



Racional para os pontos de corte clínicos veterinários do EUCAST

Agente	Amoxicilina-Ácido Clavulânico (AMC) Cães: administração oral e IV (VetCAST)	
Versão atual	Versão 1.0	Maio 2025
	Tradução	Junho de 2025 Traduzido por: T. Casella ¹
Versões anteriores		

¹ Biólogo, PhD. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) e Membro do Subcomitê de Veterinária do Comitê Brasileiro de Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (BrCASTvet)

Prefácio

EUCAST

O Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade aos Antimicrobianos (EUCAST) é organizado pela Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ESCMID), pelo Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC), e os comitês nacionais ativos para pontos de corte na Europa. O EUCAST foi estabelecido pelo ESCMID em 1997, foi reestruturado em 2001-2002 e está em operação na sua forma atual desde 2002. A missão atual do EUCAST é harmonizar os pontos de corte clínicos (CBPs) para as drogas existentes na Europa, determinar CBPs para novas drogas, estabelecer pontos de corte epidemiológicos (microbiológicos), revisar pontos de corte quando exigido, harmonizar a metodologia do teste de suscetibilidade aos antimicrobianos, desenvolver um *website* com a distribuição de CIM e halos de inibição de agentes antimicrobianos para uma ampla variedade de organismos e para fazer a ligação com agências governamentais e redes de trabalho europeias envolvidas com a resistência aos antimicrobianos e a vigilância da resistência.

Informações sobre o EUCAST e os pontos de corte do EUCAST estão disponíveis no *website* do EUCAST em <http://www.EUCAST.org>.

Documentos racionais do EUCAST

Documentos racionais do EUCAST resumem a informação na qual os CBPs do EUCAST são baseados.

Disponibilidade dos documentos do EUCAST

Todos os documentos do EUCAST estão disponíveis de graça no *website* do EUCAST em <http://www.EUCAST.org>.

Citação de documentos do EUCAST

Os direitos autorais de todos os documentos e dados publicados no *website* do EUCAST permanecem com o EUCAST. Todos estão disponíveis gratuitamente para uso desde que a referência ao *website* do EUCAST é fornecida e os documentos e dados não sejam comercializados. Qualquer publicação advinda dos dados deve ser referenciada com a declaração que “Esses dados (ou este documento) foram produzidos em parte no âmbito de contratos de serviço do ECDC, estão disponibilizados gratuitamente pelo EUCAST e podem ser acessados gratuitamente no *website* do EUCAST (www.eucast.org). As recomendações do EUCAST são atualizadas com frequência e as versões mais recentes estão disponíveis em www.eucast.org.”

Esse documento racional deve ser citado como: “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Amoxicillin clavulanic acid / Dog: Rationale for the clinical breakpoints, version number 1.0, year 2025. <http://www.eucast.org>.”

1. Introdução

A amoxicilina (AMO) é uma aminopenicilina que está disponível para uso endovenoso (EV), intramuscular e oral em cães. Frequentemente, ela está combinada com o ácido clavulânico (CLA), um inibidor de beta-lactamase na proporção 5:1 na formulação EV de amoxicilina-ácido clavulânico (AMC).

Beta-lactamases, em particular em patógenos Gram-negativos, são a principal causa de resistência aos beta-lactâmicos, apesar de alterações nos alvos dos beta-lactâmicos – as proteínas ligantes de penicilinas (PBPs) – serem também importantes, particularmente em patógenos Gram-positivos. A AMC não é ativa contra estafilococos resistentes à meticilina – veja o procedimento de teste detalhado para *Staphylococcus*. Na metodologia do EUCAST para a determinação de CIM, a AMC é testada usando uma concentração fixa de ácido clavulânico (2 mg/L).

Em cães, a AMC é indicada para o tratamento de infecções causadas por bactérias sensíveis responsáveis por infecções de pele, respiratória, do trato urinário, dentais, de tecidos moles, e enterites. De acordo com a EMA SmPC, a AMC é ativa contra:

- Gram-positivos: estafilococos (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase), *Clostridium* spp., *Actinomyces* spp., *Peptoniphilus* spp., estreptococos e enterococos.
- Gram-negativos: *Bacteroides* spp. (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase), *Escherichia coli* (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase), *Salmonella* (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase), *Bordetella bronchiseptica*, *Campylobacter* spp., *Fusobacterium necrophorum*, *Klebsiella* spp., *Pasteurella* spp., e *Proteus* spp.

