

amoxicilina + clavulanto de potássio

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

**pó para suspensão oral
50 mg/mL + 12,5 mg/mL**

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

amoxicilina + clavulanato de potássio

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

amoxicilina + clavulanato de potássio pó para suspensão oral 250mg + 62,5 mg/5mL. Embalagem contendo 1 frasco de 75 mL + colher-medida.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DOS 2 MESES DE IDADE).

COMPOSIÇÃO

Cada 5 mL de suspensão oral de 250 mg + 62,5 mg contém:

amoxicilina tri-hidratada	287 mg
(equivalente a 250 mg de amoxicilina)	
clavulanato de potássio	74,5 mg
(equivalente a 62,5 mg de ácido clavulânico)	
veículo q.s.p.	5 mL
(ácido cítrico, citrato trissódico, aspartamo, talco, goma guar, dióxido de silício, flavorizante de limão, flavorizante de pêssego-damasco, flavorizante de laranja).	

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A **amoxicilina + clavulanato de potássio** deve ser utilizada de acordo com as diretrizes locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

A **amoxicilina + clavulanato de potássio** é indicada para tratamento das infecções bacterianas causadas por germes sensíveis aos componentes da fórmula.

A **amoxicilina + clavulanato de potássio**, bactericida que atua contra ampla gama de microrganismos, é efetivo nas seguintes condições:

- infecções do trato respiratório superior (inclusive ouvido, nariz e garganta), como amigdalite, 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 e pielonefrites;
- infecções de pele e tecidos moles, como furúnculos, abscessos, celulite e ferimentos infectados;
- infecções de ossos e articulações, como osteomielite;
- Outras infecções, como aborto séptico, sepse puerperal e sepse intra-abdominal.

A sensibilidade a **amoxicilina + clavulanato de potássio** 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.

Embora **amoxicilina + clavulanato de potássio** seja indicada apenas para os processos infecciosos referidos anteriormente, as infecções causadas por germes sensíveis à amoxicilina (ampicilina) também podem ser tratadas com o medicamento 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 **amoxicilina + clavulanato de potássio** não devem exigir a adição de outro antibiótico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados recentes indicam que as taxas de sucesso clínico para a amoxicilina /clavulanato de potássio no tratamento da infecção do trato respiratório e otite média aguda (OMA) são aproximadamente 90%. A amoxicilina / clavulanato de potássio, é portanto, um tratamento de grande valia para as infecções do trato respiratório, em especial porque o médico muitas vezes não é capaz de determinar o patógeno causador subjacente, e nestes casos faz-se necessária a terapia empírica (White AR, Kaye C, *et al.* Augmentin® (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004; 53, Suppl. S1, i3–i20).

Em um estudo duplo-cego envolvendo 324 pacientes com evidência clínica de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) ou uma exacerbação aguda da bronquite crônica, que foram randomizados para receberem tratamento de 10 dias com amoxicilina / clavulanato de potássio 875/125 mg duas vezes diária ou amoxicilina / ácido clavulânico 500/125 mg três vezes ao dia. No final da terapia, as taxas de sucesso clínico foram de 92,4% para o regime de duas vezes ao dia e 94,2% para o de três vezes ao dia. (Balgos AA, Rodriguez-Gomez G, *et al.* Efficacy of twice-daily amoxycillin/clavulanate in lower respiratory tract infections. *Int J Clin Pract.* 1999; 53(5):325-30.)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC J01CR02

Mecanismo de ação

A **amoxicilina + clavulanato de potássio** 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 possui 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: os níveis máximos ocorrem 1 hora após a administração oral, têm baixa ligação proteica e podem ser administrados com as refeições porque permanecem estáveis na presença do ácido clorídrico do suco gástrico.

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

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.

A formulação da amoxicilina com o ácido clavulânico em amoxicilina + clavulanato de potássio protege a amoxicilina da degradação das enzimas betalactamases e estende de forma efetiva o espectro antibiótico desse fármaco por abranger muitas bactérias normalmente resistentes a esse e a outros antibióticos betalactâmicos. Assim, amoxicilina + clavulanato de potássio possui a propriedade única de antibiótico de amplo espectro e de inibidor de betalactamases.

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

Efeitos Farmacodinâmicos

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

Espécies comumente sensíveis

Bactérias gram-positivas:

- Aeróbias – *Staphylococcus aureus* (sensível a meticilina)*, *Staphylococcus saprophyticus* (sensível a meticilina), *Staphylococcus coagulase-negativo* (sensível a meticilina), *Enterococcus faecalis*,

*Streptococcus pyogenes**†, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus agalactiae**†, *Streptococcus* spp. (RXWURV ù-hemolíticos)*†.

