

## **NOROCLAV**, Suspensão injectável

### **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada ml contém:

**Substâncias Activas** Amoxicilina (como Amoxicilina trihidratada) 140 mg, Ácido clavulânico (como Clavulanato de Potássio) 35 mg. **Excipientes** Hidroxianisol butilado (E320) 0.08 mg, Hidroxitolueno butilado (E321) 0.08 mg, Para a lista completa de excipientes, ver secção Lista de excipientes.

### **FORMA FARMACÉUTICA**

Suspensão injectável. Suspensão oleosa esbranquiçada a creme.

### **INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

**Espécie(s)-alvo** Bovinos e Caninos (Cães)

**Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo Em Bovinos:** Tratamento de infecções respiratórias provocadas por *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica*. **Em Caninos (Cães):** Infecções do tracto respiratório, infecções do tacto urinário, infecções da pele e dos tecidos moles (p.ex. abscessos, piodermatites, saculite anal e gengivites).

**Contra-indicações** Não administrar a animais com conhecida hipersensibilidade à penicilina ou a outras substâncias do grupo dos Beta – lactâmicos. Não administrar a animais com grave disfunção renal acompanhada de anúria ou oligúria. Não administrar a coelhos, cobaias, hamsters e gerbilos. A administração deste medicamento veterinário está contra-indicada quando é conhecida resistência à combinação de penicilinas ou outras substâncias do grupo beta-lactâmicos.

**Advertências especiais para cada espécie-alvo** Não existem.

**Precauções especiais de utilização Precauções especiais para utilização em animais** Este medicamento veterinário não contém nenhum conservante antimicrobiano. O ácido clavulânico é sensível à humidade. Assim é importante que se utilize uma agulha e uma seringa secas aquando da extracção da suspensão de modo a evitar contaminação do restante conteúdo do frasco com gotas de água. Esta contaminação irá resultar em gotas escuras, descoloração castanha correspondente às gotas de água introduzidas. A suspensão afectada deste modo não deverá ser administrada devido à significativa redução de potência. Agitar antes de administrar. No caso de ocorrência de reacções alérgicas, o tratamento deverá ser interrompido. A administração inapropriada do medicamento veterinário pode aumentar a prevalência de resistência bacteriana à associação Amoxicilina/Ácido clavulânico. Em animais com insuficiência hepática e renal a dose deverá ser cuidadosamente avaliada. Recomenda-se precaução na administração a pequenos herbívoros para além dos referidos em Contra-indicações. A administração do medicamento veterinário deverá basear-se em testes de sensibilidade e ter em consideração as políticas antimicrobianas locais e oficiais. A terapia antibacteriana de espectro estreito deverá ser utilizada numa primeira linha de tratamento onde os testes de sensibilidade sugerem eficácia provável neste tipo de abordagem.

**Precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento aos animais** As penicilinas e cefalosporinas podem causar hipersensibilidade (alergia) após injeção, inalação, ingestão ou contacto com a pele. Hipersensibilidade às penicilinas pode conduzir a reacções cruzadas com cefalosporinas e vice-versa. Reacções alérgicas a estas substâncias podem, ocasionalmente, ser graves. Não manipular este medicamento veterinário se tiver hipersensibilidade a este, ou se foi advertido para não trabalhar com estas preparações. Em caso de contacto com os olhos, lavar imediatamente com água. A manipulação deste medicamento veterinário deverá efectuar-se com grande cuidado, tomando as precauções recomendadas de modo a evitar a exposição ao mesmo. Se após o contacto com o medicamento veterinário desenvolver sintomas tais como, erupção cutânea, deve procurar conselho médico. Edema do rosto, lábios e olhos, ou dificuldade respiratória são sintomas mais graves que requerem atenção médica urgente. Lavar as mãos após a administração do medicamento veterinário.