De acordo com o CLSI VAST, o CBP para AMC contra infecções de pele e tecidos moles (SSI) em cães é $S \leq 0,25/0,12$ mg/L e $R \geq 1,0/0,5$ mg/L (VET01S ED7), baseado em uma dose oral de 11 mg/kg duas vezes ao dia. Este ponto de corte está abaixo ou na extremidade inferior de distribuição de cepas selvagens (WT, do inglês *wild type*) de muitas *Enterobacterales*, e o CLSI VAST orienta que a AMC não deve ser usada nesse caso. Entretanto, isso contradiz a atual SmPC para todos os produtos veterinários (ver acima). Até o momento, não há distinção quanto à via de administração, mas a administração EV em ambiente hospitalar provavelmente alcançará uma maior exposição à droga e o limite de PK/PD do que a administração oral. Isso deve ser refletido na definição de CBP para administração endovenosa, que é um dos propósitos deste documento racional.

Existem diversas formulações veterinárias licenciadas para administração oral. O regime de dosagem oral recomendado de AMC é de 12,5 mg/kg x 2 por dia (ou seja, 10 mg de AMO e 2,5 mg/kg de CLA), mas em infecções graves, é permitido dobrar a dose para 25 mg/kg de peso corporal x 2 por dia (ou seja, 20 mg de AMO e 5 mg/kg de CLA).

Não existe formulação veterinária licenciada de AMC para administração endovenosa. Consequentemente, formulações humanas de AMC EV são utilizadas em hospitais veterinários. A formulação para administração endovenosa tem uma proporção de 5:1 (amoxicilina/ácido clavulânico). O regime de dosagem endovenosa recomendado de AMC é de 20 mg/kg x 3 por dia (ou seja, 16,67 mg/kg de AMO e 3,33 mg/kg de CLA). Doses de AMC de até 40 mg/kg x 3 IV por dia foram relatadas.

2a. Dosagem da administração EV

Esquema de dosagem padrão para AMC	20,0 mg/kg EV x 3 (= 16,67 mg/kg de AMO e 3,33 mg/kg de CLA).
Esquema de dose máxima para AMC	40 mg/kg EV x 3 (= 33,34 mg/kg de AMO e 6,66 mg/kg de CLA) ou 20 mg/kg x 6 (= 16,67 mg/kg de AMO e 3,33 mg/kg de CLA).
Formulações disponíveis	Amoxicilina/ácido clavulânico EV 5:1; por exemplo, um frasco de 600 mg contém 500 mg de amoxicilina e 100 mg de ácido clavulânico.

2b. Dosagem da administração oral

Esquema de dosagem padrão para AMC	12,5 mg/kg oral x 2 (= 10 mg/kg de AMO e 2,5 mg/kg de CLA).
Esquema de dose máxima para AMC (licenciada)	25 mg/kg oral x 2 (= 20 mg/kg de AMO e 5 mg/kg de CLA).
Formulações disponíveis	Comprimidos orais de amoxicilina e ácido clavulânico 4:1; por exemplo, um comprimido de 500 mg contém 400 mg de AMO e 100 mg de CLA.

2c. Dosagem para harmonização do ponto de corte (EV)

	VetCAST	CLSI VAST
Esquema de dosagem mais comum de AMC (equivalente à AMO)	20 mg/kg x 3 (16,67 mg/kg AMO)	Sem dosagem EV
Esquema de dosagem máxima (equivalente à AMO)	20 mg/kg x 6 (16,67 mg/kg AMO) ou 40 mg/kg x 3 (33,34 mg/kg AMO)	Sem dosagem EV

2d. Dosagem para harmonização do ponto de corte (oral)