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

Bactérias gram-negativas:

- Aeróbias – *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Moraxella catarrhalis**, *Neisseria gonorrhoeae*, *Vibrio cholerae*, *Pasteurella multocida*.
- Anaeróbias – *Bacteroides* spp. (inclusive *B. fragilis*), *Canpnoctophaga* spp., *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium* spp. (inclusive *F. nucleatum*), *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp.

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

Espécies que a resistência adquirida pode se tornar um problema

Bactérias gram-negativas:

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

Bactérias gram-positivas:

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

Organismos inerentemente resistentes

Bactérias gram-negativas:

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

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

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

† microrganismos que não produzem betalactamase. Se um microrganismo isolado é sensível a amoxicilina, pode ser considerado sensível a **amoxicilina + clavulanato de potássio**.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Os dois componentes, de amoxicilina-clavulanato, amoxicilina e ácido clavulânico são totalmente dissociados em solução aquosa em pH fisiológico. Ambos os componentes são rapidamente e bem absorvidos por administração via oral. Absorção de amoxicilina-clavulanato é otimizada quando tomada no início de uma refeição.

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

São apresentados na tabela abaixo, os resultados farmacocinéticos de dois estudos separados, em que a amoxicilina-clavulanato de potássio 250/125 (375) ou 2 x 250/125 e 500/125 (625) mg em comprimidos (em comparação com os dois ativos dados separadamente) foram administrados em jejum.

Média dos parâmetros farmacocinéticos					
Ativo Tratamento	Dose (mg)	C _{max} (mg/l)	T _{max} (h)	AUC (mg.h/l)	T _{1/2} (h)
amoxicilina					

amoxicilina + clavulanato de potássio pó para suspensão oral 250mg + 62,5 mg/5mL – VPS04

Amoxicilina-clavulanato 250/125 mg	250	3.7	1.1	10.9	1.0
Amoxicilina-clavulanato 250/125 mg x 2	500	5.8	1.5	20.9	1.3
Amoxicilina-clavulanato 500/125 mg	500	6.5	1.5	23.2	1.3
Amoxicilina 500 mg	500	6.5	1.3	19.5	1.1
clavulanato					
Amoxicilina-clavulanato 250/125 mg	125	2.2	1.2	6.2	1.2
Amoxicilina-clavulanato 500/125 mg	125	2.8	1.3	7.3	0.8
Ácido clavulânico 125 mg	125	3.4	0.9	7.8	0.7
Amoxicilina-clavulanato 250/125 mg x 2	250	4.1	1.3	11.8	1.0

As concentrações séricas de amoxicilina obtidas com amoxicilina-clavulanato de potássio são semelhantes às aquelas produzidas pela administração oral de doses equivalentes de amoxicilina isolada.

Distribuição

Estudos de reprodução em animais demonstraram que tanto a amoxicilina quanto o ácido clavulânico penetram na barreira placentária. No entanto, não foi detectada nenhuma evidência de diminuição da fertilidade ou dano ao feto.

Nenhum dos componentes de amoxicilina-clavulanato de potássio apresenta forte ligação protéica; o percentual de ligação protéica do ácido clavulânico é de aproximadamente 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. Traços de clavulanato também podem ser detectados. Com exceção do risco de sensibilização associado a esta excreção, não são conhecidos efeitos nocivos ao lactente.

Os estudos de reprodução em animais demonstraram que tanto a amoxicilina quanto o ácido clavulânico penetram na barreira placentária. No entanto, nenhuma evidência de diminuição da fertilidade ou dano ao feto foi detectado.

Não há evidências em estudos animais que os componentes do amoxicilina-clavulanato de potássio se acumulem em algum órgão.

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

Metabolismo

A amoxicilina é parcialmente excretada na urina na forma de ácido penicilóico em quantidades equivalentes a 10- 25% da dose inicial. O ácido clavulânico é amplamente metabolizado em 2,5 – diidro-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-1H-pirrol-3 ácido carboxílico e 1-amino-4-hidroxi-butan-2-ona sendo eliminado na urina e fezes.

Eliminação

Como com outras penicilinas, a principal via de eliminação da amoxicilina é através dos rins, enquanto que para clavulanato de potássio os mecanismos de eliminação são renal e não-renal.

Aproximadamente 60% a 70% de amoxicilina e 40% a 65% de ácido clavulânico são excretados sem modificações na urina durante as primeiras 6 horas após a administração de dose única de um comprimido de 500 mg ou de 10 mL de suspensão oral de 250 mg de amoxicilina-clavulanato de potássio.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

amoxicilina + clavulanato de potássio pó para suspensão oral 250mg + 62,5 mg/5mL – VPS04

A **amoxicilina-clavulanato de potássio** é contraindicada 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.

