

Reações adversas e alterações de exames laboratoriais:

NOVAMOX 2x É GERALMENTE BEM TOLERADO. A MAIORIA DOS EFEITOS COLATERAIS OBSERVADOS EM ESTUDOS CLÍNICOS FORAM DE UMA NATUREZA LEVE E TRANSITÓRIA E MENOS QUE 3% DOS PACIENTES DESCONTINUARAM A TERAPIA DEVIDO A EFEITOS COLATERAIS RELACIONADOS COM A DROGA. DOS ESTUDOS ORIGINAIS, ONDE TANTO PACIENTES PEDIÁTRICOS COMO ADULTOS FORAM INSCRITOS, OS EFEITOS ADVERSOS MAIS FREQUENTEMENTE RELATADOS FORAM DIARRÉIA/FEZES PASTOSAS (9%), NÁUSEA (3%), “RASHES” CUTÂNEOS E URTICÁRIA (3%), VÔMITO (1%) E VAGINITE (1%). A INCIDÊNCIA TOTAL DE EFEITOS COLATERAIS, E EM PARTICULAR DIARRÉIA, AUMENTOU COM A DOSE RECOMENDADA MAIS ELEVADA. OUTRAS REAÇÕES MENOS FREQUENTEMENTE RELATADAS INCLUEM: DESCONFORTO ABDOMINAL, FLATULÊNCIA E CEFALÉIA.

EM PACIENTES PEDIÁTRICOS (COM IDADE ENTRE 2 MESES E 12 ANOS), UM ESTUDO CLÍNICO AMERICANO/CANADENSE FOI CONDUZIDO, O QUAL COMPAROU **NOVAMOX 2x** 45/6,4 MG/KG/DIA (DIVIDIDO A CADA 12 H) POR 10 DIAS VERSUS AMOXICILINA E CLAVULANATO DE POTÁSSIO 40/10 MG/KG/DIA (DIVIDIDO A CADA 8 H) POR 10 DIAS NO TRATAMENTO DE OTITE MÉDIA AGUDA. UM TOTAL DE 575 PACIENTES FORAM INSCRITOS, E SOMENTE AS FORMULAÇÕES DE SUSPENSÃO ORAL FORAM USADAS NESTE ESTUDO. DE MANEIRA GERAL, O PERFIL DO EVENTO ADVERSO OBSERVADO FOI COMPARÁVEL COM AQUELE NOTADO ACIMA. CONTUDO, HOUVE DIFERENÇAS NOS ÍNDICES DE DIARRÉIA, “RASHES” CUTÂNEOS/URTICÁRIA, E ÁREAS DE ASSADURA (VIDE “ESTUDOS CLÍNICOS”). AS SEQUINTES REAÇÕES ADVERSAS FORAM RELATADAS PARA OS ANTIBIÓTICOS DA CLASSE DAS AMPICILINAS:

GASTRINTESTINAIS: DIARRÉIA, NÁUSEA, VÔMITO, INDIGESTÃO, GASTRITE, ESTOMATITE, GLOSSITE, LÍNGUA NEGRA PILOSA, ENTEROCOLITE, CANDIDÍASE MUCOCUTÂNEA E COLITE PSEUDOMEMBRANOSA. O INÍCIO DOS SINTOMAS DA COLITE PSEUDOMEMBRANOSA PODE OCORRER DURANTE OU APÓS O TRATAMENTO COM O ANTIBIÓTICO (VIDE “ADVERTÊNCIAS”).

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE: “RASHES” CUTÂNEOS, PRURIDO, URTICÁRIA, ANGIOEDEMA, REAÇÕES SEMELHANTES A DOENÇA DO SORO (URTICÁRIA OU “RASH” CUTÂNEO ACOMPANHADOS POR ARTRITE, ARTRALGIA, MIALGIA E FREQUENTEMENTE FEBRE), ERITEMA MULTIFORME (RARAMENTE SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON) E UM CASO OCASIONAL DE DERMATITE ESFOLIATIVA (INCLUINDO NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA) FORAM RELATADOS. ESTAS REAÇÕES PODEM SER CONTROLADAS COM ANTI-HISTAMÍNICOS E, SE NECESSÁRIO, COM CORTICOSTERÓIDES SISTÊMICOS. QUANDO TAIS REAÇÕES OCORREREM, A DROGA DEVE SER DESCONTINUADA, A MENOS QUE A OPINIÃO DO MÉDICO ORDENE DIFERENTEMENTE. REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE (ANAFILÁTICAS) SÉRIAS E OCASIONALMENTE FATAIS PODEM OCORRER COM A PENICILINA ORAL (VIDE “ADVERTÊNCIAS”).

HEPÁTICAS: UM AUMENTO MODERADO NA AST (TGO) E/OU NA ALT (TGP) FOI NOTADO EM PACIENTES TRATADOS COM ANTIBIÓTICOS DA CLASSE DAS AMPICILINAS, MAS A SIGNIFICÂNCIA DESTES ACHADOS É DESCONHECIDA. DISFUNÇÃO HEPÁTICA, INCLUINDO AUMENTOS NAS TRANSAMINASES SÉRICAS (AST E/OU ALT), BILIRRUBINA SÉRICA E/OU FOSFATASE ALCALINA, NÃO FORAM FREQUENTEMENTE RELATADOS COM **NOVAMOX 2x**. OS ACHADOS HISTOLÓGICOS NA BIÓPSIA HEPÁTICA CONSISTIRAM PREDOMINANTEMENTE DE ALTERAÇÕES COLESTÁTICAS, HEPATOCELULARES, OU COLESTÁTICA-HEPATOCELULARES MISTAS. O INÍCIO DOS SINAIS/SINTOMAS DA DISFUNÇÃO HEPÁTICA PODE OCORRER DURANTE OU VÁRIAS SEMANAS APÓS A TERAPIA TER SIDO DESCONTINUADA. A DISFUNÇÃO HEPÁTICA, QUE PODE SER SEVERA, É USUALMENTE REVERSÍVEL. **RENAIS:** NEFRITE INTERSTICIAL E HEMATURIA FORAM RARAMENTE RELATADAS.

