade variada entre leve e risco à vida. Portanto, é importante considerar o diagnóstico de doentes que desenvolvam diarreia durante ou após o uso de antibióticos. Se ocorrer diarreia prolongada ou significativa, ou o paciente sentir cólicas abdominais, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e a condição do paciente investigada.

Houve relatos raros de prolongamento anormal do tempo de protrombina (e aumento da razão normalizada internacional, INR) em alguns pacientes que receberam tratamento com Novamox 2x e anticoagulantes orais. Deve-se fazer monitoramento apropriado quando anticoagulantes forem prescritos para uso concomitante. Podem ser necessários ajustes de dose do anticoagulante oral para manter o nível desejado de anticoagulação.

Observaram-se alterações nos testes de função hepática em alguns pacientes sob tratamento com Novamox 2x. A significância clínica dessas alterações é incerta, mas Novamox 2x deve ser usado com cautela em pacientes que apresentam evidências de disfunção hepática.

Houve relatos raros de icterícia colestática, que pode ser grave, mas geralmente é reversível. Os sinais e sintomas talvez não se manifestem no período de até seis semanas após a interrupção do tratamento.

Para os pacientes com insuficiência renal, deve-se ajustar a dosagem de Novamox 2x de acordo com o grau de disfunção (ver Posologia e Modo de Usar).

Nos pacientes que apresentaram redução da diurese, raramente se observou cristalúria, que ocorreu, sobretudo com terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de amoxicilina, é recomendável que se mantenha ingestão adequada de líquidos para reduzir a possibilidade de cristalúria associada à amoxicilina (ver Superdose).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de probenecida não é recomendável. A probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. O uso concomitante com Novamox 2x pode resultar em aumento e prolongamento dos níveis da amoxicilina no sangue, mas não do ácido clavulânico.

O uso concomitante de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reações alérgicas da pele. Não há dados sobre o uso concomitante de Novamox 2x e alopurinol.

Tal como ocorre com outros antibióticos, Novamox 2x pode afetar a flora intestinal, levando à menor reabsorção de estrógenos e reduzindo, assim, a eficácia de contraceptivos orais combinados.

Há, na literatura, raros casos de aumento da INR em pacientes em uso de acenocumarol ou varfarina que recebem um ciclo de tratamento com amoxicilina. Se a coadministração for necessária, o tempo de protrombina e a INR devem ser cuidadosamente monitorados com adição ou retirada de Novamox 2x.

Em pacientes que receberam micofenolato de mofetila, foi relatada uma redução na concentração do metabólito ativo ácido micofenólico de cerca de 50% após o início do uso de amoxicilina + ácido clavulânico por via oral. A mudança no nível pré-dose pode não representar com precisão alterações na exposição geral ao MPA.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. O medicamento deve ser armazenado na embalagem original até sua total utilização.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos/características organolépticas

Comprimido revestido, branco a levemente amarelado, com forma alongada e sulcado em ambos os lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Uso oral

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, sem mastigar. Se necessário, podem ser partidos pela metade e engolidos, mas não mastigados.

Para minimizar uma potencial intolerância gastrointestinal, deve-se administrar o medicamento no início da refeição. A absorção de Novamox 2x é ideal quando a administração se dá no início da refeição.

Posologia

Um comprimido de Novamox duas vezes ao dia.

Pacientes com insuficiência renal

Para pacientes com TFG ≥ 30 mL/min, nenhum ajuste de dosagem é necessário. Para pacientes com TFG < 30 mL/min, Novamox 2x não é recomendável.

Pacientes com insuficiência hepática

Administrar com cautela e monitorar a função hepática em intervalos regulares. No momento, as evidências são insuficientes para servir como base de uma recomendação de dosagem.

A duração do tratamento deve ser apropriada para a indicação e não se deve exceder 14 dias sem revisão. O tratamento pode ter início por via parenteral e continuar com uma preparação oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações indesejáveis e sua frequência foram definidas com base em dados de estudos clínicos com grande número de pacientes. Do levantamento desses dados, chegou-se às reações classificadas como muito comuns a raras. Já a frequência de todas as outras reações (isto é, daquelas que ocorreram em nível menor que 1/10.000) foi medida principalmente no período pós-comercialização, de acordo com a taxa de relatos, e não corresponde à frequência real.

Utilizou-se a seguinte convenção para classificar as reações de acordo com a frequência: muito comuns ($> 1/10$), comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$), incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e muito raras ($< 1/10.000$).