Atenção fenilcetonúricos: este medicamento contém fenilalanina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar o tratamento com **amoxicilina + clavulanato de potássio**, deve-se fazer uma pesquisa cuidadosa sobre as reações prévias de hipersensibilidade a penicilinas e cefalosporinas ou a outros alérgenos. Há relatos de reações de hipersensibilidade (anafilactoides) graves e ocasionalmente fatais em pacientes que recebem tratamento com derivados penicilânicos (ver Contraindicações). Essas reações ocorrem, mais provavelmente, em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina e/ou a múltiplos alérgenos. Caso haja reação alérgica, recomenda-se descontinuar imediatamente o uso de **amoxicilina + clavulanato de potássio** e instituir uma terapia adequada. As reações anafilactoides graves requerem tratamento de emergência com epinefrina. Se necessário, pode-se também instituir oxigênio, esteroides intravenosos e assistência respiratória, inclusive intubação.

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

O uso prolongado também pode, ocasionalmente, resultar em crescimento excessivo de organismos não suscetíveis.

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 + 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.

Observaram-se mudanças da função hepática em alguns pacientes sob tratamento com **amoxicilina + clavulanato de potássio**.

A importância clínica dessas mudanças é incerta, mas **amoxicilina + clavulanato de potássio** deve ser usado com cautela em pacientes que apresentam evidência de disfunção hepática.

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

Para os pacientes com disfunção renal, deve-se ajustar a dosagem (ver Posologia e Modo de Usar).

Nos pacientes que apresentaram redução do volume de produção de urina, muito raramente se observou cristalúria, que ocorreu, sobretudo com terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de **amoxicilina + clavulanato de potássio**, deve-se manter ingestão adequada de líquidos, assim como eliminação normal de urina, a fim de minimizar a possibilidade de cristalúria.

A insuficiência renal não retarda a excreção do clavulanato de potássio nem da amoxicilina. Contudo, para os pacientes com insuficiência renal moderada ou grave, deve-se ajustar a dose de **amoxicilina + clavulanato de potássio** (ver Posologia e Modo de Usar).

Embora amoxicilina + clavulanato de potássio tenha a característica de baixa toxicidade do grupo dos antibióticos penicilânicos, recomenda-se, durante tratamentos prolongados, o acompanhamento periódico das funções orgânicas, inclusive renais, hepáticas e hematopoiéticas.

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.

A **amoxicilina + clavulanato de potássio** em suspensão contém 8,5 mg de aspartame por dose de 5 mL. Como o aspartame é fonte de fenilalanina, deve-se usar **amoxicilina + clavulanato de potássio** em suspensão com cautela nos pacientes que têm fenilcetonúria.

Atenção fenilcetonúricos: este medicamento contém fenilalanina.

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.

Gravidez e lactação

Gravidez

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

Lactação

A **amoxicilina + clavulanato de potássio** pode ser administrada durante o período de lactação. Com exceção do risco de sensibilidade associado à excreção de pequenas quantidades da droga no leite materno, não existem efeitos nocivos para a criança.

Categoria B de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A probenecida retarda a excreção renal da amoxicilina. Seu uso concomitante com o de **amoxicilina + clavulanato de potássio** 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 ao 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 + clavulanato de potássio e alopurinol. Da mesma forma que outros antibióticos, este medicamento pode afetar a flora intestinal e assim reduzir a reabsorção de estrógenos. Por isso, se **amoxicilina + clavulanato de potássio** for usado em combinação com contraceptivos orais, a eficácia destes últimos pode reduzir-se.

A ingestão de álcool deve ser evitada durante e vários dias após o tratamento com **amoxicilina + clavulanato de potássio**.

A **amoxicilina + clavulanato de potássio** não deve ser administrada junto com dissulfiram.

Relatou-se prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina em alguns pacientes tratados com amoxicilina + clavulanato de potássio. Assim, este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes sob tratamento com anticoagulantes.

Há, na literatura, raros casos de aumento da INR em pacientes em uso de acenocumarol ou varfarina que recebem um ciclo de tratamento com amoxicilina. Se a coadministração for necessária, o tempo de protrombina e a INR devem ser cuidadosamente monitorados com a adição ou interrupção da terapia com **amoxicilina + clavulanato de potássio**.

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

A **amoxicilina + clavulanato de potássio** deve ser armazenada na embalagem original e em temperatura inferior à 25°C. Proteger da luz e umidade.

Após reconstituição, a suspensão deve ser conservada na embalagem original (frasco) em geladeira (temperatura entre 2°C e 8°C). Após sete dias, a suspensão reconstituída deverá ser descartada.

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

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

Após preparo, manter em geladeira (temperatura entre 2°C-8°C) por 7 dias.

Características físicas

Pó para suspensão oral - pó branco com odor de frutas.