SISTEMAS HEMÁTICO E LINFÁTICO: ANEMIA, TROMBOCITOPENIA, PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA, EOSINOFILIA, LEUCOPENIA E AGRANULOCITOSE FORAM RELATADAS DURANTE A TERAPIA COM PENICILINAS. ESTAS REAÇÕES SÃO USUALMENTE REVERSÍVEIS COM A DESCONTINUAÇÃO DA TERAPIA E SÃO CONSIDERADAS COMO FENÔMENOS DE HIPERSENSIBILIDADE. UMA LEVE TROMBOCITOSE FOI NOTADA EM MENOS DE 1% DOS PACIENTES TRATADOS COM **NOVAMOX 2x**.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL: HIPERATIVIDADE REVERSÍVEL, AGITAÇÃO, ANSIEDADE, INSÔNIA, CONFUSÃO, ALTERAÇÕES DE COMPORTAMENTO, E/OU TONTURA FORAM RARAMENTE RELATADAS.

Interações entre a droga e os testes laboratoriais:

A administração oral de **NOVAMOX 2x** resultará em concentrações elevadas de amoxicilina na urina. As concentrações elevadas de amplicilina na urina podem resultar em reações falso-positivas quando for testada a presença de glicose na urina usando Clinitest[®], solução de Benedict ou solução de Fehling. Uma vez que este efeito pode também ocorrer com a amoxicilina e portanto com **NOVAMOX 2x**, é recomendado que os testes de glicose baseados nas reações enzimáticas de glicose-oxidase (tais como: Clinistix[®] ou Tes-Tape[®]) sejam usados. Após a administração de amplicilina a mulheres grávidas, uma diminuição transitória na concentração plasmática de estriol conjugado total, estriol-glicuronídeo, estrona e estradiol conjugados foi notada. Este efeito pode também ocorrer com a amoxicilina, e portanto com **NOVAMOX 2x**.

Posologia:

Adultos: Para infecções mais severas e infecções do trato respiratório, a dose deve ser de 1 comprimido de **NOVAMOX 2x** 875 mg a cada 12 horas. Adultos que têm dificuldade para deglutar, podem receber a suspensão oral de 400 mg/5 ml no lugar do comprimido de 875 mg. Vide recomendações de dosagem abaixo para crianças pesando 40 kg ou mais.

Pacientes com a função renal comprometida não requerem geralmente uma redução da dose a menos que o comprometimento seja severo. Pacientes severamente comprometidos com uma taxa de filtração glomerular < 30 ml/minuto, não devem receber o comprimido de 875 mg. Pacientes hepaticamente comprometidos devem ter sua dose titulada com cautela e a função hepática monitorada em intervalos regulares (vide “Advertências”).

Pacientes pediátricos: Baseado no componente amoxicilina, **NOVAMOX 2x** deve ser administrado como se segue:

Neonatos e crianças com idade < 12 semanas (3 meses): Devido à função renal não estar completamente desenvolvida, afetando a eliminação da amoxicilina neste grupo de idade, a dose recomendada de **NOVAMOX 2x** é de 30 mg/kg/dia (como dose diária total) dividida a cada 12 horas, com base no componente amoxicilina. A eliminação do clavulanato é inalterada neste grupo de idade.

Pacientes com idade de 12 semanas (3 meses) e mais velhos:

Infecções	Regime de dosagem a cada 12 h ^{II} ^{II}
	Suspensão oral de 400 mg/5 ml
Otite média***, sinusite, infecções do trato respiratório inferior e infecções mais severas	45 mg/kg/dia (como dose diária total) dividida a cada 12 h
Infecções menos severas	25 mg/kg/dia (como dose diária total) dividida a cada 12 h

^{II} ^{II} O regime de dosagem a cada 12 h é recomendado porque está associado com diarréia significativamente menor (vide “Estudos clínicos”). *** A duração da terapia estudada e recomendada para a otite média aguda é de 10 dias.

Pacientes pediátricos pesando 40 kg ou mais: Devem ser titulados de acordo com as seguintes recomendações para um adulto: Para infecções mais severas e infecções do trato respiratório, a dose deve ser de 1 comprimido de **NOVAMOX 2x** 875 mg a cada 12 horas. Os adultos tratados com 875 mg a cada 12 horas, experimentaram significativamente menos diarréia severa ou menos afastamentos por diarréia. Os pacientes hepaticamente comprometidos devem ser titulados com cautela e a função hepática monitorada em intervalos regulares (vide “Advertências”).

NOVAMOX 2x suspensão oral: AGITE BEM ANTES DE USAR

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 100 ml.

Modo de administração da suspensão oral:

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

Atenção:

1. A suspensão oral, após reconstituição, deve ser mantida sob refrigeração, conservando-se por um período de 10 dias. Após esse período a suspensão oral deve ser descartada.
2. Agite sempre o frasco com a suspensão oral antes de retirar o medicamento.
3. Cada 5 ml da suspensão oral reconstituída contém 400 mg de amoxicilina (sob forma triidratada) e 57 mg de ácido clavulânico (como clavulanato de potássio).

NOTA: **NOVAMOX 2x** comprimidos revestidos e suspensão oral podem ser administrados sem levar em consideração as refeições; contudo, a absorção do clavulanato de potássio é melhorada quando **NOVAMOX 2x** for administrado no início de uma refeição. Para minimizar o potencial para a intolerância gastrointestinal, **NOVAMOX 2x** deve ser administrado no início de uma refeição.

Conduta na superdosagem:

A amoxicilina pode ser removida da circulação por hemodíalise. O peso molecular, o grau de ligação protéica e o perfil farmacocinético do ácido clavulânico juntos com a informação de um único paciente com insuficiência renal, todos sugerem que este componente também pode ser removido por hemodíalise.

Pacientes idosos:

As mesmas orientações dadas aos adultos devem ser seguidas para os pacientes idosos, observando-se as recomendações específicas para grupos de pacientes descritos nos itens “Precauções”, “Advertências” e “Contra-indicações”.