Reação muito comum ($> 1/10$): diarreia (em adultos)

Reações comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$):

- candidíase mucocutânea
- náusea e vômito (em adultos)*
- diarreia, náusea e vômitos (em crianças)*

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$)

- vertigem e cefaleia
- indigestão
- aumento moderado de AST ou ALT em pacientes sob tratamento com antibióticos betalactâmicos**; o significado desse achado ainda não está claro
- rash cutâneo, prurido e urticária (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado)

Reações raras ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

- leucopenia reversível (inclusive neutropenia grave ou agranulocitose) e trombocitopenia reversível
- eritema multiforme (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado)

Reações muito raras ($< 1/10.000$)

- agranulocitose reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina
- edema angioneurótico, anafilaxia, vasculite por hipersensibilidade e doença do soro
- hiperatividade reversível e convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com função renal prejudicada ou naqueles que recebem altas dosagens)
- colite associada a antibióticos (inclusive colite pseudomembranosa e hemorrágica) (ver Advertências e Precauções)
- hepatite e icterícia colestática** (esses eventos também ocorrem com outras penicilinas ou cefalosporinas)
- síndrome de Stevens-Johnsons, necrose epidérmica tóxica, dermatite bolhosa e exfoliativa e exantema pustuloso generalizado agudo (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado)
- nefrite intersticial e cristalúria (ver Superdose)
- língua pilosa negra

*A náusea está mais associada com altas dosagens orais; se forem evidentes, as reações gastrointestinais podem ser reduzidas administrando-se Novamox 2x no início de uma refeição.

** Houve relatos de eventos hepáticos, predominantemente em pacientes homens e idosos, e esses eventos podem estar associados a tratamentos prolongados. Esses eventos são muito raros em crianças.

Os sinais e sintomas de toxicidade hepática usualmente ocorrem durante ou logo após o tratamento, mas em alguns casos podem não se tornar aparentes até várias semanas após sua interrupção, sendo normalmente reversíveis. Os eventos hepáticos podem ser graves, e em circunstâncias extremamente raras houve relatos de mortes. Elas ocorreram quase sempre entre pacientes com grave doença subjacente ou que usavam concomitantemente medicações com conhecido potencial para causar efeitos hepáticos indesejáveis.

Em casos de eventos adversos, notifique o sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

É pouco provável que ocorram problemas causados por superdosagem de Novamox 2x. Caso sintomas gastrointestinais e distúrbios do balanço hidroeletrolítico se tornem evidentes, deve-se instituir tratamento sintomático, com atenção para o balanço de água/eletrolitos.

Novamox 2x pode ser removido da circulação por hemodiálise. Observou-se cristalúria associada ao uso de amoxicilina.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Informações adicionais

A resistência a muitos antibióticos é causada por enzimas bacterianas que destroem o antibiótico antes que ele possa agir sobre o patógeno. O clavulanato existente na fórmula de Novamox 2x antecipa esse mecanismo de defesa bloqueando as enzimas betalactamases e permitindo, dessa forma, a neutralização dos microrganismos sensíveis ao rápido efeito bactericida da amoxicilina em concentrações prontamente atingidas no corpo.

O clavulanato isolado possui baixa atividade antibacteriana; entretanto, em associação com a amoxicilina, como em Novamox 2x, ele produz um agente antibiótico de amplo espectro e de larga aplicação em hospitais e na clínica geral.

A farmacocinética dos dois componentes de Novamox 2x é quase equivalente. O pico dos níveis séricos das duas substâncias ocorre cerca de 1 hora após a administração oral.

A absorção de Novamox 2x torna-se ideal no início da refeição. Tanto o clavulanato quanto a amoxicilina têm baixos níveis de ligação sérica; cerca de 70% permanecem livres no soro.

A duplicação da dosagem de Novamox 2x pode aumentar os níveis séricos a valores proporcionalmente mais altos.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0210

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann CRF-SP nº. 30.138

Importado por Achē Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Via Dutra, km 222,2

Guarulhos - SP

CNPJ 60.659.463/0001-91

Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:

Sandoz GmbH

Kundl – Áustria

Embalado por (embalagem secundária):

Blisfarma Antibióticos Ltda.

Diadema - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA



NOVAMOX 2x
amoxicilina + clavulanato de potássio

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Pó para preparação extemporânea

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NOVAMOX 2x
amoxicilina + clavulanato de potássio

APRESENTAÇÕES

Pó para preparação extemporânea:

Embalagem contendo frasco com 17,5 g de pó, frasco diluente de 60 ml e seringa dosadora de 10 ml

Embalagem contendo frasco com 25 g de pó, frasco diluente de 90 ml e seringa dosadora de 10 ml

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada 5 ml de suspensão oral de Novamox 2x contém:

amoxicilina (sob a forma de amoxicilina tri-hidratada).....400 mg

ácido clavulânico (sob a forma de clavulanato de potássio).....57 mg

Excipientes: ácido cítrico, citrato de sódio, celulose microcristalina, carmelose sódica, goma xantana, dióxido de silício, aroma de limão, aroma de cereja silvestre, sacarina sódica e manitol.