Suspensão reconstituída - suspensão branca com odor de frutas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

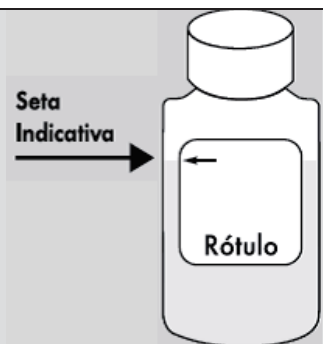
Para minimizar a potencial intolerância gastrointestinal, deve-se administrar o medicamento no início da refeição. Essa forma de administração favorece a absorção de **amoxicilina + clavulanato de potássio**.

O tratamento não deve ser estendido por mais de 14 dias sem reavaliação médica.

Instruções para reconstituição

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

1. Inicialmente, agite o frasco para dispersar o pó;
2. Retire a tampa do frasco;
3. Para preparar a suspensão, adicione cuidadosamente água filtrada até a marca indicada por uma seta gravada no rótulo do frasco (observe a indicação na localização da linha no desenho ao lado);
4. Recoloque a tampa e agite o frasco novamente até que o pó se misture totalmente com a água;
5. Verifique se a mistura atingiu a seta (**isto é importante!**), caso contrário complete com água filtrada exatamente até a seta;
6. Agite vigorosamente o líquido até que se forme uma suspensão homogênea.
7. Coloque a suspensão na colher-medida na quantidade (mL) indicada pelo médico. Caso a quantidade ultrapasse a marca desejada recoloque o excesso no frasco. Lave a colher após utilizá-la.
8. Uma regra simples é tomar o produto às 7 h da manhã, às 15 h e às 23 h, no regime três vezes ao dia.
9. Lembre-se de agitar bem o frasco antes de cada nova administração.



AGITE A SUSPENSÃO ANTES DE USAR.

A suspensão, após reconstituição, ficará estável por sete dias, devendo para isso ser conservada em geladeira (2 a 8°C). Após sete dias, o produto deverá ser desprezado.

Lembre-se de guardar o produto na geladeira pelo período máximo de sete dias e de AGITAR O FRASCO TODA VEZ QUE ADMINISTRAR AS DOSES.

EM CASO DE DÚVIDA NA PREPARAÇÃO/ADMINISTRAÇÃO OU PARA OBTER MAIS INFORMAÇÕES, ENTRE EM CONTATO COM O SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR (SAC) ATRAVÉS DO NÚMERO 0800 4009192.

A suspensão oral, após a reconstituição, fica estável por sete dias. Para isso, você deve conservá-la na geladeira (entre 2°C e 8°C). Após sete dias, o produto deve ser descartado.

Posologia para tratamento de infecções

Tabela posológica de amoxicilina + clavulanato de potássio		
Idade	Apresentação	Dosagem*
6-12 anos (18-40 kg)	Suspensão oral 250 mg + 62,50 mg/5 mL	5 mL três vezes ao dia (de 8 em 8 horas)
Adultos e crianças acima de 12 anos	Suspensão oral 250 mg + 62,50 mg/5 mL	10 mL três vezes ao dia (de 8 em 8 horas)*

* A dose diária usual recomendada é de 25 mg**/kg, dividida por meio da administração de 8 em 8 horas.

A posologia deve ser aumentada a critério médico, nos casos de infecções graves, usando-se até 50 mg/kg/dia, divididos, de 8 em 8 horas.

** Cada dose de 25 mg de **amoxicilina + clavulanato** fornece 20 mg de amoxicilina e 5 mg de ácido clavulânico.

Posologia para insuficiência renal

• Adultos

Insuficiência leve (clearance de creatinina >30 mL/min)	Insuficiência moderada (clearance de creatinina 10-30 mL/min)	Insuficiência grave (clearance de creatinina <10 mL/min)
Sem alterações de dosagem	1 dose de 500 mg + 125 mg duas vezes ao dia	500 mg + 125 mg não é recomendado

• Crianças

Insuficiência leve (clearance de creatinina >30 mL/min)	Insuficiência moderada (clearance de creatinina 10-30 mL/min)	Insuficiência grave (clearance de creatinina <10 mL/min)
Sem alterações de dosagem	18,75 mg*/kg duas vezes ao dia (máximo de duas doses de 625 mg ao dia)	18,75 mg*/kg em dose única diária (máximo de 625 mg)

* Cada dose de 18,75 mg de **amoxicilina + clavulanato** fornece 15 mg de amoxicilina e 3,75 mg de ácido clavulânico.

A suspensão de 250 mg + 62,50 mg/5 mL fornece 18,75 mg de **amoxicilina + clavulanato de potássio** a cada 0,3 mL de suspensão.

Posologia para insuficiência hepática

O tratamento deve ser cauteloso; monitore a função hepática em intervalos regulares.

Em casos de infecção grave, a posologia deve ser aumentada de acordo com as instruções médicas.