AGITE BEM ANTES DE USAR

MS - 1.0573.0210

Farmacêutico Responsável: Dr. Wilson R. Farias CRF-SP nº 9555

NOVAMOX 2x 875/125 mg comprimidos revestidos

Importado por Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Via Dutra, km 222,2 - Guarulhos - SP

CNPJ 60.659.463/0001-91 - Indústria Brasileira

Produzido por Sandoz GmbH - Kundl - Áustria

Embalado por Eurofarma Laboratórios Ltda. - São Paulo - SP

NOVAMOX 2X 400 mg/57 mg/5 ml

Importado por Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Via Dutra, km 222,2 - Guarulhos - SP

CNPJ 60.659.463/0001-91 - Indústria Brasileira

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

Embalado por Eurofarma Laboratórios Ltda. - São Paulo - SP

Número do lote, data de fabricação e validade: vide embalagem externa.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



NOVAMOX 2x

amoxicilina, clavulanato de potássio

Comprimidos revestidos em frasco de 14 e 20

Frasco de vidro contendo 17,5 g de pó, frasco diluente de 60 ml e uma seringa dosadora de 10 ml que equivale a 400 mg/5 ml de amoxicilina e 57 mg/5 ml de ácido clavulânico (como clavulanato de potássio)

Frasco de vidro contendo 25,0 g de pó, frasco diluente de 90 ml e uma seringa dosadora de 10 ml que equivale a 400 mg/5 ml de amoxicilina e 57 mg/5 ml de ácido clavulânico (como clavulanato de potássio)

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composições completas:

Cada comprimido revestido contém:
amoxicilina (sob forma triidratada) 875 mg
ácido clavulânico (sob forma de clavulanato de potássio) 125 mg

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

Cada 5 ml contém após reconstituição:

amoxicilina (sob forma triidratada) 400 mg
ácido clavulânico (sob forma de clavulanato de potássio) 57 mg

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

Diluente: propilparabeno, sorbato de potássio, ácido cítrico monoidratado, citrato de sódio diidratado, corante amarelo FDC nº 5, metilparabeno e água purificada.

INFORMAÇÃO AO PACIENTE:

NOVAMOX 2x quando conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C) e ao abrigo da luz e umidade, apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. A suspensão oral, após reconstituição, deve ser mantida sob refrigeração, conservando-se por um período de 10 dias. Não congelar. NUNCA USE MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ALÉM DE NÃO OBTER O EFEITO DESEJADO, PODE PREJUDICAR A SUA SAÚDE.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: diarréia, coceira, vermelhidão, enjôo e/ou vômitos.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Não ingerir **NOVAMOX 2x** concomitantemente com medicamentos contendo probenecida, allopurinol e amplicilina.

NOVAMOX 2x suspensão oral contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

NOVAMOX 2x é contra-indicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula e em pacientes com histórico de reações alérgicas a qualquer penicilina. É contra-indicado em pacientes com histórico prévio de icterícia colestática/disfunção hepática associadas ao NOVAMOX 2x.

NOVAMOX 2x comprimidos revestidos e suspensão oral podem ser administrados sem levar em consideração as refeições; contudo, a absorção do clavulanato de potássio é melhorada quando **NOVAMOX 2x** forem administrados no início de uma refeição. Para minimizar o potencial para a intolerância gastrointestinal, **NOVAMOX 2x** devem ser administrados no início de uma refeição.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento. O risco/benefício do uso de **NOVAMOX 2x** em gestantes deve ser avaliado por um médico, pois a segurança do **NOVAMOX 2x** durante a gravidez não foi ainda estabelecida.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA:

NOVAMOX 2x é uma combinação antibacteriana oral consistindo do antibiótico semi-sintético amoxicilina e do inibidor da betalactamase, o clavulanato de potássio (o sal potássico do ácido clavulânico). A amoxicilina é um análogo da amplicilina, derivada do núcleo penicilínico básico, o ácido 6-aminopenicilânico. Quimicamente, a amoxicilina é o ácido (2S,5R,6R)-6-[[(R)-(-)-2-amino-2-[(p-hidroxifenil)acetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxilico] triidratado.

O ácido clavulânico é produzido pela fermentação do *Streptomyces clavuligerus*. É um betalactâmico estruturalmente relacionado às penicilinas e possui habilidade para inativar uma ampla variedade de betalactamases pelo bloqueio dos sítios ativos destas enzimas. O ácido clavulânico é particularmente ativo contra as betalactamases mediadas por plasmídeos clinicamente importantes, frequentemente responsáveis pela resistência à droga, transferida às penicilinas e cefalosporinas. Quimicamente, o clavulanato de potássio é o (Z)-(2R,5R)-3-(2-hidroxietilideno)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3.2.0]heptano-2-carboxilato de potássio. Cada comprimido revestido e cada 5 ml da suspensão oral reconstituída de **NOVAMOX 2x** 400 mg/5 ml contém 0,63 mEq e 0,29 mEq de potássio, respectivamente.

A amoxicilina e o clavulanato de potássio são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal após a administração oral. A administração no estado de jejum ou de jejum tem um efeito mínimo sobre a farmacocinética da amoxicilina. Enquanto que **NOVAMOX 2x** pode ser administrado sem levar em consideração as refeições, a absorção do clavulanato de potássio quando administrado com alimento é maior em relação ao estado de jejum. Em um estudo, a biodisponibilidade relativa do clavulanato foi reduzida quando **NOVAMOX 2x** foi

administrado 30 e 150 minutos após o início de um café da manhã altamente rico em gorduras. A segurança e a eficácia de **NOVAMOX 2x** foram estabelecidas em estudos clínicos onde **NOVAMOX 2x** foi administrado sem levar em consideração as refeições.

A administração oral de doses únicas de **NOVAMOX 2x** suspensão oral 400 mg/5 ml a 28 voluntários adultos e 875 mg de amoxicilina e 125 mg de clavulanato de potássio forneceram os seguintes dados farmacocinéticos: 1

Dose†	AUC _{0-∞} (µg.h/ml)		C _{max} (µg/ml)‡	
(amoxicilina/clavulanato de potássio)	amoxicilina (± D.P.)	clavulanato de potássio (± D.P.)	amoxicilina (± D.P.)	clavulanato de potássio (± D.P.)
400/57 mg (5 ml da suspensão)	17,29 ± 2,28	2,34 ± 0,94	6,94 ± 1,24	1,10 ± 0,42
875/125 mg a cada 12 h	53,5 ± 12,31*	10,2 ± 3,04*	11,6 ± 2,78*	2,2 ± 0,99*

† Administrada no início de uma refeição leve.

‡ Valores médios de 28 voluntários normais. As concentrações máximas ocorreram aproximadamente 1 hora após a dose.

* Valores médios de 14 voluntários normais (n = 15 para o clavulanato de potássio nos regimes de doses menores). As concentrações máximas ocorreram aproximadamente 1,5 horas após a dose.