Diluente: ácido cítrico monohidratado, citrato de sódio di-hidratado, metilparabeno, propilparabeno, sorbato de potássio e água purificada.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Novamox 2x deve ser utilizado de acordo com os guias locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

Novamox 2x é um agente antibiótico com espectro de ação notavelmente amplo contra os patógenos bacterianos de ocorrência comum na clínica geral e em hospitais. A ação inibitória da betalactamase do clavulanato estende o espectro da amoxicilina, abrangendo uma variedade maior de microrganismos, muitos deles resistentes a outros antibióticos betalactâmicos.

Novamox 2x em administração oral, duas vezes ao dia, é indicado para tratamento de curta duração de infecções bacterianas nos casos citados a seguir, quando se suspeita que as cepas produtoras de betalactamase resistentes à amoxicilina sejam a causa dessas infecções. Em outras situações, deve-se considerar a administração isolada de amoxicilina.

- Infecções do trato respiratório superior (inclusive ouvido, nariz e garganta), em particular sinusite, otite média e amigdalite recorrente. Essas infecções são frequentemente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae**, *Moraxella catarrhalis** e *Streptococcus pyogenes*.

- Infecções do trato respiratório inferior, em particular exacerbações agudas de bronquite crônica (especialmente se for considerada grave) e broncopneumonia. Essas infecções são frequentemente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae** e *Moraxella catarrhalis**.

- Infecções do trato geniturinário, em particular cistite (especialmente se for recorrente ou complicada, excluindo-se prostatite). Essas infecções são frequentemente causadas por *Enterobacteriaceae* (sobretudo *Escherichia coli**), *Staphylococcus saprophyticus* e espécies de *Enterococcus**.

- Infecções da pele e dos tecidos moles, em particular celulite, mordidas de animais e abscesso dentário grave com celulite disseminada. Essas infecções são frequentemente causadas por *Staphylococcus aureus**, *Streptococcus pyogenes* e espécies de *Bacteroides**.

* Algumas cepas dessas espécies de bactérias produzem betalactamase, tornando-se resistentes à amoxicilina isolada.

A sensibilidade ao Novamox 2x irá variar com a região e com o tempo. Sempre que disponíveis, dados de sensibilidade locais devem ser consultados. Sempre que necessário, amostragem microbiológica e testes de sensibilidade devem ser realizados.

As infecções mistas causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina em conjunto com microrganismos produtores de betalactamase sensíveis a Novamox 2x podem ser tratadas com o produto. Essas infecções não devem necessitar da adição de outro antibiótico resistente às betalactamases.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos avaliaram pacientes adultos com diagnóstico de infecção do trato respiratório superior (inclusive sinusite e amigdalite recorrente) ou inferior, assim como infecção da pele e do tecido subcutâneo, e compararam a eficácia clínica e bacteriológica de amoxicilina + clavulanato de potássio (2 doses diárias) e amoxicilina + clavulanato de potássio (3 doses diárias). Não se observou nenhuma diferença significativa nas taxas de sucesso clínico e bacteriológico entre os grupos testados, em todas as indicações avaliadas. Notou-se uma pequena redução da incidência de diarreia, como evento adverso, no grupo que recebeu

amoxicilina + clavulanato de potássio (2 doses diárias) em comparação ao que recebeu amoxicilina + clavulanato de potássio (3 doses diárias).

Amoxicilina + clavulanato de potássio (2 doses diárias) foi comparado a amoxicilina + clavulanato de potássio (3 doses diárias) para pacientes pediátricos com diagnóstico de otite média aguda, amigdalite recorrente e infecção do trato respiratório inferior. Os resultados clínicos observados foram equivalentes entre os grupos testados. Observou-se melhor tolerabilidade à amoxicilina + clavulanato de potássio (2 doses diárias) em comparação à amoxicilina + clavulanato de potássio (3 doses diárias) administrado três vezes ao dia, especialmente com relação à incidência de diarreia (26,7% dos pacientes do grupo de amoxicilina + clavulanato de potássio (2 doses diárias) versus 9,6% dos que receberam amoxicilina + clavulanato de potássio (3 doses diárias); $p < 0,0001$).

BAX, R. Development of a twice daily dosing regimen of amoxicillin/clavulanate. Int J Antimicrob Agents. 30 Suppl 2: S118-21, 2007.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC J01CR02

Mecanismo de ação

A amoxicilina + clavulanato de potássio contém como princípios ativos a amoxicilina, quimicamente D-(-)-alfa-amino-p-hidroxibenzilpenicilina, e o clavulanato de potássio, sal potássico do ácido clavulânico.