Em crianças que pesam 40 kg ou mais, deve-se aplicar a posologia para adultos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Utilizou-se a seguinte convenção na classificação da 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 muito comuns (>1/10):

- diarreia (em adultos)

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

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

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)

- tonteira
- dor de cabeça
- indigestão
- aumento moderado de AST e/ou ALT em pacientes tratados com antibióticos betalactâmicos, mas o significado desse achado ainda é desconhecido**
- rash, prurido e urticarial

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000)

- leucopenia reversível (inclusive neutropenia) e trombocitopenia
- 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
- hiperatividade reversível e convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com função renal reduzida ou naqueles que tomam altas doses)
- colite associada a antibióticos (entre elas, colite pseudomembranosa e hemorrágica) (ver Advertências e Precauções)
- houve relatos muito raros de descoloração superficial dos dentes em crianças; uma boa higiene oral pode ajudar a prevenir a descoloração dos dentes, já que o produto é normalmente removido pela escovação
- língua pilosa negra
- hepatite e icterícia colestática (esses eventos foram observados também com outros penicílicos e cefalosporínicos)**
- síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite exfoliativa bolhosa e exantema pustuloso generalizado agudo
- nefrite intersticial e cristalúria

Outras reações adversas

- trombocitopenia púrpura
- ansiedade, insônia e confusão mental
- glossite

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

* A náusea está comumente associada a altas dosagens orais. Caso reações gastrointestinais se tornem evidentes, é possível minimizá-las administrando-se a dose do produto no início das refeições.

** Houve relatos de eventos hepáticos, predominantemente em homens e idosos, que podem estar associados a tratamentos prolongados. São muito raros os relatos desses eventos em crianças.

Crianças e adultos: alguns sinais e sintomas usualmente ocorrem durante o tratamento ou logo após, mas em certos casos podem não se tornar aparentes até várias semanas depois do término da terapia. São normalmente reversíveis. Os eventos hepáticos podem ser graves; em circunstâncias extremamente raras, houve relatos de mortes. Estas ocorreram quase sempre entre pacientes com doença subjacente grave ou que faziam uso de outros medicamentos com conhecido potencial para causar efeitos hepáticos indesejáveis.

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

10. SUPERDOSE

É pouco provável que ocorram problemas causados por superdosagem de **amoxicilina + clavulanato de potássio**. Caso sintomas gastrointestinais e distúrbios do balanço hidroeletrolítico se tornem evidentes, deve-se instituir tratamento sintomático.

A amoxicilina pode ser removida da circulação por hemodiálise. O peso molecular, o grau de ligação proteica e o perfil farmacocinético do ácido clavulânico, em conjunto com informações de um paciente com insuficiência renal, sugerem que essa droga também pode ser removida por hemodiálise.

Observou-se cristalúria causada pelo uso de amoxicilina, que em alguns casos levou à falência renal (ver Advertências e Precauções).

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

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

A resistência a muitos dos antibióticos é causada por enzimas bacterianas que os destroem antes que eles possam agir sobre o patógeno. O clavulanato existente em **amoxicilina + clavulanato de potássio** antecipa esse mecanismo de defesa bloqueando as enzimas betalactamases e, dessa forma, neutralizando 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 **amoxicilina + clavulanato de potássio**, produz um agente antibiótico de amplo espectro e de larga aplicação em hospitais e na clínica geral.

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

A duplicação da dosagem de **amoxicilina + clavulanato de potássio** pode aumentar os níveis séricos a valores proporcionalmente mais altos.

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Reg. M.S.: 1.0047.0431

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher
CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/05/2014

Fabricado por:
Sandoz GmbH.
Kundl – Áustria

Registrado e Importado por:
Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16
Indústria Brasileira

amoxicilina + clavulanato de potássio pó para suspensão oral 250mg + 62,5 mg/5mL – VPS04



Embalado por:
Blisfarma Antibióticos Ltda.
Diadema – SP



Logo SAC 0800 4009192

amoxicilina + clavulanato de potássio pó para suspensão oral 250mg + 62,5 mg/5mL – VPS04

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. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/08/2013	0640408/13-1	10459-GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2013	0640408/13-1	¹⁰⁴⁵⁹ - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2013	Versão Inicial	VPS01	50 + 12,5 mg/mL pó para suspensão oral
28/10/2013	0903659/13-8	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/10/2013	0903659/13-8	¹⁰⁴⁵² - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/10/2013	Retirada da concentração 25 mg/mL + 6,25 mg (IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO / CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO / POSOLOGIA E MODO DE USAR)	VPS02	50 + 12,5 mg/mL pó para suspensão oral
29/01/2014	0067270/14-0	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2014	0067270/14-0	¹⁰⁴⁵² - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2014	Interações Medicamentosas Reações adversas	VPS03	50 + 12,5 mg/mL pó para suspensão oral
01/08/2014	-	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2014	-	¹⁰⁴⁵² - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2014	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO / CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / CONTRAINDICAÇÕES / POSOLOGIA E MODO DE USAR / DIZERES LEGAIS	VPS04	50 + 12,5 mg/mL pó para suspensão oral