	VetCAST	CLSI VAST
Esquema de dosagem mais comum de AMC (equivalente à AMO)	12,5 mg/kg x 2 (10 mg/kg AMO)	13,75 mg/kg x 2 (11 mg/kg AMO)
Esquema de dosagem máxima (equivalente à AMO)	25 mg/kg x 2 (20 mg/kg AMO)	

3. Distribuição dos valores de CIM e ponto de corte epidemiológico (ECOFF)

A distribuição dos valores de CIM e de ECOFFs para a amoxicilina e a amoxicilina-ácido clavulânico são encontrados em <https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init>

4. CBPs para SSI antes da revisão (mg/L)

	EUCAST	Pontos de corte de outros comitês/agências (AMC)	
CBP relacionado à espécie		S ≤	R >
<i>Enterobacterales</i>	“	0,25 / 0,12*	1 / 0,5
<i>Pasteurella multocida</i>	“	0,25 / 0,12 (gatos)	1 / 0,5 (gatos)
<i>Staphylococcus</i> spp.	“	0,25 / 0,12**	1 / 0,5
<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	“	≤ 0,25**	0,5
<i>Streptococcus</i> spp.	“	≤ 0,25 / 0,12 (gatos)	1 / 0,5 (gatos)
<i>Enterococcus</i> spp.	“	4***	8

Todos os CBP são para SSI, salvo indicação em contrário.

* Declaração do CLSI VAST (CLSI VET01S ED7:2024): a análise PK/PD da AMC derivou de uma dose oral de 11 mg/kg de AMO x 2. Com exceção de ITU, as *Enterobacterales* devem ser relatadas como resistentes à ampicilina, AMO e AMC porque a exposição à droga alcançada com o regime de dosagem usado para estabelecer pontos de corte é insuficiente para atingir a meta terapêutica.

** Observe que os CBP para *S. pseudintermedius* são para ampicilina e não para AMC.

*** Existem CBP para aplicação no trato não-urinário com altas doses de ampicilina (ou seja, 110 mg/kg EV x 3 ou 60 mg/kg EV x 4 ou 5,5 mg/kg/hora em infusão EV constante). Observe que os CBP para *Enterococcus* spp. são para ampicilina e não para AMC.

5. Farmacocinética após administração endovenosa ou oral

População	EV em 12 cães saudáveis* (Vegas Cômire et al. 2021)	EV em 12 cães doentes* (Vegas Cômire et al. 2021)	Oral em 82 cães de experimentação saudáveis (não publicado)***
Dosagem (mg)	20 mg/kg TID durante 0,5 h		16,2 mg/kg (dose baixa) a 35,7 mg/kg (dose alta)
C _{máx} (mg/L)	-	-	-
C _{min} (mg/L)	-	-	-
Clearance corporal total (L/kg/h), média (95% CI)	0,336 (0,293 – 0,384)	0,147	0,336
T _½ (h), média (95% CI)	1,7 (1,50 – 1,91)		1,7 (1,50 – 1,91)
Tempo Médio de Absorção (h)	-		2,6 e 1,0
Tempo Médio de Residência (h), média	1,28		1,15
Biodisponibilidade (%)	100 %		54,8%
AUC _{0-24h,ss} (mg.h/L)	101,3	192,6	52,1 (dose baixa BID) a 114,7 (dose alta BID)
Fração não ligada (%)	100 % **		
Volume de distribuição V _{ss} (L/kg), média (95% CI)	0,428 (0,360 – 0,472)	0,2506	0,386
Comentários	* “Cães saudáveis” refere-se a animais de experimentação da raça Beagle. “Cães doentes” refere-se a animais sépticos admitidos em terapia intensiva, alguns deles apresentando sepse (Vegas Cômire et al. 2021). ** A ligação às proteínas foi medida <i>in vitro</i> e considerada insignificante, aproximadamente 0% em 8 cães testados, exceto em 1. *** Dados da empresa (cães dosados com AMC), dados de Toulouse (cães dosados com AMC e AMO).		
Referências	Vegas Cômire MD, Cortellini S, Cherlet M, Devreese M, Roques BB, Bousquet-Melou A, Toutain PL, Pelligand L. Population Pharmacokinetics of Intravenous Amoxicillin Combined With Clavulanic Acid in Healthy and Critically Ill Dogs. Front Vet Sci. 2021 Nov 15;8:770202. doi: 10.3389/fvets.2021.770202)		