A amoxicilina é um antibiótico semissintético com amplo espectro de ação antibacteriana contra muitos microrganismos gram-positivos e gram-negativos. É também, no entanto, sensível à degradação por betalactamases; portanto, o espectro de ação da amoxicilina isolada não inclui os microrganismos que produzem essas enzimas.

O ácido clavulânico é um betalactâmico estruturalmente relacionado às penicilinas que tem a capacidade de inativar grande variedade de enzimas betalactamases, comumente produzidas por microrganismos resistentes às penicilinas e às cefalosporinas.

Tem, em particular, boa atividade contra o plasmídeo mediador das betalactamases, clinicamente importante e frequentemente responsável pela transferência de resistência à droga. É, em geral, menos eficaz contra betalactamases do tipo 1 mediadas por cromossomos.

A presença do ácido clavulânico na fórmula deste medicamento protege a amoxicilina da degradação pelas enzimas betalactamases e estende de forma efetiva o espectro antibacteriano da amoxicilina por incluir muitas bactérias normalmente resistentes a ela e a outras penicilinas e cefalosporinas. Assim, amoxicilina + clavulanato de potássio tem as propriedades características de antibiótico de amplo espectro e de inibidor de betalactamases.

Propriedades farmacocinéticas

Realizaram-se estudos farmacocinéticos com crianças, e um deles comparou amoxicilina + clavulanato de potássio em administração de três vezes ao dia com o uso duas vezes ao dia. Todos esses dados indicam que a farmacocinética de eliminação observada em adultos também se aplica a crianças com função renal madura.

O momento da administração de amoxicilina + clavulanato de potássio em relação ao início da refeição não tem efeitos marcantes sobre a farmacocinética da amoxicilina em pacientes adultos. Em um estudo sobre biodisponibilidade, o momento de administração em relação ao início da refeição teve efeito marcante sobre a farmacocinética do clavulanato. No que se refere à AUC e à $C_{máx}$ do clavulanato, os valores médios mais altos e as menores variabilidades interpacientes foram atingidos com a administração de amoxicilina + clavulanato de potássio no início da refeição em comparação ao estado de jejum ou ao período de 30 ou 150 minutos após o início da refeição.

As concentrações séricas de amoxicilina atingidas com amoxicilina + clavulanato de potássio são similares às produzidas pela administração oral de doses equivalentes de amoxicilina isolada.

Efeitos Farmacodinâmicos

Na lista abaixo, os microrganismos foram categorizados de acordo com a sensibilidade in vitro à amoxicilina/clavulanato.

Espécies comumente sensíveis

Bactérias gram-positivas:

- **aeróbias** – *Staphylococcus aureus* (sensível a meticilina)*, *Staphylococcus saprophyticus* (sensível a meticilina), *Staphylococcus coagulase-negativo* (sensível a meticilina), *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes**†, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus agalactiae**†, *Streptococcus spp.* (outros β -hemolíticos)*†.

- **anaeróbias** – *Clostridium sp.*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus spp.*

Bactérias gram-negativas:

- **aeróbias** – *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Moraxella catarrhalis**, *Neisseria gonorrhoeae*, *Vibrio cholerae*, *Pasteurella multocida*.

- **anaeróbias** – *Bacteroides spp.* (inclusive *B. fragilis*), *Capnocytophaga spp.*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium spp.* (inclusive *F. Nucleatum*), *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*

Outras: *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Treponema pallidum*.

Espécies que a resistência adquirida pode se tornar um problema

Bactérias gram-negativas:

Aeróbias: *Escherichia coli**, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae**, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*

Bactérias gram-positivas:

Aeróbias: *Corynebacterium sp.*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae**†, *Streptococcus* do grupo *Viridans*.

Organismos inerentemente resistentes

Bactérias gram-negativas:

Aeróbias: *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.*, *Hafnia alvei*, *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Yersinia enterocolitica*.

Outras: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia spp.*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma spp.*

* a eficácia clínica de amoxicilina-ácido clavulânico foi demonstrada em estudos clínicos

† microrganismos que não produzem beta-lactamase. Se um microrganismo isolado é sensível à amoxicilina, pode ser considerado sensível à amoxicilina + clavulanato de potássio.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Os dois componentes deste medicamento, a amoxicilina e o ácido clavulânico, são totalmente solúveis em solução aquosa com pH fisiológico. Ambos são rapidamente e bem absorvidos, por administração via oral. A absorção de amoxicilina-clavulanato é otimizada quando tomada no início de uma refeição.

Distribuição

Após a administração intravenosa, pode-se detectar concentrações terapêuticas da amoxicilina e do ácido clavulânico nos tecidos e no fluido intersticial. Foram encontradas concentrações terapêuticas de ambas as drogas na vesícula biliar, tecido abdominal, pele, tecido adiposo e tecidos musculares; no que se refere aos fluidos, elas foram observadas no sinovial, no peritoneal, na bile e no pus.

