

DOCLAXIN[®]

Blau Farmacêutica S.A.
Pó Injetável
500 mg + 100 mg
1000 mg + 200 mg

MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/09

Doclaxin®
amoxicilina sódica + clavulanato de potássio

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Pó Injetável.

Embalagem contendo 10, 20 ou 100 frascos-ampola de 500 mg + 100 mg ou 1000 mg + 200 mg.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO**COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de Doclaxin® 500 mg + 100 mg contém:

amoxicilina sódica (equivalente a 500 mg de amoxicilina)..... 530,09 mg
clavulanato de potássio (equivalente a 100 mg ácido clavulânico)..... 119,12 mg

Cada frasco-ampola de Doclaxin® 1000 mg + 200 mg contém:

amoxicilina sódica (equivalente a 1000 mg de amoxicilina) 1060,18 mg
clavulanato de potássio (equivalente a 200 mg de ácido clavulânico) 238,25 mg

I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Doclaxin® deve ser utilizado de acordo com os guias locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

Doclaxin® é indicado para tratamentos de curta duração de infecções bacterianas dos seguintes sítios:

- **Infecções do trato respiratório superior** (inclusive ouvido, nariz e garganta), como amidalite, sinusite e otite média;
- **Infecções do trato respiratório inferior**, como bronquite aguda e crônica, pneumonia lobar e broncopneumonia;
- **Infecções do trato geniturinário**, como cistite, uretrite, pielonefrites e infecções genitais femininas;
- **Infecções da pele e dos tecidos moles** como furúnculos, abscessos, celulite e ferimentos infectados;
- **Infecções dos ossos e das articulações**, como osteomielite;
- **Outras infecções**, como aborto séptico, sepsis puerperal, sepsis intra-abdominal, sepsis, peritonite e infecções pós-cirúrgicas.

Doclaxin® também é indicado para a profilaxia de infecções que podem ser associadas a procedimentos cirúrgicos de grande porte, tais como gastrintestinais, pélvicos, de cabeça e pescoço, cardíacos, renais, de restauração de articulações e do trato biliar. Embora este medicamento seja indicado apenas para as condições listadas acima, as infecções causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina também podem ser tratadas com Doclaxin® devido à presença desse fármaco em sua fórmula. Assim, as infecções mistas causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina e por microrganismos produtores de betalactamases sensíveis a Doclaxin® não devem exigir a adição de outro antibiótico.

A sensibilidade ao Doclaxin® 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo comparativo e multicêntrico, foram randomizados 102 pacientes com diagnóstico de infecção de trato respiratório inferior e idade variando entre 3 meses e 12 anos, que receberam sulbactam-cefotaxima ou amoxicilina e clavulanato de potássio IV por até 7 dias. A taxa de sucesso clínico obtida foi de 93,9% para sulbactam-cefotaxima e 89,8% para amoxicilina e clavulanato de potássio, não havendo, portanto, diferença estatística em relação à eficácia de ambas as medicações (p<0,05).

Fonte: Pareek A, et al. Comparative evaluation of efficacy and safety of cefotaxime-sulbactam with amoxicillin-clavulanic acid in children with lower respiratory tract infections. Expert Opin. Pharmacother. (2008) 9(16):2751-2757

Uma avaliação retrospectiva, que analisou 172 neonatos (aproximadamente 19 dias de vida) que apresentaram diagnóstico confirmado de infecção do trato urinário e receberam tratamento intravenoso com amoxicilina + clavulanato de potássio e gentamicina ou ampicilina e gentamicina, demonstrou que ambos os tratamentos foram eficazes, não havendo, portanto, falência do tratamento ou recidiva da infecção. Aproximadamente 80% dos pacientes apresentaram-se afebris 24 horas após o início do tratamento. A duração média do tratamento intravenoso foi de 4 dias. Após este período o tratamento foi complementado com amoxicilina + clavulanato de potássio via oral.