6. Farmacodinâmica

	EUCAST	Experiência clínica*	Modelagem de curvas de tempo-morte**	
	Amoxicilina RD (v1.0)* <i>Enterobacterales</i>	Valor padrão Gram + / Gram -	<i>Staphylococcus delphini</i> **	<i>Escherichia coli</i> **
%fT>MIC para estase: exp (bacteriostático)	30 – 35%		34%	41%
%fT>MIC para queda de 2 log: exp (bactericida)			53 %	58 %
%fT>MIC de dados clínicos		40 %		
Dados Clínicos	Não aplicável.			
Comentários	AMO é um antibiótico tempo-dependente. Portanto, %fT>MIC é o índice PK/PD mais apropriado. Nenhum efeito antibacteriano direto é presumido com o CLA.			
Referências	* MacGowan AP. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2004; 52: 6-11. ** Amir Ronaghinia (PhD thesis, Copenhagen University, link). Um número limitado de curvas de tempo-morte com AMO contra <i>E. coli</i> e <i>S. delphini</i> foi gerado para a modelagem PK/PD. A bacteriostase foi definida pela IC₅₀ da AUC_{bact} vs %fT>MIC.			

7a. Simulações de Monte Carlo e pontos de corte PK/PD (administração EV)

Para administração EV, a simulação de Monte Carlo foi realizada para 5000 pacientes virtuais:

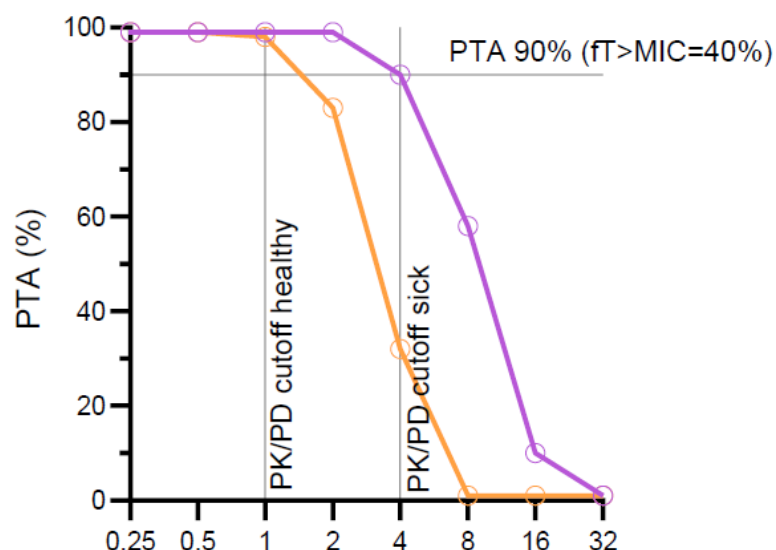


Figura 1. Gráfico de probabilidade de obtenção da meta para que a concentração plasmática livre permaneça acima da CIM para 40% do intervalo de dosagem (PTA % para $fT > MIC$ PDT de 40%) para todas as CIM possíveis, após administração EV de 20 mg/kg de AMC (ou seja, 16,67 mg/kg de AMO) x 3, para um tratamento de 72 h.

O modelo farmacocinético populacional mencionado na Seção 5 foi utilizado para calcular a probabilidade de alcance da meta para cada CIM possível:

- Clearance (Cl): 0,336 L/kg/h para cães saudáveis, CV 20,2%, 0,147 L/kg/h para cães doentes.
- Volume de Distribuição (Vss): 0,428 L/kg para cães saudáveis, 0,2506 L/kg para cães doentes.
- Fração não ligada (F_u): 100%.
- Índice PK/PD alvo (PDT): $fT > CIM > 40\%$ ao longo de 72 horas de tratamento.
- A relação AMO:CLV para a formulação endovenosa é de 5:1. Portanto, 20 mg/kg de AMC correspondem a 16,67 mg/kg de AMO.