Nem a amoxicilina nem o ácido clavulânico possuem alta ligação a proteínas; estudos demonstram que, do total dessas drogas no plasma, cerca de 25% do ácido clavulânico e 18% da amoxicilina são ligados a proteínas. Segundo estudos feitos com animais, não há evidências de que algum dos componentes se acumule em qualquer órgão.

A amoxicilina, como a maioria das penicilinas, pode ser detectada no leite materno, que também contém traços de clavulanato. Com exceção do risco de sensibilização associado com essa excreção, não existem efeitos prejudiciais conhecidos para o recém-nascido lactente.

Estudos sobre reprodução realizados com animais demonstraram que a amoxicilina e o ácido clavulânico penetram na barreira placentária. No entanto, não se detectou nenhuma evidência de comprometimento da fertilidade nem de dano ao feto.

Metabolismo

A amoxicilina também é parcialmente eliminada pela urina, como ácido peniciloico inativo, em quantidades equivalentes à proporção de 10% a 25% da dose inicial. O ácido clavulânico é extensivamente metabolizado no homem para 2,5-di-hidro-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-1H-pirol-3-ácido carboxílico e 1-amino-4-hidroxitano-2-ona e eliminado pela urina e pelas fezes como dióxido de carbono no ar expirado.

Eliminação

Assim como outras penicilinas, a amoxicilina tem como principal via de eliminação os rins. Já o clavulanato é eliminado tanto por via renal como não renal.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Novamox 2x é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a betalactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas.

Novamox 2x é também contraindicado para pacientes com histórico prévio de icterícia/disfunção hepática associadas ao seu uso ou ao uso de penicilina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar o tratamento com Novamox 2x, deve-se fazer uma pesquisa cuidadosa sobre reações prévias de hipersensibilidade a penicilinas, cefalosporinas ou a outros alérgenos.

Houve relatos de reações de hipersensibilidade (anafilactoides) graves e ocasionalmente fatais em pacientes que receberam tratamento com penicilina. Essas reações ocorrem, mais provavelmente, em indivíduos com histórico de hipersensibilidade à penicilina. Se houver reação alérgica, deve-se interromper o tratamento com Novamox 2x e instituir terapias alternativas adequadas. As reações anafilactoides graves requerem tratamento emergencial imediato com adrenalina.

Deve-se evitar o uso de Novamox 2x em pacientes sob suspeita de mononucleose, uma vez que a ocorrência de *rash* cutâneo de aspecto morbiliforme tem sido associada à amoxicilina (ver Contraindicações).

O uso prolongado pode ocasionalmente resultar em crescimento excessivo de microrganismos não sensíveis.

Foi relatada colite pseudomembranosa com o uso de antibióticos, que pode ter gravidade variada entre leve e risco à vida. Portanto, é importante considerar o diagnóstico de doentes que desenvolvam diarreia durante ou após o uso de antibióticos. Se ocorrer diarreia prolongada ou significativa, ou o paciente sentir cólicas abdominais, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e a condição do paciente investigada.

Houve relatos raros de prolongamento anormal do tempo de protrombina (aumento da razão normalizada internacional, INR) em pacientes tratados com Novamox 2x e anticoagulantes orais. Deve-se efetuar monitoramento apropriado em caso de prescrição concomitante de anticoagulantes. Podem ser necessários ajustes de dose de anticoagulantes orais para manter o nível desejado de anticoagulação.

Observaram-se alterações nos testes de função hepática de alguns pacientes sob tratamento com Novamox 2x. A significância clínica dessas alterações é incerta, mas este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes que apresentam evidências de disfunção hepática.

Raramente se relatou icterícia colestática, que pode ser grave mas geralmente é reversível. Os sinais e sintomas de icterícia talvez surjam tardiamente e só se manifestem várias semanas após a interrupção do tratamento.

Novamox 2x em suspensão oral não é recomendável para pacientes com insuficiência renal moderada ou grave.

Os relatos de cristalúria em pacientes com diurese reduzida foram raros e ocorreram predominantemente naqueles sob terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de amoxicilina, recomenda-se manter ingestão adequada de líquidos para reduzir a possibilidade de cristalúria associada ao uso da amoxicilina (ver Superdose).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

Não se observaram efeitos adversos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas.