Fonte: Magin EC, et al. Efficacy of Short-Term Intravenous Antibiotic in Neonates With Urinary Tract Infection. Pediatric Emergency Care 2007; 23(2): 83-86.

Em um outro estudo clínico prospectivo, randomizado, multinacional, que comparou o uso da terapia sequencial de moxifloxacina IV/VO 1x ao dia com amoxicilina + clavulanato de potássio IV/VO 3x ao dia por 7 a 21 dias em pacientes hospitalizados com diagnóstico de infecção de pele e tecidos moles, demonstrou que a taxa de sucesso clínico nos 804 pacientes avaliados foi de 80,6% para moxifloxacina e 84,5% para amoxicilina + clavulanato, não havendo, portanto, diferença estatística significativa entre ambos os medicamentos usados.

Fonte: Lohsiriwat D, et al. Efficacy and Safety of Parenteral Amoxicillin/Clavulanate for Prevention of Surgical Site Infection Following Abdominal Surgery. J Med Assoc Thai 2009; 92(9): 1167-70.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Doclaxin® é um antibiótico de amplo espectro que possui a propriedade de atuar contra microrganismos gram-positivos e gram-negativos, produtores ou não de betalactamases.

A amoxicilina é uma penicilina semissintética com amplo espectro de ação e deriva do núcleo básico da penicilina, o ácido 6-aminopenicilânico. O ácido clavulânico é uma substância produzida pela fermentação do *Streptomyces clavuligerus*, que tem a propriedade especial de inativar de modo irreversível as enzimas betalactamases, permitindo, dessa forma, que os microrganismos se tornem sensíveis à

rápida ação bactericida da amoxicilina. Ambos os sais possuem propriedades farmacocinéticas muito equivalentes.

Tanto a amoxicilina quanto o clavulanato de potássio são bem absorvidos não apenas pela via entérica como também pela parenteral.

As concentrações séricas da amoxicilina alcançadas com o uso de Doclaxin® são similares às produzidas pela administração de dosagens equivalentes e isoladas desse fármaco. A meia-vida da amoxicilina após a administração de Doclaxin® é de 1,3 hora e a do ácido clavulânico é de 1,0 hora.

Aproximadamente 60% a 70% de amoxicilina e 40% a 65% de ácido clavulânico são excretados na urina, sem modificações, durante as primeiras 6 horas após a administração.

Nenhum dos componentes de Doclaxin® apresenta forte ligação proteica; o índice de ligação proteica do ácido clavulânico é de 25%, enquanto o da amoxicilina é de 18%.

A amoxicilina, como a maioria das penicilinas, pode ser detectada no leite materno. Com relação ao ácido clavulânico, não existem dados disponíveis a esse respeito.

A amoxicilina se espalha rapidamente nos tecidos e fluidos intersticiais, mas não no cérebro e seus fluidos. Os resultados de experimentos que envolvem a administração do ácido clavulânico em animais sugerem que essa substância, do mesmo modo que a amoxicilina, é bem distribuída pelos tecidos corporais.

Cada frasco-ampola de Doclaxin® 500 mg + 100 mg contém 0,50 mEq de potássio e cada frasco-ampola de Doclaxin® 1000 mg + 200 mg contém 1,00 mEq de potássio.

A amoxicilina é um antibiótico semissintético com largo espectro de atividade bactericida contra muitos microrganismos gram-positivos e gram-negativos. É também, todavia, suscetível à degradação por betalactamases; portanto, seu espectro de atividade não inclui os microrganismos que produzem essas enzimas.

O ácido clavulânico é um betalactâmico estruturalmente relacionado às penicilinas que possui a capacidade de inativar uma gama de enzimas betalactamases comumente encontradas em microrganismos resistentes às penicilinas e às cefalosporinas. Tem, em particular, boa atividade contra o plasmídeo mediador das betalactamases clinicamente importante para a transferência de resistência à droga.