A curva PTA para a população doente é a curva roxa.

A curva PTA para a população saudável é a curva laranja.

Cães “saudáveis” eram animais de experimentação da raça Beagle. Cães “doentes” eram animais sépticos internados em terapia intensiva (Vegas Cómite et al. 2021, doi: 10.3389/fvets.2021.770202).

Na medicina humana, um quantil de 95% é selecionado por razões éticas, mas na medicina veterinária, um quantil de 90% foi adotado para preservar o uso de agentes de primeira linha e evitar o risco de incentivar o uso de um antimicrobiano de segunda linha de maior espectro, especialmente para animais produtores de alimentos. Essa escolha reflete um equilíbrio entre saúde animal e saúde pública. [Toutain, Pelligand et al JVPT \(2021\). DOI: 10.1111/jvp.12917](https://doi.org/10.1111/jvp.12917).

Tabela 1. Opções de dosagem estendida: Probabilidades de alcance da meta (PTA) para AMC e de 20 mg/kg x 3 a 40 mg/kg x 3 por dia, com administração EV (infusão curta em bolus, de 0,5 h, ou estendida, de 3 h) para uma meta de 40%.

Probabilidades de alcance da meta (%) com regimes de dosagens diárias endovenosas de:								
Dose EV de AMC	20 mg/kg x 3 (0,5h bolus)		20 mg/kg x 6 (0,5h bolus)		40 mg/kg x 3 (0,5h bolus)		20 mg/kg x 3 (infusão em 3h)	
(de AMO)	(16,67 mg/kg x 3)		(16,67 mg/kg x 6)		(33,34 mg/kg x 3)		(16,67 mg/kg x 3)	
T> MIC(%)	40% (saúdável)	40% (doente)	40% (saúdável)	40% (doente)	40% (saúdável)	40% (doente)	40% (saúdável)	40% (doente)
CIM (mg/L)								
0,0625	-	-	-	-	-	-	-	-
0,125	100	-	-	-	-	-	-	-
0,25	100	100	-	-	100	-	-	-
0,5	100	100	100	-	100	100	100	-
1	98	100	100	100	100	100	100	100
2	81	99	100	100	98	100	100	100
4	33	90	100	100	80	98	100	100
8	1	61	84	98	31	90	23	100
16	0	16	6	89	0	60	0	55
32	0	0	0	30	0	14	0	1

O ponto de corte de PK/PD é de 4 mg/L com a dose EV baixa (20 mg/kg x 3). Com uma dosagem diária maior (20 mg/kg x 6 ou 40 mg/kg x 3) e infusão por 0,5 h, a PTA é ≥ 90% contra *Enterobacterales*, resultando em um ponto de corte de PK/PD de 8 mg/L. A infusão prolongada (20 mg/kg por 3 horas, x 3) atinge o mesmo ponto de corte de PK/PD de 8 mg/L.

7b. Simulações de Monte Carlo e pontos de corte PK/PD (administração oral)

Para administração oral, a simulação de Monte Carlo foi realizada para 5000 pacientes virtuais:

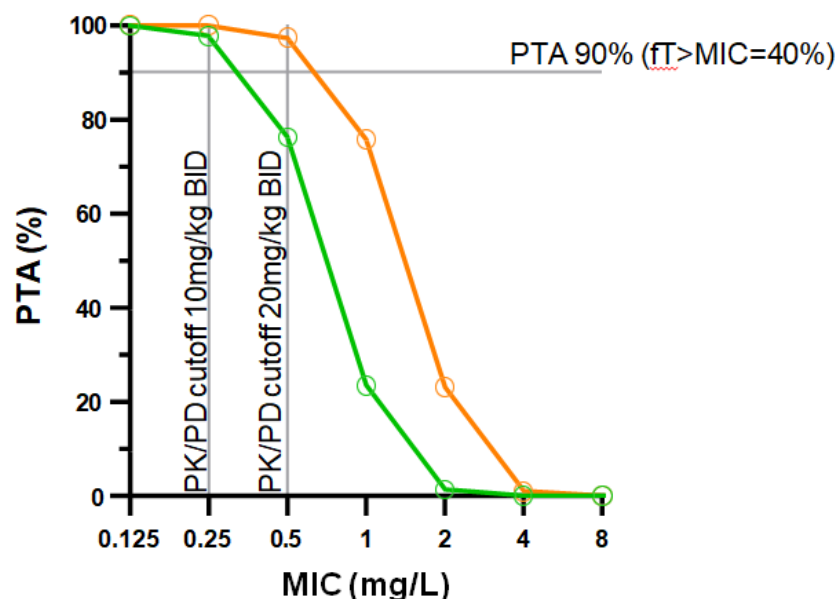


Figura 2. Gráfico de probabilidade de obtenção da meta (PTA % para $fT > MIC$ PDT de 40%) para todas as CIM possíveis, após administração oral de 12,5 mg/kg de AMC x 2 (10 mg/kg de AMO, dose de rotina) ou 25 mg/kg de AMC x 2 (20 mg/kg de AMO, dose dobrada aprovada), para um tratamento de 72 h.

O modelo farmacocinético populacional para administração oral mencionado na Seção 5 foi utilizado para calcular a probabilidade de alcance da meta para cada CIM:

- Clearance (Cl): 0,147 L/kg/h para cães saudáveis, CV 20,2%.
- Biodisponibilidade: 54,8%.
- Volume de Distribuição (Vss): 0,428 L/kg para cães saudáveis.
- Fração não ligada (F_u): 100%.
- Tempos Médios de Absorção: 2,57 h e 1 h.
- Índice PK/PD alvo (PDT): $fT > CIM > 40\%$ ao longo de 72 horas de simulação.
- A relação AMO:CLV para a formulação oral é de 4:1. Portanto, 25 mg/kg de AMC correspondem a 20 mg/kg de AMO.

A curva PTA para a dose de rotina é a curva verde.

A curva PTA para a dose dobrada aprovada é a curva laranja.

Para a administração oral de 12,5 mg/kg de AMC x 2, visando uma meta de $fT > CIM$ de 40% e PTA >90%, o ponto de corte de PK/PD é de 0,25 mg/L.

Na medicina humana, um quantil de 95% é selecionado por razões éticas, mas na medicina veterinária, um quantil de 90% foi adotado para preservar o uso de agentes de primeira linha e evitar o risco de incentivar o uso de um antimicrobiano de segunda linha de maior espectro, especialmente para animais produtores de alimentos. Essa escolha reflete um equilíbrio entre saúde animal e saúde pública. [Toutain, Pelligand et al JVPT \(2021\). DOI: 10.1111/jvp.12917.](https://doi.org/10.1111/jvp.12917)

Tabela 2. Opções de dosagem licenciadas (verde e laranja) e estendidas: Probabilidades de atingir a meta para AMC para várias doses administradas 2 ou 3 vezes ao dia, por via oral, para uma meta de 40%.

Dose de AMC	12.5 mg/kg x 2	13.75 mg/kg x 2	25 mg/kg x 2	20 mg/kg x 3	25 mg/kg x 3	20 mg/kg x 4
(de AMO)	(10 mg/kg x 2)	(11 mg/kg x 2)	(20 mg/kg x 2)	(16 mg/kg x 3)	(20 mg/kg x 3)	(16 mg/kg x 4)
%fT>MIC	40%	40%	40%	40%	40%	40%
CIM (mg/L)						
0,0625	100	100	100	-	-	-
0,125	100	100	100	100	100	-
0,25	98	99	100	100	100	100
0,5	76	81	97	100	100	100
1	24	32	60	100	100	100
2	1	3	12	85	95	99
4	0	0	0	22	43	73
8	0	0	0	0	1	4
16	0	0	0	0	0	0
32	0	0	0	0	0	0

Regime de dosagem não licenciado: Com uma dosagem diária de 25 mg/kg x3 (20 mg/kg de AMO), o limite de PK/PD é de 2 mg/L. Os efeitos colaterais gastrointestinais do CLA (náuseas e vômitos), a possível não linearidade da farmacocinética e a adesão do proprietário limitam a possibilidade de aumentar o regime de dosagem do AMC, incluindo a frequência de administração.