Gravidez e lactação

Estudos sobre reprodução com animais (camundongos e ratos) que receberam Novamox 2x em administração oral e parenteral não demonstraram efeitos teratogênicos. Em um único estudo, feito com mulheres que tiveram parto prematuro e ruptura precoce da bolsa amniótica, relatou-se que o uso profilático de Novamox 2x pode estar associado ao aumento do risco de o recém-nascido apresentar enterocolite necrotizante. Assim como todos os medicamentos, o uso de Novamox 2x deve ser evitado na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que o médico o considere essencial.

Novamox 2x pode ser administrado durante o período de lactação. Com exceção do risco de sensibilidade associado à excreção de pequenas quantidades da droga no leite materno, não há efeitos nocivos conhecidos para o bebê lactente.

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de probenecida não é recomendável. A probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. O uso concomitante com Novamox 2x pode resultar no aumento e no prolongamento dos níveis de amoxicilina no sangue, mas não de ácido clavulânico.

O uso de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reações alérgicas da pele. Não há dados sobre o uso de Novamox 2x com alopurinol.

Tal como ocorre com outros antibióticos, Novamox 2x pode afetar a flora intestinal, levando à menor reabsorção de estrógenos, e assim reduzir a eficácia dos contraceptivos orais combinados.

Há, na literatura, casos raros de aumento da INR em pacientes que usam acenocumarol ou varfarina e recebem um ciclo de tratamento com amoxicilina. Se a coadministração for necessária, o tempo de protrombina e a INR devem ser cuidadosamente monitorados, ao início ou na interrupção da terapia com Novamox 2x.

Em pacientes que receberam micofenolato de mofetila, foi relatada uma redução na concentração do metabólito ativo ácido micofenólico de cerca de 50% após o início do uso de amoxicilina + ácido clavulânico por via oral. A mudança no nível pré-dose pode não representar com precisão alterações na exposição geral ao MPA.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. O medicamento deve ser armazenado na embalagem original até sua total utilização.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico/características organolépticas

Pó fino, branco a levemente amarelado, livre de partículas estranhas.

Tanto o pó, quanto a suspensão oral imediatamente após a reconstituição, apresentam uma coloração que pode variar do branco a levemente amarelado.

A suspensão oral, após reconstituição, deve ser mantida sob refrigeração (de 2 a 8°C), conservando-se por um período de 10 dias. Se não for mantida na geladeira, a suspensão escurece gradativamente e fica amarelo-escura em 48 horas e marrom-tijolo após 96 horas. Com 11 dias, mesmo guardada na geladeira, a suspensão se torna amarelo-escura e, depois disso, passa a marrom-tijolo. Portanto, após 10 dias da reconstituição, o produto deve ser descartado.

A manutenção da suspensão oral em geladeira é essencial para a conservação do medicamento, portanto, a cada administração, ao retirar a dose necessária, retorne o frasco à geladeira imediatamente.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação e após a reconstituição sua validade é de 10 dias. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso oral

Para preparar a suspensão, leia atentamente as instruções para reconstituição apresentadas abaixo.

Para reduzir desconfortos no estômago ou no intestino, tome este medicamento no início da refeição.

O tratamento não deve ser estendido por mais de 14 dias sem a revisão do médico.

IMPORTANTE: AGITE O FRASCO ANTES DE ABRI-LO ATÉ DEIXAR O PÓ SOLTO. ISSO FACILITARÁ A RECONSTITUIÇÃO.

Modo de preparar:

1. Retire a tampa plástica do frasco diluente.
2. Retire a tampa plástica do frasco contendo o pó.
3. Adicione o volume total do frasco com diluente ao frasco contendo o pó (fig. 1).



4. Coloque a tampa com orifício (batoque) (fig. 2).



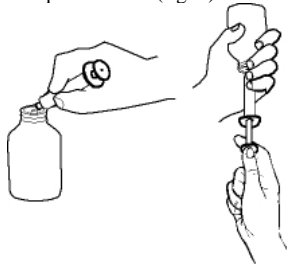
5. Tampe o frasco com a tampa plástica e agite bem até que se forme uma suspensão homogênea (fig. 3). O volume total da suspensão oral será de 70 ml ou de 100 ml. Após reconstituição, cada 5 ml da suspensão de Novamox 2x contém 400 mg de amoxicilina e 57 mg de clavulanato de potássio.



Modo de administração da suspensão oral:

Agite a suspensão antes de usar.

1. Retire a tampa plástica.
2. Ajuste a seringa no orifício, vire o frasco de cabeça para baixo e puxe o êmbolo da seringa para retirar a dose recomendada pelo médico (fig. 4). **Feche bem o frasco e retorne-o à geladeira.**



3. Administre a dose contida na seringa diretamente na boca da criança, empurrando o êmbolo até o final (fig. 5).



Lave bem a seringa dosadora após cada administração.