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

Espécies comumente sensíveis

Bactérias gram-positivas:

- **aeróbias** – *Staphylococcus aureus* (sensível a meticilina)*, *Staphylococcus coagulase negativos* (sensível a meticilina)*, *Enterococcus faecalis**, *Streptococcus pneumoniae**†, *Streptococcus pyogenes**†, *Streptococcus viridans*†, *Streptococcus agalactiae**†, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Gardnerella vaginalis*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus sp.* (outro β-hemolítico)*†, *Staphylococcus saprophyticus* (sensível a meticilina).

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

Bactérias gram-negativas:

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

- **anaeróbias** – *Bacteroides sp.* (inclusive *B. fragilis*), *Fusobacterium sp.*, *Capnocytophaga sp.*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas sp.*, *Prevotella sp.*

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 sp.*

Proteus mirabilis, *Proteus vulgaris*, *Proteus sp.*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*

Bactérias gram-positivas:

Aeróbias: *Corynebacterium sp.*, *Enterococcus faecium*

Organismos inerentemente resistentes Bactérias gram-negativas:

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

Outras: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia sp.*, *Coxiella burnetti*, *Mycoplasma sp.*

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

† microrganismos que não produzem betalactamase. Se um microrganismo isolado é sensível a amoxicilina, pode ser considerado sensível ao Doclaxin®.

Propriedades farmacocinéticas:

Os resultados dos estudos de farmacocinética nos quais amoxicilina sódica + ácido clavulânico foi administrado a grupos de indivíduos saudáveis como 500 mg + 100 mg (600 mg) ou 1000 mg + 200 mg (1200 mg) por injeção IV em bolus ou 2000 mg + 200 mg (2,200 mg) como infusão IV por 30 minutos são apresentados abaixo.

a) Injeção IV em bolus

Dose administrada	Parâmetros farmacocinéticos médios: amoxicilina				
	Dose de amoxicilina	Pico de concentração sérica média (mcg/mL)	T ½ (horas)	ASC (h.mg/L)	Recuperação na urina (% 0 - 6 h)

500 mg de amoxicilina – 100 mg de clavulanato	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
1000 mg de amoxicilina – 200 mg de clavulanato	1 g	105,4	0,9	76,3	77,4

Dose administrada	Parâmetros farmacocinéticos médios: clavulanato				
	Dose de ácido clavulânico	Pico médio da concentração sérica média (mcg/mL)	T ½ (horas)	ASC (h.mg/L)	Recuperação na urina (% 0 - 6 h)
500 mg de amoxicilina – 100 mg de clavulanato	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
1000 mg de amoxicilina – 200 mg de clavulanato	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8

(b) Infusão intravenosa por 30 min

Dose administrada	Parâmetros farmacocinéticos médios				
	Dose	Pico médio da concentração sérica média (mcg/mL)	T ½ (horas)	ASC (h.mg/L)	Recuperação na urina (% 0 - 6 h)
amoxicilina					
2000 mg de amoxicilina – 200 mg de ácido clavulânico	2 g	108,3	-	119,3	74,4
clavulanato					
2000 mg de amoxicilina – 200 mg de ácido clavulânico	200 mg	13,9	-	18,2	1,4

Absorção

Não aplicável.

Distribuição

Após a administração IV, as concentrações terapêuticas de amoxicilina e ácido clavulânico podem ser detectadas nos tecidos e fluidos intersticiais. As concentrações terapêuticas de ambos os fármacos foram encontradas na vesícula biliar, tecidos abdominais, pele, tecido adiposo e muscular. Entre os fluidos em que foram encontrados níveis terapêuticos, estão os fluidos sinoviais e peritoneais, bile e pus.

Nem a amoxicilina ou o ácido clavulânico são altamente ligáveis à proteínas. Estudos mostram que aproximadamente de 13% a 20% do conteúdo do fármaco plasmático total de cada componente é ligado à proteínas.