As concentrações séricas da amoxicilina atingidas com **NOVAMOX 2x** são similares àquelas produzidas pela administração oral de doses equivalentes da amoxicilina isolada. A meia-vida da amoxicilina após a administração oral de **NOVAMOX 2x** é de 1,3 horas e a do ácido clavulânico é de 1 hora. O tempo acima da concentração inibitória mínima de 1,0 µg/ml para a amoxicilina mostrou ser similar após o regime de administração correspondente a cada 12 horas e a cada 8 horas de **NOVAMOX 2x** em adultos e crianças. A administração concomitante de probenecida prolonga a excreção da amoxicilina, mas não prolonga a excreção renal do ácido clavulânico.

Nenhum componente do **NOVAMOX 2x** liga-se altamente às proteínas; o ácido clavulânico foi encontrado como, aproximadamente, 25% ligado ao soro humano e a amoxicilina, aproximadamente 18% ligada.

A amoxicilina difunde-se prontamente na maioria dos tecidos e fluidos orgânicos, com exceção do cérebro e do líquor. Os resultados dos experimentos envolvendo a administração do ácido clavulânico a animais, sugerem que este composto, como a amoxicilina, é bem distribuído nos tecidos orgânicos.

Dois horas após a administração oral de uma dose única de 35 mg/kg da suspensão oral de **NOVAMOX 2x** a crianças em jejum, concentrações médias de 3,0 µg/ml de amoxicilina e 0,5 µg/ml de ácido clavulânico foram detectadas nas efusões do ouvido médio.

Microbiologia:

A amoxicilina é um antibiótico semi-sintético com um amplo espectro de atividade bactericida contra muitos microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos. A amoxicilina é, contudo, suscetível à degradação pelas betalactamases e, portanto, o espectro de atividade não inclui microrganismos que produzem estas enzimas. O ácido clavulânico é um betalactâmico, estruturalmente relacionado às penicilinas, que possui a habilidade para inativar uma ampla variedade de enzimas betalactamases comumente encontradas em microrganismos resistentes às penicilinas e cefalosporinas. Em particular, tem uma boa atividade contra as betalactamases mediadas por plasmídeos, clinicamente importantes, frequentemente responsáveis pela resistência transferida à droga.

A formulação de amoxicilina e ácido clavulânico protege a amoxicilina da degradação pelas enzimas betalactamases e eficientemente amplia o espectro antibiótico da amoxicilina para incluir muitas bactérias normalmente resistentes à amoxicilina e a outros antibióticos betalactâmicos. Desta forma, **NOVAMOX 2x** possui as propriedades distintas de um antibiótico de amplo espectro e de um inibidor da betalactamase. A amoxicilina e o ácido clavulânico mostraram ser ativos contra a maioria das cepas dos seguintes microrganismos, tanto *in vitro* como em infecções clínicas como descrito no item “Indicações”.

AERÓBIOS GRAM-POSITIVOS:

- *Staphylococcus aureus* (produtor ou não de betalactamase) §

§ Os estafilococos que são resistentes à meticilina/oxacilina, devem ser considerados resistentes à amoxicilina e ao ácido clavulânico.

AERÓBIOS GRAM-NEGATIVOS:

- Espécies de *Enterobacter* (Embora a maioria das cepas de espécies de *Enterobacter* sejam resistentes *in vitro*, a eficácia clínica foi demonstrada com **NOVAMOX 2x** em infecções do trato urinário causadas por estes microrganismos)
- *Escherichia coli* (produtora ou não de betalactamase)
- *Haemophilus influenzae* (produtor ou não de betalactamase)
- *Especies de Klebsiella* (Todas as cepas conhecidas são produtoras de betalactamase)
- *Moraxella catarrhalis* (produtora ou não de betalactamase)

Os seguintes dados *in vitro* estão disponíveis, mas sua significância clínica é desconhecida.

A amoxicilina e o ácido clavulânico exibem concentrações inibitórias mínimas *in vitro* (CIMs) de 0,5 µg/ml ou menos contra a maioria (≥ 90%) das cepas de *Streptococcus pneumoniae*^{II}; CIMs de 0,06 µg/ml ou menos contra a maioria (≥ 90%) das cepas de *Neisseria gonorrhoeae*; CIMs de 4 µg/ml ou menos contra a maioria (≥ 90%) das cepas de estafilococos e bactérias anaeróbicas; e CIMs de 8 µg/ml ou menos contra a maioria (≥ 90%) das cepas de outros microrganismos listados. Contudo, com a exceção dos microrganismos que mostraram responder à amoxicilina isolada, a segurança e a eficácia da amoxicilina e do ácido clavulânico no tratamento de infecções clínicas devido a estes microrganismos, não foram estabelecidas em estudos clínicos adequados e bem controlados.

^{II} Devido à amoxicilina ter uma maior atividade *in vitro* contra *Streptococcus pneumoniae* que a amplicilina ou a penicilina, a maioria das cepas de *S. pneumoniae* com suscetibilidade intermediária à amplicilina ou à penicilina, são completamente suscetíveis à amoxicilina.

AERÓBIOS GRAM-POSITIVOS:

- *Enterococcus faecalis*

- Staphylococcus epidermidis* (produtor ou não de betalactamase)
- Staphylococcus saprophyticus* (produtor ou não de betalactamase)
- Streptococcus pneumoniae*^{**}
- Streptococcus pyogenes*^{**}
- Streptococcus* do grupo viridans^{**}

AERÓBIOS GRAM-NEGATIVOS:

- Eikenella corrodens* (produtora ou não de betalactamase)
- Neisseria gonorrhoeae* (produtora ou não de betalactamase)
- Proteus mirabilis* (produtor ou não de betalactamase)

BACTÉRIAS ANAERÓBICAS:

- Espécies de *Bacteroides*, incluindo *Bacteroides fragilis* (produtoras ou não de betalactamase)
- Espécies de *Fusobacterium* (produtoras ou não de betalactamase)
- Espécies de *Peptostreptococcus*^{**}

Estudos clínicos adequados e bem controlados estabeleceram a eficácia da amoxicilina isolada no tratamen-to de certas infecções clínicas devido a estes microrganismos.

^{**} Estes são microrganismos não produtores de betalactamase e, portanto, são suscetíveis à amoxicilina isolada.

Teste de suscetibilidade:

Técnicas de diluição: Os métodos quantitativos são usados para determinar as concentrações inibitórias mínimas antimicrobianas (CIMs). Estas CIMs fornecem avaliações da suscetibilidade das bactérias a com-postos antimicrobianos. As CIMs devem ser determinadas usando um procedimento padronizado. Os pro-cedimentos padronizados são baseados em um método de diluição (caldo ou ágar) ou equivalente com con-centrações padronizadas do inóculo e com concentrações padronizadas do pó de amoxicilina/clavulanato de potássio.