4. Novamox 2x deve ser tomado duas vezes ao dia, de 12 em 12 horas. Lembre-se de guardá-lo na geladeira, e pelo período máximo de 10 dias. AGITAR O FRASCO E RETIRAR O AR DA SERINGA DOSADORA ANTES DE ADMINISTRAR CADA DOSE.

Posologia

A dose usual diária recomendada é:

- 25/3,6 mg/kg/dia para infecções leves a moderadas (infecções das vias respiratórias superiores, como amigdalite recorrente, infecções das vias respiratórias inferiores e infecções da pele e dos tecidos moles);
- 45/6,4 mg/kg/dia para tratamento de infecções mais sérias (infecções das vias respiratórias superiores, como otite média e sinusite, infecções das vias respiratórias inferiores, como broncopneumonia, e infecções urinárias).

As tabelas abaixo fornecem instruções de dosagem para crianças.

Crianças acima de 2 anos:

25/3,6 mg/kg/dia	2 - 6 anos (13 - 21 kg)	2,5 ml de NOVAMOX 2x 400 mg + 57 mg/ 5 ml	2 x ao dia
	7 - 12 anos (22 - 40 kg)	5,0 ml de NOVAMOX 2x suspensão 400 mg + 57 mg/ 5 ml	2 x ao dia
45/6,4 mg/kg/dia	2 - 6 anos (13 - 21 kg)	5,0 ml de NOVAMOX 2x suspensão 400 mg + 57 mg/ 5 ml	2 x ao dia
	7 - 12 anos (22 - 40 kg)	10,0 ml de NOVAMOX 2x suspensão 400 mg + 57 mg/ 5 ml	2 x ao dia

Crianças de 2 meses a 2 anos:

Crianças abaixo de 2 anos devem receber doses de acordo com o peso corporal.

NOVAMOX 2x suspensão oral 400 mg + 57 mg/5 ml		
Peso (kg)	25/3,6 mg/kg/dia (ml/2 x ao dia)	45/6,4 mg/kg/dia (ml/2 x ao dia)
2	0,3 ml	0,6 ml
3	0,5 ml	0,8 ml
4	0,6 ml	1,1 ml
5	0,8 ml	1,4 ml
6	0,9 ml	1,7 ml
7	1,1 ml	2,0 ml
8	1,3 ml	2,3 ml
9	1,4 ml	2,5 ml
10	1,6 ml	2,8 ml
11	1,7 ml	3,1 ml
12	1,9 ml	3,4 ml
13	2,0 ml	3,7 ml
14	2,2 ml	3,9 ml
15	2,3 ml	4,2 ml

A experiência com Novamox 2x suspensão 400 mg + 57 mg/5 ml é insuficiente para embasar recomendações de dosagem para crianças abaixo de 2 meses de idade.

Bebês com função renal ainda não plenamente desenvolvida

Não se recomenda o uso de Novamox 2x suspensão 400 mg + 57 mg/5 ml em bebês com função renal (dos rins) ainda não plenamente desenvolvida.

Insuficiência renal

Para pacientes com insuficiência renal leve a moderada (taxa de filtração glomerular (TFG) >30 mL/min), nenhum ajuste de dosagem é necessário. Para pacientes com insuficiência renal grave (TFG <30 mL/min), Novamox 2x não é recomendável.

Insuficiência hepática

A esses pacientes, recomenda-se cautela no uso de Novamox 2x. O médico deve monitorar a função hepática em intervalos regulares. As evidências atuais são insuficientes para servir de base para uma recomendação de dosagem.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Usaram-se dados de estudos clínicos feitos com grande número de pacientes para determinar a frequência das reações indesejáveis (de muito comuns a raras). A frequência de todas as outras reações indesejáveis (isto é, aquelas que ocorreram em nível menor que 1/10.000) foi determinada utilizando-se principalmente dados de pós-comercialização e se refere à taxa de relatos, e não à frequência real.

Reação muito comum (>1/10): diarreia (em adultos)

Reações comuns (>1/100 e <1/10):

- candidíase mucocutânea
- náusea e vômito(em adultos)*
- diarreia, náusea e vômitos (em crianças)*

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100):

- tontura
- dor de cabeça
- indigestão
- aumento moderado de AST ou ALT em pacientes sob tratamento com antibióticos betalactâmicos, mas o significado desse achado ainda é desconhecido**
- *rash* cutâneo, prurido e urticária (se ocorrer qualquer reação dermatológica de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado)

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000):

- leucopenia reversível (inclusive neutropenia) e trombocitopenia
- eritema multiforme (se ocorrer qualquer reação dermatológica de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado)

Reações muito raras (<1/10.000):