Estudos realizados em animais não apresentaram evidências que sugerem que os componentes se acumulam em qualquer órgão.

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

Com exceção do risco de sensibilização associado a essa excreção, não há efeitos prejudiciais conhecidos para o lactente.

Estudos de reprodução em animais mostraram que tanto a amoxicilina quanto o ácido clavulânico penetram a barreira placentária. No entanto, não há evidências de danos à fertilidade ou ao feto.

Eliminação

Assim como ocorre com outras penicilinas, a principal via de eliminação da amoxicilina é através dos rins, enquanto para o clavulanato a eliminação é tanto renal, quanto por mecanismos não-renais.

Aproximadamente de 60% a 70% da amoxicilina e, aproximadamente, 40% a 65% do ácido clavulânico são excretados inalterados na urina durante as primeiras seis horas após a administração de uma administração única de 500 mg/100 mg ou 1000 mg/200 mg por injeção IV em bolus.

O uso concomitante de probenecida e amoxicilina sódica + clavulanato de potássio atrasa a excreção renal da amoxicilina, mas não do clavulanato (vide item **Interações Medicamentosas**).

Metabolismo

A amoxicilina é excretada na urina como ácido peniciloico inativo em quantidades equivalentes a 10% a 25% da dose inicial.

Ácido clavulânico é extensivamente metabolizado em homens a 2,5 dihidro-4-(2-hidroxi-1H-pirrol-3-ácido carboxílico e 1-amino-4-hidroxi-2-nona e eliminado na urina e nas fezes e como dióxido de carbono no ar expirado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Doclaxin® é contraindicado para pacientes com história de reações alérgicas, hipersensibilidade a penicilinas e disfunção hepática/icterícia associadas a este medicamento ou a outras penicilinas. Deve-se dar atenção à possível sensibilidade cruzada com outros antibióticos betalactâmicos, como as cefalosporinas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar tratamento com um derivado penicilânico, deve-se realizar uma pesquisa criteriosa e minuciosa sobre o passado alérgico do paciente no que diz respeito a reações a penicilinas, cefalosporinas ou outros alérgenos.

Há relatos de reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações adversas severas anafilactoides e cutâneas) em pacientes que recebem tratamento com derivados penicilânicos. Essas reações ocorrem, mais provavelmente, em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina (vide item **Contraindicações**). Se uma reação alérgica ocorrer, a terapia com **Doclaxin**[®] deve ser descontinuada e uma terapia alternativa apropriada deve ser estabelecida. Reações anafiláticas sérias requerem tratamento emergencial imediato com adrenalina. Pode ser requerido também tratamento com oxigênio, esteróides intravenosos (I.V.) e gerenciamento das vias aéreas (incluindo intubação).

Mudanças na função hepática foram observadas em alguns pacientes que recebiam amoxicilina sódica + clavulanato de potássio. A importância clínica dessas mudanças é incerta, mas **Doclaxin**[®] deve ser usado com cautela em pacientes com evidências de disfunção hepática grave.

Houve relatos raros de icterícia colestática, que pode ser grave, mas geralmente reversível. Os sinais e sintomas podem não se tornar aparentes por até seis semanas após a interrupção do tratamento.

Para os pacientes com insuficiência renal, deve-se ajustar a dose de **Doclaxin**[®] conforme se recomenda no item **Posologia e Modo de Usar**. Deve-se evitar o uso de **Doclaxin**[®] em pacientes sob suspeita de mononucleose, uma vez que a ocorrência de *rash* cutâneo de aspecto morbiliforme tem sido associada à amoxicilina em pacientes com essa condição.

O uso prolongado também pode ocasionalmente resultar em crescimento excessivo de organismos 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 alguns pacientes que receberam tratamento com amoxicilina sódica + clavulanato de potássio e anticoagulantes orais. Deve-se fazer o monitoramento apropriado quando anticoagulantes forem prescritos para uso concomitante.