O padrão recomendado de diluição utiliza uma proporção constante de amoxicilina/clavulanato de potássio de 2 para 1 em todos os tubos com quantidades variadas de amoxicilina. As CIMs são expressas em ter-mos da concentração de amoxicilina na presença de ácido clavulânico em uma constante de 2 partes de amoxicilina para 1 parte de ácido clavulânico. Os valores da CIM devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

Variações recomendadas para o teste de suscetibilidade de amoxicilina/ácido clavulânico

Para os aeróbios entéricos Gram-negativos:

CIM (µg/ml)	Interpretação
≤ 8/4	Suscetível (S)
16/8	Intermediário (I)
≥ 32/16	Resistente (R)

Para as espécies de *Staphylococcus*†† e de *Haemophilus*:

CIM (µg/ml)	Interpretação
≤ 4/2	Suscetível (S)
≥ 8/4	Resistente (R)

†† Os estafilococos que são suscetíveis à amoxicilina/ácido clavulânico, mas resistentes à meticilina/oxa-cilina, devem ser considerados como resistentes.

Para *Streptococcus pneumoniae*: Os isolados devem ser testados usando amoxicilina/ácido clavulânico e os seguintes critérios devem ser usados:

CIM (µg/ml)	Interpretação
≤ 0,5/0,25	Suscetível (S)
1/0,5	Intermediário (I)
≥ 2/1	Resistente (R)

Um relato de “Suscetível” indica que o patógeno é provavelmente inibido se o composto antimicrobiano no sangue atinge a concentração usualmente alcançável. Um relato de “Intermediário” indica que o resultado deve ser considerado duvidoso, e, se o microrganismo não é completamente suscetível às drogas alterna-tivas clinicamente viáveis, o teste deve ser repetido. Esta categoria implica em uma possível aplicabilidade clínica em sítios orgânicos onde a droga seja fisiologicamente concentrada ou em situações onde uma ele-vada dosagem da droga possa ser usada. Esta categoria também fornece uma área tampão que previne que pequenos fatores técnicos não controlados causem maiores discrepâncias na interpretação. Um relato de “Resistente” indica que o patógeno não é provavelmente inibido se o composto antimicrobiano no sangue atinge as concentrações usualmente alcançáveis; outra terapia deve ser selecionada.

Os procedimentos padronizados do teste de suscetibilidade requerem o uso de microrganismos laboratoriais de controle para controlar os aspectos técnicos dos procedimentos laboratoriais. O pó padrão de amoxi-cilina/clavulanato de potássio deve fornecer os seguintes valores de CIM:

Microrganismo	Variação da CIM (µg/ml)††
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	2 a 8
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	4 a 16
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0,25 a 1,0
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	2 a 16
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,12 a 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03 a 0,12

†† Expressa como concentração de amoxicilina na presença do ácido clavulânico em uma constante de 2 partes de amoxicilina para 1 parte de ácido clavulânico.

Técnicas de difusão: Os métodos quantitativos que requerem a medida dos diâmetros da área também fornecem avaliações reprodutíveis da suscetibilidade das bactérias aos compostos antimicrobianos. Um pro-cedimento padronizado semelhante requer o uso de concentrações padronizadas do inóculo. Este procedi-mento usa discos de papel impregnados com 30 µg de amoxicilina/clavulanato de potássio (20 µg de amoxi-cilina mais 10 µg de clavulanato de potássio) para testar a suscetibilidade dos microrganismos à amoxici-na/ácido clavulânico.

Os relatos dos resultados laboratoriais fornecidos do teste padrão de suscetibilidade com um único disco contendo 30 µg de amoxicilina/clavulanato de potássio (20 µg de amoxicilina mais 10 µg de clavulanato de potássio) devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

Variações recomendadas para o teste de suscetibilidade de amoxicilina/ácido clavulânico

Para as espécies de *Staphylococcus*§§ e *H. influenzae*^a:

Diâmetro da área (mm)	Interpretação
≥ 20	Suscetível (S)
≤ 19	Resistente (R)

Para os outros microrganismos exceto *S. pneumoniae*^b e *N. gonorrhoeae*^c:

Diâmetro da área (mm)	Interpretação
≥ 18	Suscetível (S)
14 a 17	Intermediário (I)
≤ 13	Resistente (R)

§§ Os estafilococos que são resistentes à meticilina/oxacilina, devem ser considerados como resistentes à amoxicilina/ácido clavulânico.

- Um método de microdiluição do caldo deve ser usado para testar *H. influenzae*. As cepas betalacta-mases negativas e resistentes à ampicilina devem ser consideradas resistentes à amoxicilina/ácido clavulânico.
- A suscetibilidade de *S. pneumoniae* deve ser determinada usando um disco com 1 µg de oxacilina. Os isolados com áreas de oxacilina ≥ 20 mm são suscetíveis à amoxicilina/ácido clavulânico. Uma CIM de amoxicilina/ácido clavulânico deve ser determinada em isolados de *S. pneumoniae* com áreas de oxa-cilina ≤ 19 mm.
- Um método de microdiluição do caldo deve ser usado para testar *N. gonorrhoeae* e interpretado de acor-do com os valores limítrofes da penicilina.

A interpretação deve ser como declarada acima para os resultados usando técnicas de diluição. A interpretação envolve a correlação do diâmetro obtido no teste de disco com a CIM para amoxicilina/ácido clavulânico. Como com as técnicas padronizadas de diluição, os métodos de difusão requerem o uso de microrganis-mos laboratoriais de controle que são usados para controlar os aspectos técnicos dos procedimentos labo-ratoriais. Para a técnica de difusão, o disco com 30 µg de amoxicilina/clavulanato de potássio (20 µg de amoxicilina mais 10 µg de clavulanato de potássio) deve fornecer os seguintes diâmetros de área nestas cepas laboratoriais de controle de qualidade:

Microrganismo	Diâmetro da área (mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	19 a 25
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	18 a 22
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	28 a 36

Estudos clínicos:

Dados de dois estudos importantes em 1191 pacientes tratados de infecções do trato respiratório inferior ou de infecções complicadas do trato urinário, compararam um regime de comprimidos de **NOVAMOX 2x** 875 mg a cada 12 h com comprimidos de amoxicilina e clavulanato de potássio 500 mg administrados a cada 8 h (584 e 607 pacientes, respectivamente). Eficácia comparável foi demonstrada entre os regimes de dosagem a cada 12 h e a cada 8 h. Não houve diferença significante na porcentagem de eventos adversos em cada grupo. O evento adverso mais frequentemente relatado foi diarreia; os índices de incidência foram semelhantes para os regimes de dosagem de 875 mg a cada 12 h e 500 mg a cada 8 h (14,9% e 14,3%, respectivamente). Contudo, houve uma diferença estatisticamente significante (p < 0,05) nos índices de diarreia severa ou de afastamentos por diarreia entre os regimes: 1% para a dosagem de 875 mg a cada 12 h versus 2,5% para a dosagem de 500 mg a cada 8 h.