amoxicilina + clavulanto de potássio

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

**pó para suspensão oral
80 mg/mL + 11,4 mg/mL**

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

amoxicilina + clavulanato de potássio

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

amoxicilina + clavulanato de potássio pó para suspensão oral 400 mg + 57 mg/5mL. Embalagem contendo 1 frasco de 70 mL + dosador.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 2 MESES DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada 5 mL de suspensão oral de 400 mg + 57 mg contém:

amoxicilina tri-hidratada	459,2 mg
(equivalente a 400 mg de amoxicilina)	
clavulanato de potássio	67,9 mg
(equivalente a 57 mg de ácido clavulânico)	
veículo q.s.p.	5 mL
(ácido cítrico, citrato de sódio, celulose microcristalina, carboximetilcelulose, goma xantana, dióxido de silício, manitol, sacarina sódica, flavorizante cereja e limão)	

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A **amoxicilina + clavulanato** deve ser utilizado de acordo com os guias locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

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

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

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

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

- Infecções do trato geniturinário, em particular cistite (especialmente se for recorrente ou complicada, excluindo-se prostatite).

Essas infecções são frequentemente causadas por *Enterobacteriaceae* (sobretudo *Escherichia coli**), *Staphylococcus saprophyticus* e espécies de *Enterococcus**.

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

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

A sensibilidade ao **amoxicilina + clavulanato** irá variar com a região e com o tempo. Sempre que disponíveis, dados de sensibilidade locais devem ser consultados. Sempre que necessário, amostragem microbiológica e testes de sensibilidade devem ser realizados.

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos avaliaram pacientes adultos com diagnóstico de infecção do trato respiratório superior (inclusive sinusite e amigdalite recorrente) ou inferior, assim como infecção da pele e do tecido subcutâneo, e compararam a eficácia clínica e bacteriológica de amoxicilina + clavulanato 400 mg + 57 mg e amoxicilina + clavulanato 250 mg + 62,5 mg administrado três vezes ao dia. Não se observou nenhuma diferença significativa nas taxas de sucesso clínico e bacteriológico entre os grupos testados, em todas as indicações avaliadas. Notou-se uma pequena redução da incidência de diarreia, como evento adverso, no grupo que recebeu amoxicilina + clavulanato 400 mg + 57 mg em comparação ao que recebeu amoxicilina + clavulanato 250 mg + 62,5 mg três vezes ao dia.

A amoxicilina + clavulanato 400 mg + 57 mg foi comparado a amoxicilina + clavulanato 250 mg + 62,5 mg três vezes ao dia para pacientes pediátricos com diagnóstico de otite média aguda, amigdalite recorrente e infecção do trato respiratório inferior. Os resultados clínicos observados foram equivalentes entre os grupos testados. Observou-se melhor tolerabilidade a amoxicilina + clavulanato 400 mg + 57 mg em comparação a amoxicilina + clavulanato 250 mg + 62,5 mg administrado três vezes ao dia, especialmente com relação à incidência de diarreia (26,7% dos pacientes do grupo de amoxicilina + clavulanato 400 mg + 57 mg *versus* 9,6% dos que receberam amoxicilina + clavulanato 250 mg + 62,5 mg três vezes ao dia; $p < 0,0001$).

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC J01CR02

Mecanismo de ação

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

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

O ácido clavulânico é um betalactâmico estruturalmente relacionado às penicilinas que tem a capacidade de inativar grande variedade de enzimas betalactamases, comumente produzidas por microrganismos resistentes às penicilinas e às cefalosporinas. Tem, em particular, boa atividade contra o plasmídeo mediador das betalactamases, clinicamente importante e frequentemente responsável pela transferência de resistência à droga. É, em geral, menos eficaz contra betalactamases do tipo I mediadas por cromossomos.

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

Propriedades farmacocinéticas

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

O momento da administração de **amoxicilina + clavulanato** em relação ao início da refeição não tem efeitos marcantes sobre a farmacocinética da amoxicilina em pacientes adultos. Em um estudo sobre

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

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

Efeitos Farmacodinâmicos

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

Espécies comumente sensíveis

Bactérias gram-positivas:

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

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

Bactérias gram-negativas:

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

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

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

Espécies que a resistência adquirida pode se tornar um problema

Bactérias gram-negativas:

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

Bactérias gram-positivas:

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

Organismos inerentemente resistentes

Bactérias gram-negativas:

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

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

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

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

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Distribuição

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

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

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

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

Metabolismo

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

Eliminação

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

A **amoxicilina + clavulanato** é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade a betalactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas.