**Reacções adversas (frequência e gravidade)** Pode raramente ocorrer diarreia, vómitos e sudação após a administração do medicamento veterinário. A administração do medicamento veterinário pode ocasionalmente resultar em dor ou prurido no local de injeção e / ou reacções tecidulares locais. Reacções de hipersensibilidade não relacionadas com a dose podem ocorrer com estes agentes. Reacções alérgicas (p.ex.: reacções cutâneas, anafilaxia) podem ocorrer ocasionalmente. Reacções tecidulares locais no

local de injeção podem ocorrer após administração. Estas reacções são normalmente de uma ligeira a moderada tumefação e/ou dureza, que pode persistir até 2 semanas após administração com a dose recomendada nos músculos nadequeiros e 4 dias após administração na dose recomendada nos músculos do pescoço. Pode ocorrer dor durante a administração do medicamento veterinário.

**Utilização durante a gestação, a lactação e a postura de ovos** Estudos em animais de laboratório não produziram qualquer evidência de efeitos teratogénicos. A segurança do medicamento veterinário não foi avaliada em vacas e cadelas em gestação e lactação. Administrar de acordo com a avaliação de risco/benefício realizada pelo veterinário responsável.

**Interacções medicamentosas e outras formas de interacção** O efeito bactericida da amoxicilina é neutralizado pela administração simultânea de medicamentos com acção bacteriostática (macrólidos, sulfonamidas e tetraciclina). O potencial para reacções alérgicas cruzadas com outras penicilinas deve ser considerado. As penicilinas podem aumentar os efeitos dos aminoglicosídeos.

**Posologia e via de administração** O medicamento veterinário está indicado para administração intramuscular em bovinos e administração subcutânea em cães. Administração na dose recomendada de 8,75 mg/kg peso corporal [7 mg/kg peso corporal de amoxicilina e 1,75 mg/kg/peso corporal de ácido clavulânico] (1 ml por 20 kg peso corporal) uma vez por dia durante 3-5 dias. Agitar bem a embalagem antes de administrar. Utilizar agulhas e seringas completamente secas. Limpar o septo antes de remover cada dose. Em bovinos, o volume máximo administrado no local de injeção não deverá exceder os 10 ml. Consultar também a secção Precauções especiais para utilização em animais.

**Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), (se necessário)** Em bovinos, o medicamento veterinário é bem tolerado quando administrado numa dose até 2 vezes a dose recomendada, durante o período máximo de 5 dias. Estudos em bovinos com a dose recomendada e com a dose duas vezes superior à dose recomendada demonstraram uma lesão muscular transitória e dependente da dose no local de injeção resultando num aumento dos níveis de creatinina cinase e aspartato aminotransferase. Reações no local de injeção tendem a ser dependentes da dose e resolvem-se em 2 semanas após administração nos músculos nadequeiros e 4 dias após administração no pescoço mesmo quando administrado até duas vezes a dose recomendada. Não foram detectadas outras alterações clínicas significativas. O medicamento veterinário é bem tolerado quando administrado numa dose até 3 vezes a dose recomendada, durante o período máximo de 6 dias em cães; no entanto em cães, podem ocorrer reacções no local de injeção com 3 vezes a dose recomendada, que desaparecerem após 2 semanas.

**Intervalo(s) de segurança Carne e vísceras:** 42 dias. **Leite:** 60 horas (5 ordenhas)

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Grupo Farmacoterapêutico: Antimicrobianos, Código ATC Vet: QJ01CR02

**Propriedades farmacodinâmicas Modo de acção** A amoxicilina é um antibiótico beta-lactâmico e a sua estrutura contém um anel beta-lactâmico e um anel tiazolidinico, comuns a todas as penicilinas. A amoxicilina apresenta actividade contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas sensíveis. Os antibióticos beta-lactâmicos previnem a formação da parede celular bacteriana interferindo com a fase final da síntese dos peptidoglicanos. Inibem a actividade da enzima transpeptidase, a qual cataliza a ligação cruzada das unidades do polímero glicopéptido que formam a parede celular. Exercem acção bactericida, mas apenas causam a lise das células em desenvolvimento. O ácido clavulânico é um dos metabólitos que ocorrem naturalmente do estreptomiceto *Streptomyces clavuligerus*. Tem uma estrutura semelhante aos núcleos de penicilina, incluindo a existência de um anel beta-lactâmico. O ácido clavulânico é um inibidor da beta-lactamase, actuando inicialmente de forma competitiva mas por fim de forma irreversível. O ácido clavulânico penetra na parede celular bacteriana, ligando-se a ambas as beta-lactamases, extracelular e intracelular. A amoxicilina é susceptível de ser quebrada pela  $\beta$ -lactamase, pelo que, a combinação com um inibidor eficaz da  $\beta$ -lactamase (ácido clavulânico) aumenta o número de bactérias, contra as quais é eficaz incluindo estirpes