Em um destes estudos importantes, 629 pacientes com pielonefrite ou com uma infecção complicada do trato urinário (isto é, pacientes com anormalidades do trato urinário que predispoem à recidiva de bacteriú-ria após a erradicação), foram randomizados para receber comprimidos de **NOVAMOX 2x** 875 mg a cada 12 h ou comprimidos de amoxicilina e clavulanato de potássio 500 mg a cada 8 h na seguinte distribuição:

	875 mg a cada 12 h	500 mg a cada 8 h
Pielonefrite	173 pacientes	188 pacientes
Infecção complicada do trato urinário	135 pacientes	133 pacientes
Total de pacientes	308	321

O número de pacientes bacteriologicamente avaliados foi comparado entre os dois regimes de dosagem. **NOVAMOX 2x** produziu índices de sucesso bacteriológico comparáveis nos pacientes avaliados 2 a 4 dias imediatamente após o final da terapia. Os índices de eficácia bacteriológica foram comparados em uma das visitas de acompanhamento (5 a 9 dias pós-terapia) e na última visita de pós-terapia (na maioria dos casos, esta foi de 2 a 4 semanas pós-terapia), como observado na tabela abaixo:

	875 mg a cada 12 h	500 mg a cada 8 h
2 a 4 dias	81%, n = 58	80%, n = 54
5 a 9 dias	58,5%, n = 41	51,9%, n = 52
2 a 4 semanas	52,5%, n = 101	54,8%, n = 104

Como notado antes, embora não houvesse diferença significante na porcentagem de eventos adversos em cada grupo, houve uma diferença estatisticamente significante nos índices de diarreia severa ou nos afastamentos por diarreia entre os regimes.

Em pacientes pediátricos (com idade entre 2 meses e 12 anos), um estudo clínico americano/canadense foi conduzido, o qual comparou **NOVAMOX 2x** 45/6,4 mg/kg/dia (dividido a cada 12 h) por 10 dias versus amoxi-cilina e clavulanato de potássio 40/10 mg/kg/dia (dividido a cada 8 h) por 10 dias no tratamento de otite

média aguda. Somente as formulações de suspensão oral foram usadas neste estudo. Um total de 575 pacientes foram inscritos, com uma distribuição igual entre os dois grupos de tratamento e um número com-parável de pacientes foram avaliados (isto é, ≥ 84%) por grupo de tratamento. Critérios rigorosos específi-cos de otite média foram requeridos para a elegibilidade e uma forte correlação foi encontrada no final da terapia e no acompanhamento entre estes critérios e a avaliação médica da resposta clínica. Os índices de eficácia clínica no final da visita de terapia (definidos como 2-4 dias após o término da terapia) e na visita de acompanhamento (definida como 22-28 dias pós-término da terapia) foram comparáveis para os dois gru-pos de tratamento, com os seguintes índices de cura obtidos para os pacientes avaliados: no final da tera-pia, 87,2% (n = 265) e 82,3% (n = 260) para 45 mg/kg/dia a cada 12 h e 40 mg/kg/dia a cada 8 h, respecti-vamente. No acompanhamento, 67,1% (n = 249) e 68,7% (n = 243) para 45 mg/kg/dia a cada 12 h e 40 mg/kg/dia a cada 8 h, respectivamente.

A incidência de diarreia††† foi significativamente menor em pacientes no grupo de tratamento com adminis-tração a cada 12 h, comparados com os pacientes que receberam o regime a cada 8 h (14,3% e 34,3%, respectivamente). Além disto, o número de pacientes com diarreia severa ou que foram afastados por diar-réia, foi significativamente menor no grupo de tratamento com administração a cada 12 h (3,1% e 7,6% para os grupos com administração a cada 12 h/10 dias e a cada 8 h/10 dias, respectivamente). No grupo de trata-mento com administração a cada 12 h, 3 pacientes (1,0%) foram afastados por uma reação alérgica, enquanto que 1 paciente (0,3%) no grupo com administração a cada 8 h, foi afastado por esta razão. O número de pacientes com uma infecção por *Candida* na área das fraldas foi de 3,8% e 6,2% para os grupos com administração a cada 12 h e a cada 8 h, respectivamente.

††† A diarreia foi definida como: (a) três ou mais fezes aquosas ou quatro ou mais fezes pastosas/aquosas em um dia; ou (b) duas fezes aquosas por dia ou três fezes pastosas/aquosas por dia durante dois dias consecutivos.

Indicações:

NOVAMOX 2x é indicado no tratamento de infecções causadas por cepas suscetíveis dos microrganismos designados nas condições listadas abaixo:

- Infecções do trato respiratório inferior:** causadas por cepas produtoras de betalactamase de *Haemophilus influenzae* e *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*.
- Otite média:** causada por cepas produtoras de betalactamase de *Haemophilus influenzae* e *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*.
- Sinusite:** causada por cepas produtoras de betalactamase de *Haemophilus influenzae* e *Moraxella* (*Bra-nhamella*) *catarrhalis*.
- Infecções cutâneas e de estruturas da pele:** causadas por cepas produtoras de betalactamase de *Sta-phylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp.
- Infecções do trato urinário:** causadas por cepas produtoras de betalactamase de *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. e *Enterobacter* spp.

Embora **NOVAMOX 2x** seja indicado somente para as condições listadas acima, as infecções causadas por microrganismos suscetíveis à ampicilina, são também acessíveis ao tratamento com **NOVAMOX 2x** devido ao seu teor de amoxicilina. Portanto, as infecções mistas causadas por microrganismos suscetíveis à ampic-ilina e microrganismos produtores de betalactamase suscetíveis ao **NOVAMOX 2x**, não devem requerer a adição de um outro antibiótico. Devido à amoxicilina ter uma maior atividade *in vitro* contra *Streptococcus pneumoniae* que a ampicilina ou a penicilina, a maioria das cepas de *S. pneumoniae* com suscetibilidade intermediária à ampicilina ou à penicilina, são completamente suscetíveis à amoxicilina e ao **NOVAMOX 2x** (vide subseção “Microbiologia”).