Podem ser necessários ajustes de dose de anticoagulantes orais para manter o nível desejado de anticoagulação.

Se a administração parenteral de altas doses for necessária, deve-se considerar o teor de sódio dos pacientes sob dieta com restrição de sal.

Em pacientes com oligúria, muito raramente se observou cristalúria, predominantemente com terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de **Doclaxin**[®], deve-se manter ingestão de líquidos e diurese adequadas a fim de minimizar a possibilidade de cristalúria (vide item **Superdose**). A presença do ácido clavulânico na fórmula de **Doclaxin**[®] pode causar uma ligação não específica de IgG e albumina, pela membrana dos glóbulos vermelhos, levando a resultado falso-positivo do teste de Coombs.

Embora a anafilaxia seja mais frequente após tratamento parenteral, pode também ocorrer em pacientes que recebem terapia oral.

Há relatos de casos de pacientes com história de hipersensibilidade à penicilina que tiveram graves reações quando tratados com cefalosporinas. Caso ocorra uma reação alérgica, deve-se descontinuar imediatamente o uso de **Doclaxin**[®] e instituir terapia adequada. As reações anafilactoides graves requerem tratamento de emergência com epinefrina. Pode-se também, se necessário, instituir oxigênio, esteróides intravenosos e assistência respiratória, inclusive intubação.

Embora **Doclaxin**[®] tenha a característica de baixa toxicidade do grupo dos antibióticos penicilânicos, recomenda-se, durante tratamentos prolongados, o acompanhamento periódico das funções orgânicas, inclusive a renal, a hepática e a hematopoética.

Deve-se considerar a possibilidade de superinfecções por fungos ou bactérias durante o tratamento. Se ocorrer superinfecção (que usualmente envolve *Pseudomonas* ou *Candida*), recomenda-se descontinuar a droga e/ou instituir terapia apropriada.

Gravidez e Lactação

Gravidez

Estudos sobre reprodução em animais (camundongos e ratos) nos quais amoxicilina sódica + clavulanato de potássio foi administrado por via oral e parenteral não demonstraram efeitos teratogênicos. Em um único estudo, feito com mulheres pré-termo com ruptura precoce da bolsa amniótica relatou-se que o tratamento profilático com amoxicilina sódica + clavulanato de potássio pode estar associado ao aumento do risco de enterocolite necrotizante em neonatos. Como ocorre com todos os medicamentos, deve-se evitar o uso de **Doclaxin**[®] na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que o médico o considere essencial.

Lactação

Doclaxin[®] pode ser administrado durante o período de lactação. Com exceção do risco de sensibilização, associado à excreção de pequenas quantidades da droga no leite materno, não existem efeitos nocivos para a criança.

Categoria de risco na gravidez: B

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A probenecida retarda a excreção renal da amoxicilina. Seu uso concomitante com **Doclaxin**[®] pode resultar em aumento e prolongamento do nível de amoxicilina no sangue, mas não de ácido clavulânico, não sendo, portanto, recomendável.

A administração concomitante de alopurinol e amoxicilina aumenta consideravelmente a incidência de *rash* em comparação com o uso isolado de amoxicilina. Não se sabe se essa potencialização do efeito da amoxicilina se deve ao alopurinol ou à hiperuricemia presente nesses casos. Não há dados sobre a administração concomitante de amoxicilina sódica + clavulanato de potássio e alopurinol.

Doclaxin[®] não deve ser administrado junto com dissulfiram.

Da mesma forma que outros antibióticos, **Doclaxin**[®] pode afetar a flora intestinal e, assim, diminuir a reabsorção de estrógenos, levando à redução da eficácia dos contraceptivos orais combinados.

A presença do ácido clavulânico na fórmula de **Doclaxin**[®] pode causar uma ligação não específica de IgG e albumina, pela membrana dos glóbulos vermelhos, levando a resultado falso-positivo do teste de Coombs.