produtoras de -lactamases. *In vitro*, a amoxicilina potenciada é activa contra um amplo espectro de bactérias clinicamente importantes, incluindo *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica*. Outro modo de resistência possível aos antibióticos beta-lactâmicos pode ser associada com mutações cromossómicas nas bactérias, resultando na modificação das proteínas de ligação a penicilinas (PBPs) ou modificação da permeabilidade celular a antibióticos beta-lactâmicos pela sua natureza como mutações cromossómicas tendem a ser relativamente lentas no desenvolvimento primário por transmissão vertical. É reportada uma resistência a *E. coli*. A tabela seguinte demonstra os valores de  $CM_{50}$  e  $CM_{90}$  (expressos como concentrações de Amoxicilina / Ácido Clavulânico) contra bactérias patogénicas em Cães, determinados *in-vitro*. Concentrações Mínimas Inibitórias (CMI) vis-à-vis associação Amoxicilina / Ácido Clavulânico contra bactérias patogénicas em Cães:

Patogéneo	$CM_{50}$	$CM_{90}$	Mínimo	Máximo
<i>Staphylococcus intermedius</i>	≤ 0.5/0.25	≤ 0.5/0.25	≤ 0.5/0.25	2/1
<i>B-haemolytic Streptococcus</i>	≤ 0.5/0.25	≤ 0.5/0.25	≤ 0.5/0.25	≤ 0.5/0.25
<i>Staphylococcus aureus</i>	2/1	2/1	≤ 0.5/0.25	2/1
<i>Escherichia coli</i>	4/2	8/4	1/0.5	64/32
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 0.5/0.25	≤ 0.5/0.25	≤ 0.5/0.25	1/0.5

Os seguintes pontos de rutura para a Amoxicilina são utilizados: ≤2µg/ml (Sensível) e > 8µg/ml (Resistente)

**Propriedades farmacocinéticas** Após administração intramuscular a bovinos e administração subcutânea a cães, a amoxicilina e o ácido clavulânico são bem absorvidos e distribuídos pelos tecidos. A principal via de eliminação da amoxicilina e ácido clavulânico é a urina. Após administração intramuscular do medicamento veterinário em bovinos na dose recomendada, uma vez por dia, durante 5 dias consecutivos, foram

observados os seguintes parâmetros:  $C_{max}$  de 1,69 µg/ml,  $T_{max}$  de 2,67h, AUC de 30,59 µg/ml.h e t1/2 de 15,22h para a amoxicilina e  $C_{max}$  de 0,94 µg/ml,  $T_{max}$  de 1,3h, AUC de 3,123 µg/ml.h e t1/2 de 1,71h para o ácido clavulânico. Após a administração subcutânea da dose máxima recomendada em cães, os seguintes parâmetros foram observados:  $C_{max}$  de 8,66 µg/ml,  $T_{max}$  de 1,78 h e AUC de 50,98 µg/ml.h para a amoxicilina.

#### INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

**Lista de excipientes** Propilenoglicol Dicaprilato/dicaprato; Hidroxianisol butilado; Hidroxitolueno butilado.

**Incompatibilidades** Não misturar com qualquer outro medicamento veterinário.

**Prazo de validade** Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 1 ano Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 28 dias

**Precauções especiais de conservação** Conservar a temperatura inferior a 25°C. Após a primeira abertura, o conteúdo deve ser administrado no prazo de 28 dias. Eliminar o material não administrado.

**Natureza e composição do acondicionamento primário** O medicamento veterinário é fornecido em frascos de vidro incolores tipo II 50 ml e 100 ml, encerrados com rolhas de nitril e cápsulas de alumínio.

**Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos** O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com a legislação em vigor.

#### TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Norbork Laboratories Limited, Station Works, Camlough Road, Newry, Co Down BT35 6JP, Irlanda do Norte

#### NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

51530 no Infarmed

#### DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

13 de Janeiro de 2003, 28 de Abril de 2009

#### DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Março de 2012