Os estudos bacteriológicos, para determinar os microrganismos causadores e sua suscetibilidade ao **NOVA-MOX 2x**, devem ser realizados juntos com quaisquer procedimentos cirúrgicos indicados.

A terapia pode ser instituída antes de obter os resultados dos estudos bacteriológicos e de de suscetibilidade para determinar os microrganismos causadores e sua suscetibilidade ao **NOVAMOX 2x**, quando há razão para acreditar que a infecção possa envolver quaisquer dos microrganismos produtores de betalactamase listados acima. Uma vez que os resultados são conhecidos, a terapia deve ser ajustada, se apropriada.

Contra-indicações:

NOVAMOX 2x É CONTRA-INDICADO EM PACIENTES QUE APRESENTEM HIPERSENSIBILIDADE A QUAISQUER DOS COMPONENTES DE SUA FÓRMULA E EM PACIENTES COM HISTÓRICO DE REA-ÇÕES ALÉRGICAS A QUALQUER PENICILINA.

É CONTRA-INDICADO EM PACIENTES COM HISTÓRICO PRÉVIO DE ICTERÍCIA COLESTÁTICA/DIS-FUNÇÃO HEPÁTICA ASSOCIADAS AO **NOVAMOX 2x**.

Advertências:

NOVAMOX 2x suspensão oral contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE (ANAFILÁTICAS) SÉRIAS E OCASIONALMENTE FATAIS FORAM RELATADAS EM PACIENTES EM TERAPIA COM PENICILINA. ESTAS REAÇÕES SÃO MAIS PROVÁVEIS DE OCORREREM EM INDIVÍDUOS COM UMA HISTÓRIA DE HIPERSENSIBILIDADE À PENICILINA E/OU COM UMA HISTÓRIA DE SENSIBILIDADE A MÚLTIPLOS ALÉRGENOS. HOUVE RELATOS DE INDIVÍDUOS COM UMA HISTÓRIA DE HIPERSENSIBILIDADE À PENICILINA, QUE EXPERIMENTARAM SEVERAS REAÇÕES QUANDO TRATADOS COM CEFALOSPORINAS. ANTES DE INICIAR A TERAPIA COM **NOVAMOX 2x**, PESQUISA CUIDADOSA DEVE SER REALIZADA NO QUE DIZ RESPEITO A REAÇÕES PRÉVIAS DE HIPERSENSIBILIDADE ÀS PENICILINAS, CEFALOSPORINAS OU OUTROS ALÉRGENOS. SE UMA REAÇÃO ALÉRGICA OCORRER, **NOVAMOX 2x** DEVE SER DESCONTINUADO E A TERAPIA APROPRIADA INSTITUÍDA. REAÇÕES ANAFILÁTICAS SÉRIAS REQUEREM TRATAMENTO IMEDIATO DE EMERGÊNCIA COM EPINEFRINA. TRATAMENTO COM OXIGÊNIO, ESTERÓIDES INTRA-VENOSOS E MANUTENÇÃO ADEQUADA DAS VIAS AÉREAS, INCLUINDO INTUBAÇÃO, DEVEM TAMBÉM SER ADMINISTRADOS QUANDO INDICADOS.

COLITE PSEUDOMEMBRANOSA FOI RELATADA COM QUASE TODOS OS AGENTES ANTIBACTERIA-NOS, INCLUINDO **NOVAMOX 2x**, E VARIOU DE SEVERIDADE LEVE A POTENCIALMENTE LETAL. POR-TANTO, É IMPORTANTE CONSIDERAR ESTE DIAGNÓSTICO EM PACIENTES QUE APRESENTAM DIARRÉIA SUBSEQUENTE À ADMINISTRAÇÃO DE AGENTES ANTIBACTERIANOS.

O TRATAMENTO COM AGENTES ANTIBACTERIANOS ALTERA A FLORA NORMAL DO CÓLON E PODE PERMITIR UM CRESCIMENTO EXCESSIVO DE CLOSTRÍDIOS. OS ESTUDOS INDICAM QUE A TOXINA PRODUZIDA PELO *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* É UMA CAUSA PRIMÁRIA DA “COLITE ASSOCIADA AO ANTIBIÓTICO”.

APÓS O DIAGNÓSTICO DE COLITE PSEUDOMEMBRANOSA TER SIDO ESTABELECIDO, MEDIDAS TERAPÊUTICAS APROPRIADAS DEVEM SER INICIADAS. CASOS LEVES DE COLITE PSEUDOMEM-BRANOSA USUALMENTE RESPONDEM SOMENTE COM A DESCONTINUAÇÃO DA DROGA. EM CA-SOS MODERADOS A SEVEROS, CONSIDERAÇÃO DEVE SER DADA AO TRATAMENTO COM FLUIDOS E ELETROLÍTOS, SUPLEMENTAÇÃO PROTÉICA E TRATAMENTO COM UMA DROGA ANTIBACTERIA-NA CLINICAMENTE EFICAZ CONTRA A COLITE POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*.

NOVAMOX 2x DEVE SER USADO COM CAUTELA EM PACIENTES COM EVIDÊNCIA DE DISFUNÇÃO HEPÁTICA. A TOXICIDADE HEPÁTICA ASSOCIADA COM O USO DE **NOVAMOX 2x**, É USUALMENTE REVERSÍVEL.

Precauções:

GERAIS:

EMBORA **NOVAMOX 2x** POSSUA UMA BAIXA TOXICIDADE CARACTERÍSTICA DOS ANTIBIÓTICOS DO GRUPO PENICILÍNICO, UMA AVALIAÇÃO PERIÓDICA DAS FUNÇÕES DOS SISTEMAS ORGÂNICOS, INCLUINDO DAS FUNÇÕES RENAL, HEPÁTICA E HEMATOPOIÉTICA, É ACONSELHÁVEL DURANTE UMA TERAPIA PROLONGADA. UMA ELEVADA PORCENTAGEM DE PACIENTES COM MONONUCLEO-SE QUE RECEBEM AMPICILINA, DESENVOLVEM UM “RASH” CUTÂNEO ERITEMATOSO. DESTA FORMA, OS ANTIBIÓTICOS DA CLASSE DAS AMPICILINAS NÃO DEVEM SER ADMINISTRADOS A PACIENTES COM MONONUCLEOSE.