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 sempre que se adiciona ou se interrompe o tratamento com **Doclaxin**[®].

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

Conserve o produto protegido da luz e umidade e em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

Características físicas e organolépticas

Este medicamento apresenta-se na forma de um pó cristalino levemente amarelado. Após reconstituição, solução incolor à amarela, isenta de partículas visíveis.

Doclaxin® deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administração

Doclaxin® pode ser administrado tanto por injeção intravenosa quanto por infusão intermitente. Não é adequado para administração intramuscular.

Injeção intravenosa

Para reconstituir, dissolva o conteúdo de 1 frasco-ampola de Doclaxin® em 10 mL de água para injetáveis. A estabilidade da solução depende da concentração; assim, Doclaxin® deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição e administrado por via intravenosa lenta por um período de 3 a 4 minutos. Não congele. A solução pode ser injetada diretamente na veia ou através de equipo.

Infusão intravenosa

Como alternativa, pode-se preparar infusão de Doclaxin® com água para injetáveis ou solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% (p/v). Acrescente imediatamente o conteúdo de 1 frasco-ampola de Doclaxin® 500 mg + 100 mg reconstituído a 50 mL com fluido para infusão ou o conteúdo de 1 frasco-ampola de Doclaxin® 1000 mg + 200 mg reconstituído a 100 mL com fluido para infusão. Utilizar o produto imediatamente após a reconstituição. A infusão deve ser administrada durante um período de 30 a 40 minutos.

Quaisquer soluções residuais do antibiótico devem ser descartadas.

Doclaxin® não deve ser misturado a derivados do sangue, a outros fluidos proteínicos, tais como proteínas hidrolisadas, nem a emulsões de lipídeo intravenosas.

Se Doclaxin® for prescrito em conjunto com um aminoglicosídeo, os antibióticos não devem ser misturados na seringa, no frasco de fluido intravenoso nem através de equipo, uma vez que pode ocorrer perda de atividade do aminoglicosídeo em tais condições. O tratamento pode ter início por via parenteral e continuar com uma preparação oral.

O tratamento não deve ser prolongado além de 14 dias sem revisão.

As soluções reconstituídas não devem ser congeladas.

Doclaxin® é menos estável em infusões que contêm glicose, dextrano ou bicarbonato. A solução reconstituída não deve, portanto, ser adicionada a tais infusões, mas pode ser injetada no tubo gotejador durante o período de 3 a 4 minutos.

Cuidados especiais de manuseio e armazenamento

Inspecione visualmente a solução reconstituída antes da administração. Não utilize o produto se houver mudança de coloração ou presença de material particulado, ou qualquer outra alteração que possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento.

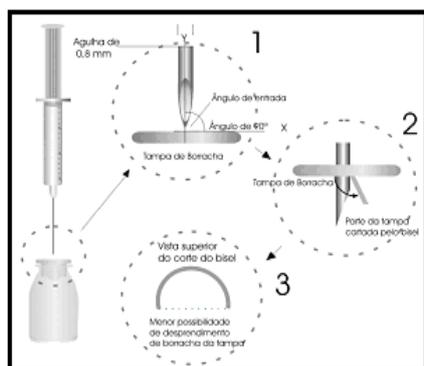
Os frascos-ampola não devem ser abertos, uma vez que são estéreis.

O produto deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição (vide item **Administração - Injeção intravenosa e Infusão intravenosa**).

Com a finalidade de evitar o aparecimento de partículas de borracha após a inserção de agulha no frasco-ampola, proceder da seguinte forma:

1. Encaixar uma agulha de injeção de no máximo 0,8 mm de calibre;
2. Encher a seringa com o diluente apropriado;
3. Segurar a seringa verticalmente à borracha;
4. Perfurar a tampa dentro da área marcada, deixando o frasco-ampola firmemente na posição vertical;
5. É recomendado não perfurar mais de 4 vezes a área demarcada (ISO 7864).