A **amoxicilina + clavulanato** é também contraindicada para pacientes com histórico prévio de icterícia/disfunção hepática associadas ao seu uso ou ao uso de penicilina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar o tratamento com **amoxicilina + clavulanato**, deve-se fazer uma pesquisa cuidadosa sobre reações prévias de hipersensibilidade a penicilinas, cefalosporinas ou a outros alérgenos.

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

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

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

Foi relatada colite pseudomembranosa com o uso de antibióticos, que pode ter gravidade variada entre leve e risco à vida. Portanto, é importante considerar o diagnóstico de doentes que desenvolvam diarreia durante ou

após o uso de antibióticos. Se ocorrer diarreia prolongada ou significativa, ou o paciente sentir cólicas abdominais, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e a condição do paciente investigada.

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

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

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

A **amoxicilina + clavulanato** em suspensão oral não é recomendável para pacientes com insuficiência renal moderada ou grave.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

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

Gravidez e lactação

Estudos sobre reprodução com animais (camundongos e ratos) que receberam **amoxicilina + clavulanato** em administração oral e parenteral não demonstraram efeitos teratogênicos. Em um único estudo, feito com mulheres que tiveram parto prematuro e ruptura precoce da bolsa amniótica, relatou-se que o uso profilático de **amoxicilina + clavulanato** pode estar associado ao aumento do risco de o recém-nascido apresentar enterocolite necrotizante. Assim como todos os medicamentos, o uso de **amoxicilina + clavulanato** deve ser evitado na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que o médico o considere essencial. A **amoxicilina + clavulanato** pode ser administrada durante o período de lactação. Com exceção do risco de sensibilidade associado à excreção de pequenas quantidades da droga no leite materno, não há efeitos nocivos conhecidos para o bebê lactente.

Categoria B de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

O uso de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reações alérgicas da pele. Não há dados sobre o uso de **amoxicilina + clavulanato** com alopurinol.

Tal como ocorre com outros antibióticos, **amoxicilina + clavulanato** pode afetar a flora intestinal, levando à menor reabsorção de estrógenos, e assim reduzir a eficácia dos contraceptivos orais combinados.

Há, na literatura, casos raros de aumento da INR em pacientes que usam acenocumarol ou varfarina e recebem um ciclo de tratamento com amoxicilina. Se a coadministração for necessária, o tempo de

protrombina e a INR devem ser cuidadosamente monitorados, ao início ou na interrupção da terapia com **amoxicilina + clavulanato**.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

O medicamento deve ser mantido na embalagem original e conservado ao abrigo da luz e umidade, em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C.

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.

A suspensão oral, após o preparo, ficará estável por sete dias. Para isso, você deve conservá-la no refrigerador (em temperatura de 2°C a 8°C). Após sete dias, a suspensão reconstituída deverá ser descartada.

Após o preparo, manter sob refrigeração em temperatura entre 2°C a 8°C por sete dias.

Características físicas

Pó para suspensão oral - pó branco a amarelado com odor de frutas.

Suspensão reconstituída - suspensão branca a amarelada, com odor de frutas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Uso oral

Para preparar a suspensão, adicione água filtrada até atingir a marca indicada no rótulo e agite bem o frasco até que o pó se misture totalmente com a água. Verifique se a mistura atingiu o nível correto (ver Instruções para Reconstituição).

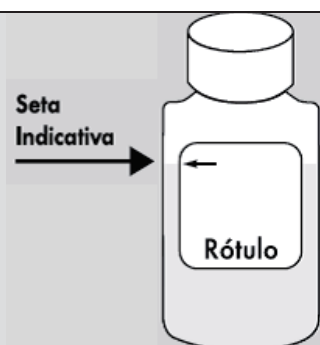
Agite a suspensão antes de usá-la.

Para minimizar uma potencial intolerância gastrointestinal, administre o medicamento no início da refeição. A absorção de **amoxicilina + clavulanato** torna-se ideal quando ele é administrado no início da refeição. A duração do tratamento deve adequar-se à indicação e não deve exceder 14 dias sem revisão. O tratamento pode ter início por via parenteral e continuar com uma preparação oral.

Instruções para reconstituição

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

1. Inicialmente, agite o frasco para dispersar o pó;
2. Retire a tampa do frasco;
3. Para preparar a suspensão, adicione cuidadosamente água filtrada até a marca indicada por uma seta gravada no rótulo do frasco (observe a indicação na localização da linha no desenho ao lado);
4. Recoloque a tampa e agite o frasco novamente até que o pó se misture totalmente com a água;
5. Verifique se a mistura atingiu a seta (**isto é importante!**), caso contrário complete com água filtrada exatamente até a seta;
6. Agite vigorosamente o líquido até que se forme uma suspensão homogênea.
7. Coloque a suspensão no dosador na quantidade (mL) indicada pelo médico. Caso a quantidade ultrapasse a marca desejada recoloque o excesso no frasco. Lave o dosador após utilizá-lo.
8. Uma regra simples é tomar o produto às 7 h da manhã, às 15 h e às 23 h, no regime três vezes ao dia.
9. Lembre-se de agitar bem o frasco antes de cada nova administração.