A POSSIBILIDADE DE SUPERINFECÇÕES COM PATÓGENOS MICÔTICOS OU BACTERIANOS DEVE SER LEMBRADA DURANTE A TERAPIA. SE AS SUPERINFECÇÕES OCORREREM (USUALMENTE ENVOLVENDO *PSEUDOMONAS* OU *CANDIDA*), A DROGA DEVE SER DESCONTINUADA E/OU TERA-PIA APROPRIADA INSTITUÍDA.

CARCINOGÊNESE, MUTAGÊNESE, COMPROMETIMENTO DA FERTILIDADE:

ESTUDOS A LONGO PRAZO EM ANIMAIS NÃO TÊM SIDO REALIZADOS PARA AVALIAR O POTENCIAL CARCINOGENICO.

O POTENCIAL MUTAGÊNICO DE **NOVAMOX 2x** FOI PESQUISADO *IN VITRO* COM UM TESTE DE AMES, UM ENSAIO CITOGENÉTICO DE LINFÓCITO HUMANO, UM TESTE COM LEVEDURA E UM ENSAIO DE MUTAÇÃO ATIVADA DE LINFOMA DE CAMUNDONGO, E TESTES *IN VIVO* COM MICRONÚCLEO DE CAMUNDONGO E UM TESTE LETAL DOMINANTE. TODOS FORAM NEGATIVOS EXCETO O ENSAIO *IN VITRO* DE LINFOMA DE CAMUNDONGO, ONDE UMA FRACA ATIVIDADE FOI ENCONTRADA EM CONCENTRAÇÕES MUITO ELEVADAS E CITOTÓXICAS.

NOVAMOX 2x EM DOSES ORAIS DE ATÉ 1200 MG/KG/DIA (5,7 VEZES A DOSE HUMANA MÁXIMA, 1480 MG/M²/DIA, BASEADA EM UMA ÁREA DE SUPERFÍCIE CORPÓREA) FOI CONSIDERADO NÃO TER EFEITO SOBRE A FERTILIDADE E O DESEMPENHO REPRODUTIVO EM RATOS, ADMINISTRA-DOS COM UMA FÓRMULAÇÃO DE PROPORÇÃO 2:1 DE AMOXICILINA: CLAVULANATO.

EFEITOS TERATOGÊNICOS:

GRAVIDEZ (CATEGORIA B)

ESTUDOS DE REPRODUÇÃO REALIZADOS EM RATAS E EM FÊMEAS DE CAMUNDONGOS GRÁVI-DAS QUE RECEBERAM **NOVAMOX 2x** EM DOSAGENS ORAIS DE ATÉ 1200 MG/KG/DIA, EQUIVA-LENTES À 7200 E 4080 MG/M²/DIA, RESPECTIVAMENTE (4,9 E 2,8 VEZES A DOSE ORAL HUMANA MÁXIMA BASEADA NA ÁREA DE SUPERFÍCIE CORPÓREA), NÃO REVELARAM EVIDÊNCIA DE RISCO AO FETO DEVIDO AO **NOVAMOX 2x**. NÃO HÁ, CONTUDO, ESTUDOS ADEQUADOS E BEM CONTROL-ADOS EM MULHERES GRAVÍDAS. DEVIDO OS ESTUDOS DE REPRODUÇÃO ANIMAL NÃO SEREM SEMPRE PREDIZENTES DA RESPOSTA HUMANA, ESTA DROGA DEVE SER USADA DURANTE A GRAVIDEZ SOMENTE SE CLARAMENTE NECESSÁRIA.

TRABALHO DE PARTO E PARTO

OS ANTIBIÓTICOS ORAIS DA CLASSE DAS AMPICILINAS SÃO GERALMENTE INSUFICIENTEMENTE ABSORVIDOS DURANTE O TRABALHO DE PARTO. ESTUDOS EM COBAIAS MOSTRARAM QUE A ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA DE AMPICILINA DIMINUIU O TÔNUS UTERINO, A FREQUÊNCIA, O PICO E A DURAÇÃO DAS CONTRAÇÕES. CONTUDO, NÃO SE SABE SE O USO DE **NOVAMOX 2x** EM HUMANOS DURANTE O TRABALHO DE PARTO OU DURANTE O PARTO TEM EFEITOS ADVERSOS IMEDIATOS OU TARDIOS SOBRE O FETO, SE PROLONGA A DURAÇÃO DO TRABALHO DE PARTO, OU SE AUMENTA A OCORRÊNCIA DE PARTO POR FORCEPS OU SE OUTRA INTERVENÇÃO OBSTÉTRICA SERÃO NECESSÁRIAS.

USO DURANTE A LACTAÇÃO

OS ANTIBIÓTICOS DA CLASSE DAS AMPICILINAS SÃO EXCRETADOS NO LEITE; PORTANTO, CAUTE-LA DEVE SER EMPREGADA QUANDO **NOVAMOX 2x** FOI ADMINISTRADO A MULHERES QUE ESTE-JAM AMAMENTANDO.

USO PEDIÁTRICO

DEVIDO À FUNÇÃO RENAL NÃO ESTAR COMPLETAMENTE DESENVOLVIDA EM NEONATOS E EM BEBÊS, A ELIMINAÇÃO DA AMOXICILINA PODE SER PROLONGADA. A DOSAGEM DE **NOVAMOX 2x** DEVE SER ALTERADA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM MENOS DE 12 SEMANAS (3 MESES) (VIDE “POSOLOGIA - PACIENTES PEDIÁTRICOS”).

Interações medicamentosas:

A probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. O uso concomitante com **NOVAMOX 2x** pode resultar em níveis sanguíneos aumentados e prolongados da amoxicilina. A coadministração de probeneci-da não pode ser recomendada.

A administração concomitante de alopurinol e ampicilina aumenta substancialmente a incidência de “rashes” em pacientes recebendo ambas as drogas quando comparados com os pacientes recebendo ampicilina isolada. Não se sabe se esta potenciação de “rashes” por ampicilina é devido ao alopurinol ou a hipurimerica apre-sentada nestes pacientes. Não há dados com **NOVAMOX 2x** e alopurinol administrados concomitantemente.