- agranulocitose reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina
- edema angioneurótico, anafilaxia, síndrome semelhante à doença do soro e vasculite de hipersensibilidade
- hiperatividade reversível e convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com disfunção renal ou nos que recebem altas dosagens)
- colite associada a antibióticos (inclusive colite pseudomembranosa e hemorrágica) (ver Advertências e Precauções)
- descoloração superficial dos dentes (relatos muito raros em crianças); uma boa higiene oral pode ajudar a prevenir o problema, que normalmente é removido pela escovação
- língua pilosa negra
- hepatite e icterícia colestática* (esses eventos foram notados com outros penicílicos e cefalosporínicos)
- síndrome de Stevens-Johnsons, necrose epidérmica tóxica, dermatite exfoliativa bolhosa e exantema pustuloso generalizado agudo (se ocorrer qualquer reação dermatológica de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado)
- nefrite intersticial e cristalúria (associada ao uso da amoxicilina, em alguns casos pode levar à insuficiência renal)
- prurido vaginal, ulceração e secreção

*a náusea é comumente associada a altas dosagens orais; caso se evidenciem reações gastrointestinais, é possível reduzi-las administrando-se a dose no início das refeições

** Houve relatos de eventos hepáticos, predominantemente em homens idosos, que podem estar associados a tratamentos prolongados. Esses eventos são muito raros em crianças. Os sinais e sintomas de toxicidade hepática usualmente ocorrem durante ou logo após o tratamento, mas em alguns casos só se manifestam várias semanas após sua interrupção, sendo normalmente reversíveis.

Os eventos hepáticos podem tornar-se graves e houve, em circunstâncias extremamente raras, relatos de mortes. Elas ocorreram quase sempre entre pacientes com grave doença subjacente ou que usavam concomitantemente medicações de conhecido potencial causador de efeitos hepáticos indesejáveis.

Em casos de eventos adversos, notifique o sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

É pouco provável que ocorram problemas causados por superdosagem de Novamox 2x. Caso sintomas gastrointestinais e distúrbios do balanço hidroeletrolítico se tornem evidentes, deve-se instituir tratamento sintomático, com atenção para o balanço de água/eletrolitos. Novamox 2x pode ser removido da circulação por hemodiálise.

Observou-se cristalúria associada ao uso de amoxicilina, o que, em alguns casos, levou à insuficiência renal.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

Informações adicionais

A resistência a muitos antibióticos é causada por enzimas bacterianas que destroem o antibiótico antes que ele possa agir sobre o patógeno. O clavulanato existente na fórmula de Novamox 2x antecipa esse mecanismo de defesa bloqueando as enzimas betalactamases e permitindo, dessa forma, a neutralização dos microrganismos sensíveis ao rápido efeito bactericida da amoxicilina em concentrações prontamente atingidas no corpo.

Usado isoladamente, o clavulanato apresenta baixa atividade antibacteriana; entretanto, em associação com a amoxicilina, como em Novamox 2x, se torna um agente antibiótico de amplo espectro e de larga aplicação em hospitais e na clínica geral.

A farmacocinética dos dois componentes de Novamox 2x é quase equivalente. O pico dos níveis séricos das duas substâncias ocorre cerca de 1 hora após a administração oral. A absorção de Novamox 2x torna-se ideal no início da refeição. Tanto o clavulanato quanto a amoxicilina têm baixos níveis de ligação sérica; cerca de 70% permanecem livres no soro.

A duplicação da dosagem de Novamox 2x pode aumentar os níveis séricos a valores proporcionalmente mais altos.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0210

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann CRF-SP nº. 30.138

Importado e Embalado (embalagem secundária) por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Via Dutra, km 222,2

Guarulhos - SP

CNPJ 60.659.463/0001-91

Indústria Brasileira

Fabricado por:

LEK Pharmaceutical and Chemical Company d.d. - Prevalje - Eslovênia

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/02/2014	0153642147	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/02/2014	0153642147	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/02/2014	Atualização de acordo com a bula do medicamento referência publicada no bulário eletrônico	VP e VPS	875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 14 875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 20 (80 MG + 11,4 MG/ML APÓS RECONST) PÓ PREP EXT CT FR VD AMB + FR VD AMB DIL X 60 ML (80 MG + 11,4 MG/ML APÓS RECONST) PÓ PREP EXT CT FR VD AMB + FR VD AMB DIL X 90 ML
10/04/2015		10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/11/2014	1022903145	10144 - SIMILAR - Inclusão de local de embalagem primária	08/12/2014	Alteração do item “III. DIZERES LEGAIS”	VP e VPS	875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 14 875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 20 (80 MG + 11,4 MG/ML APÓS RECONST) PÓ PREP EXT CT FR VD AMB + FR VD AMB DIL X 60 ML (80 MG + 11,4 MG/ML APÓS RECONST) PÓ

									PREP EXT CT FR VD AMB + FR VD AMB DIL X 90 ML
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---