8. Dados clínicos

Os ensaios iniciais foram realizados sem medida concomitante de CIM (por volta de 1980), portanto, não há estudo clínico que relacione a CIM ao resultado em cães (Rostang 2020).

Rostang A, Utilisation de l'amoxicilline seule ou en association avec l'acide clavulanique. January 2020, *Point Veterinaire* 402:11-12.
https://www.researchgate.net/publication/340685881_Utilisation_de_l'amoxicilline_seule_ou_en_association_avec_l'acide_clavulanique

9. Pontos de corte clínicos – CBP

	Grupo de organismo	Pontos de corte de CIM (mg/L)		Notas
		S ≤	R >	
CBP relacionado à espécie	<i>Enterobacterales</i> (EV)	0,001	8	É necessário um regime de alta dosagem EV. O ponto de corte para suscetibilidade é um ponto de corte arbitrário fora da escala, indicando que a população selvagem pertence à categoria “Sensível, Aumentando a Exposição” (I). Esse aumento de exposição só pode ser alcançado por administração EV usando as dosagens listadas abaixo.
	<i>Enterobacterales</i> (oral)	-	-	Impossível obter exposição suficiente usando tratamento oral nas doses recomendadas.
	<i>Enterococcus</i> spp. (EV)	4	4	
	<i>Enterococcus</i> spp. (oral)	-	-	Impossível obter exposição suficiente usando tratamento oral nas doses recomendadas.
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Nota	Nota	Se for utilizada a via oral, recomenda-se um regime de alta dosagem. Nota: os resultados foram extrapolados por triagem com cefoxitina, ou seja, espera-se que o tratamento funcione contra isolados sensíveis à cefoxitina e vice-versa.
	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	Nota	Nota	Nota: os resultados foram extrapolados por triagem com oxacilina, ou seja, espera-se que o tratamento funcione contra isolados sensíveis à oxacilina e vice-versa.
	<i>Pasteurella multocida</i> (EV)	4	4	
	<i>Pasteurella multocida</i> (oral)	0,001	0,5	Se for utilizada a via oral, recomenda-se um regime de alta dosagem. A infecção resultante de isolados na categoria “Exposição aumentada” pode ser tratada com as doses do EMA SmPC abaixo. O ponto de corte de baixa suscetibilidade é um ponto de corte arbitrário fora da escala, indicando que a população selvagem pertence à categoria “Sensível, Aumentando a Exposição”.
Espécies sem CBP	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	-	-	Este organismo é considerado um alvo inadequado para a terapia oral com AMO.
	<i>Streptococcus canis</i>	IE	IE	Nenhum CBP proposto, pois nenhum ECOFF foi estabelecido ainda.
Qualificações clínicas	Para uso EV (cães hospitalizados com suspeita de sepse) ou para uso oral para tratar infecções sistêmicas diferentes das do trato urinário inferior.			
Dosagem	EV: A dosagem para AMC EV na Europa é, geralmente, de 20 mg/kg x 3 (administrada em 0,5 h). Para a cobertura de <i>Enterobacterales</i> selvagem, o regime de dosagem deve ser otimizado para um regime de dosagem EV de alta exposição com infusões prolongadas (administradas em 3 h) de 20 mg/kg x 3, ou bolus intermitentes (administrados em 0,5 h) de 40 mg/kg x 3 sendo preferível a 20 mg/kg x 6. Oral: A dosagem para AMC oral na Europa é de 12,5 mg/kg x 2 (ou seja, 10 mg/kg de AMO e 2,5 mg/kg de CLA), mas pode ser aumentada para a alta dosagem oral licenciada de 25 mg/kg x 2 (ou seja, 20 mg/kg de AMO e 5 mg/kg de CLA) para casos graves.			
Comentários adicionais	IE: evidência insuficiente. “-”: não recomendado para esse organismo alvo.			

10. Exceções notadas por comitês nacionais individuais
Nenhuma.