AGITE A SUSPENSÃO ANTES DE USAR.

A suspensão, após reconstituição, ficará estável por sete dias, devendo para isso ser conservada em geladeira (2 a 8°C). Após sete dias, o produto deverá ser desprezado.

EM CASO DE DÚVIDA NA PREPARAÇÃO/ADMINISTRAÇÃO OU PARA OBTER MAIS INFORMAÇÕES, ENTRE EM CONTATO COM O SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR (SAC) ATRAVÉS DO NÚMERO 0800 4009192

Posologia

A dose usual diária recomendada é:

- 25/3,6 mg/kg/dia para infecções leves a moderadas (infecções do trato respiratório superior, como amigdalite recorrente, infecções do trato respiratório inferior e infecções da pele e dos tecidos moles);
- 45/6,4 mg/kg/dia para tratamento de infecções mais graves (infecções do trato respiratório superior, como otite média e sinusite, infecções do trato respiratório inferior, como broncopneumonia, e infecções do trato urinário).

As tabelas abaixo fornecem instruções de dosagem para crianças.

Crianças acima de 2 anos

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

Crianças de 2 meses a 2 anos

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

amoxicilina + clavulanato suspensão 400 mg + 57 mg/5 mL		
Peso (kg)	25/3,6 mg/kg/dia (mL/2x/dia)	45/6,4 mg/kg/dia (mL/2x/dia)
2	0,3 mL	0,6 mL
3	0,5 mL	0,8 mL

amoxicilina + clavulanato de potássio pó para suspensão oral 400 mg + 57 mg/5mL – VPS04

4	0,6 mL	1,1 mL
5	0,8 mL	1,4 mL
6	0,9 mL	1,7 mL
7	1,1 mL	2,0 mL
8	1,3 mL	2,3 mL
9	1,4 mL	2,5 mL
10	1,6 mL	2,8 mL
11	1,7 mL	3,1 mL
12	1,9 mL	3,4 mL
13	2,0 mL	3,7 mL
14	2,2 mL	3,9 mL
15	2,3 mL	4,2 mL

A experiência com **amoxicilina + clavulanato** suspensão 400 mg + 57 mg/5 mL é insuficiente para embasar recomendações de dosagem para crianças abaixo de 2 meses de idade.

Bebês com função renal ainda não plenamente desenvolvida

Não se recomenda o uso de **amoxicilina + clavulanato** suspensão 400 mg + 57 mg/5 mL em bebês com função renal ainda não plenamente desenvolvida.

Insuficiência renal

Para pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) >30 mL/min, nenhum ajuste de dosagem é necessário. Para pacientes com TFG <30 mL/min, **amoxicilina + clavulanato** não é recomendável.

Insuficiência hepática

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

Reações comuns (>1/100 e <1/10):

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

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100):

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

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000):

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

Reações muito raras (<1/10.000):

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

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

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

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

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

10. SUPERDOSE

É pouco provável que ocorram problemas causados por superdosagem de **amoxicilina + clavulanato**. Caso sintomas gastrointestinais e distúrbios do balanço hidroeletrólítico se tornem evidentes, deve-se instituir tratamento sintomático, com atenção para o balanço de água/eletrólitos.

A **amoxicilina + clavulanato** pode ser removida da circulação por hemodiálise.

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

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

Informações adicionais

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

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

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



A duplicação da dosagem de **amoxicilina + clavulanato** pode aumentar os níveis séricos a valores proporcionalmente mais altos.

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

Reg. M.S.: 1.0047.0431

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/05/2014.

Fabricado por:

LEK Pharmaceuticals and Chemical Company D.D.

Prevalje - Eslovênia

Registrado e Importado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira



Logo SAC 0800 4009192

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. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/08/2013	0640408/13-1	10459-GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2013	0640408/13-1	10459- GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2013	Versão inicial	VPS01	80 + 11,4 mg/mL pó para suspensão oral
28/10/2013	0903659/13-8	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/10/2013	0903659/13-8	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/10/2013	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO / ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES / POSOLOGIA E MODO DE USAR / DIZERES LEGAIS	VPS02	80 + 11,4 mg/mL pó para suspensão oral
29/01/2014	0067270/14-0	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2014	0067270/14-0	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2014	Não houve alteração	VPS03	80 + 11,4 mg/mL pó para suspensão oral
01/08/2014	-	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2014	-	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2014	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO / DIZERES LEGAIS	VPS04	80 + 11,4 mg/mL pó para suspensão oral