Veja abaixo o procedimento:



Doclaxin® é um pó líofilo preparado na planta farmoquímica e envasado diretamente.

Posologia

Posologia para o tratamento de infecção

• Adultos e crianças acima de 12 anos

A dose usual de Doclaxin® é de 1,2 g (1000 mg + 200 mg) de 8 em 8 horas. Em infecções mais graves, deve-se diminuir o intervalo para 6 horas.

• Crianças de 3 meses a 12 anos

A dose é de 30 mg/kg* de 8 em 8 horas. Em infecções mais graves, deve-se diminuir o intervalo para 6 horas.

• Crianças de 0 a 3 meses

A dose é de 30 mg/kg* a cada 12 horas para crianças prematuras ou recém-nascidas durante o período perinatal, aumentando para intervalos de 8 em 8 horas posteriormente.

*Cada dose de 30 mg de Doclaxin® fornece 5 mg de ácido clavulânico e 25 mg de amoxicilina.

Posologia para profilaxia cirúrgica

• Adultos:

A profilaxia cirúrgica com Doclaxin® deve ter como objetivo proteger o paciente durante o período de risco de infecções. Dessa forma, para adultos, procedimentos que durem menos de 1 hora podem ser cobertos, por 1,2 g (1000 mg + 200 mg) de Doclaxin® IV administrado na indução da anestesia. Cirurgias mais longas requerem doses subsequentes de 1,2 g (1000 mg + 200 mg) de Doclaxin® IV (até quatro doses em 24 horas). Essas doses são, geralmente, administradas em intervalos de 0, 8, 16 (e 24) horas. Pode-se continuar com tal esquema posológico durante vários dias se o procedimento aumentar significativamente o risco de infecções. Sinais clínicos claros de infecção na cirurgia requerem um curso normal de terapia intravenosa com Doclaxin® no pós-operatório.

Posologia para insuficiência renal

• Adultos:

Insuficiência leve (clearance de creatinina > 30 mL/min)	Sem mudanças de posologia
Insuficiência moderada (clearance de creatinina 10 a 30 mL/min)	1,2 g (1000 mg + 200 mg) IV seguidos de 600 mg (500 mg + 100 mg) de 12 em 12 horas
Insuficiência grave (clearance de creatinina < 10 mL/min)	1,2 g (1000 mg + 200 mg) IV seguidos de 600 mg (500 mg + 100 mg) IV a cada 24 horas (a diálise reduz as concentrações séricas de Doclaxin® e uma dose adicional de 600 mg (500 mg + 100 mg) IV pode ser necessária durante e no final da diálise)

• Crianças:

Reduções similares de dose podem ser feitas para crianças.

Posologia para insuficiência hepática

Para pacientes com insuficiência hepática, a definição da posologia deve ser feita com cautela, avaliando-se a função hepática a intervalos regulares. Cada frasco de 1,2 g (1000 mg + 200 mg) Doclaxin® contém 1,0 mmol de potássio e 3,1 mmol de sódio (aproximadamente).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Usaram-se dados de extensos estudos clínicos 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.

Utilizou-se a seguinte convenção na classificação por frequência das reações: muito comuns (>1/10); comuns (>1/100 e <1/10); incomuns (>1/1.000 e <1/100); raras (>1/10.000 e <1/1.000); e muito raras (<1/10.000).

Reações comuns (≥ 1/100 e ≤ 1/10)

- candidíase mucocutânea, diarreia

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)

- tontura, dor de cabeça
 - náusea, vômito, indigestão
 - aumento moderado de AST e/ou ALT (em pacientes tratados com antibióticos betalactâmicos, mas o significado desse achado ainda é desconhecido)
 - rash, prurido, urticária

Reações raras (>1/10.000 e <1.000)

- leucopenia reversível (inclusive neutropenia) e trombocitopenia
 - tromboflebite no sítio de administração
 - eritema multiforme

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
 - convulsões (que podem ocorrer em pacientes com disfunção renal ou naqueles que recebem altas doses)
 - agitação, ansiedade, insônia e confusão mental (reações raramente relatadas)
 - colites associadas a antibióticos, inclusive colite pseudomembranosa e hemorrágica (ver **Advertências e Precauções**), menos prováveis após administração parenteral
 - hepatite e icterícia colestatia (eventos notados com outros penicilânicos e cefalosporínicos); os eventos hepáticos reportados ocorreram predominantemente em homens e idosos e podem estar associados a tratamento prolongado. Em geral, os sinais e sintomas (normalmente

reversíveis) ocorrem durante ou logo depois do tratamento, mas em alguns casos podem não ser aparentes até várias semanas após o término do tratamento. As reações hepáticas podem ser graves, mas os relatos de morte são extremamente raros. Os óbitos ocorreram quase sempre em pacientes com doença subjacente grave ou que faziam uso de outros medicamentos cujo potencial de efeitos hepáticos indesejáveis era conhecido

- síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite esfoliativa bolhosa, exantema pustuloso generalizado agudo e reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)
- nefrite intersticial, cristalúria (ver **Superdose**)
- meningite asséptica.

Se ocorrer qualquer reação dermatológica de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

É pouco provável que ocorram problemas causados por superdosagem de Doclaxin[®]. Caso sintomas gastrointestinais e distúrbios do balanço hidreletrolítico se tornem evidentes, deve-se instituir tratamento sintomático.

Observou-se cristalúria causada pelo uso de amoxicilina, que em alguns casos levou à falência renal (ver **Advertências e Precauções**). Doclaxin[®] pode ser removido da circulação por hemodiálise.

Houve relatos de casos em que a amoxicilina precipitou em cateteres vesicais após administração intravenosa de altas doses. Nessas condições, a drenagem pelo cateter vesical deve ser checada regularmente.

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 Doclaxin[®] antecipa esse mecanismo de defesa, bloqueando as enzimas betalactamases e neutralizando, dessa forma, os organismos 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 Doclaxin[®], torna-se um agente antibiótico de amplo espectro com larga aplicação em hospitais e na clínica geral.

A farmacocinética dos dois componentes de Doclaxin[®] é quase equivalente. Tanto o clavulanato quanto a amoxicilina têm baixos níveis de ligação sérica; cerca de 70% permanecem livres no soro.

A duplicação da dosagem de Doclaxin[®] pode aumentar os níveis séricos a valores proporcionalmente mais altos.

II) Dizeres Legais

Reg. MS n° 1.1637.0094

Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito – CRF-SP n° 10.878

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares

Km 30,5 - n° 2833 - Prédio 100

CEP 06705-030 – Cotia – SP

Indústria Brasileira

www.blau.com.br

Fabricado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0013-01

Rua Adherbal Stresser, 84

CEP 05566-000 – São Paulo – SP

Indústria Brasileira



**USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

7000174-09

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
10/11/2020	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Correção da harmonização dos dizeres da bula do profissional de saúde no item 8.	VPS	Embalagem contendo 10, 20 ou 100 frascos-ampola de 500 mg + 100 mg ou 1000 mg + 200 mg.
05/11/2019	3043036/19-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2019	3043036/19-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2019	- Reações Adversas	VPS	Embalagem contendo 10, 20 ou 100 frascos-ampola de 500 mg + 100 mg ou 1000 mg + 200 mg.
14/07/2016	2078728166	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/07/2016	2078728166	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	- Cuidados de armazenamento do medicamento - Posologia e Modo de usar -Reações adversas - Dizeres legais	VPS	Todas

06/03/2014	0160744148	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	0160744148	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	Todos	VPS	Todas
------------	------------	---	------------	------------	---	------------	-------	-----	-------