



SINOT CLAV
(amoxicilina + clavulanato de potássio)
Eurofarma Laboratórios S.A.
Comprimido Revestido

SINOT CLAV
(amoxicilina + clavulanato de potássio)

Comprimido Revestido

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES:

Frascos contendo 6,14 ou 20 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido contém:

<i>amoxicilina tri-hidratada</i>	<i>1004,5 mg*</i>
<i>clavulanato de potássio</i>	<i>148,87 mg**</i>
<i>excipientes q.s.p.</i>	<i>1 comprimido</i>

Excipientes: dióxido de silício, estearato de magnésio, povidona, celulose microcristalina, dióxido de titânio, hipromelose e macrogol.

* Cada 1004,5 mg de amoxicilina tri-hidratada equivale a 875 mg de amoxicilina anidra.

** Cada 148,87 mg de clavulanato de potássio equivale a 125 mg de ácido clavulânico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio) deve ser utilizado de acordo com as diretrizes locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade. **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) 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, entre eles muitos dos que são resistentes a outros antibióticos betalactâmicos.

SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio) para administração oral, duas vezes ao dia, é indicado para tratamento de curta duração de infecções bacterianas nos casos relacionados abaixo, quando se suspeita que a causa sejam cepas produtoras de betalactamase resistentes à amoxicilina (em outras situações, deve-se considerar o uso isolado da amoxicilina):

Essa versão não altera nenhuma anterior

- infecções do trato respiratório superior (inclusive ouvido, nariz e garganta), em particular sinusite, otite média e tonsilite 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 grave), e broncopneumonia; essas infecções são frequentemente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae** e *Moraxella catarrhalis**;
- infecções do trato urinário, 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 de pele e 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 **SINOT CLAV** (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.

As infecções mistas, causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina e por microrganismos produtores de betalactamase sensíveis a **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio), podem ser tratadas com este 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 875mg + clavulanato 125 mg e amoxicilina 500mg + clavulanato 125mg. e 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 875mg + clavulanato 125 mg em comparação ao que recebeu amoxicilina 500mg + clavulanato 125mg três vezes ao dia.

Amoxicilina 875mg + clavulanato 125 mg foi comparado a amoxicilina 500mg + clavulanato 125mg. 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 875mg + clavulanato 125 mg em comparação a amoxicilina 500mg + clavulanato 125mg administrado três vezes ao dia, especialmente com relação à incidência de diarreia (26,7% dos pacientes do grupo de amoxicilina 875mg + clavulanato 125 mg *versus* 9,6% dos que receberam amoxicilina 500mg + clavulanato 125mg três vezes ao dia; $p<0,0001$).

Essa versão não altera nenhuma anterior

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

Este medicamento contém como princípios ativos a amoxicilina, quimicamente a 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 grampositivos e gram-negativos. É, 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 possui 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 1 mediadas por cromossomos.

A presença do ácido clavulânico neste medicamento 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, **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) possui as propriedades características de antibiótico de amplo espectro e de inibidor de betalactamase. Este medicamento é bactericida com relação a ampla variedade de microrganismos.

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.*

Essa versão não altera nenhuma anterior

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 icteroohaemorrhagiae, 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 inherentemente resistentes**Bactérias gram-negativas:**

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

Outras: *Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia spp. , Coxiella burnetti, 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 **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio).

Propriedades farmacocinéticas**Absorção**

Os dois componentes deste medicamento, 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.

Os valores médios de AUC da amoxicilina são essencialmente os mesmos após a administração de duas doses diárias do comprimido de 875 mg ou a administração de três doses diárias do comprimido de 500 mg para adultos. Não se observa nenhuma diferença entre os esquemas posológicos de 875 mg (duas vezes ao dia) e de 500 mg (três vezes ao dia) quando se compara o T_{1/2} ou a Cmáx da amoxicilina após normalização nas diferentes doses administradas. De forma similar, não se observa nenhuma diferença nos valores de T_{1/2}, Cmáx ou AUC do clavulanato após normalização apropriada da dose. Realizaram-se estudos farmacocinéticos com crianças, e um deles comparou a administração de **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) três

Essa versão não altera nenhuma anterior

vezes ao dia com a de duas vezes ao dia. Os dados obtidos indicam que a farmacocinética de eliminação observada em adultos também se aplica a crianças com função renal madura.

A hora da administração deste medicamento em relação ao início da refeição não tem efeitos marcantes sobre a farmacocinética da amoxicilina em adultos. Em um estudo sobre o comprimido de 875 mg, a hora da administração em relação à ingestão no início da refeição teve efeito marcante sobre a farmacocinética do clavulanato. Com relação a AUC e Cmáx do clavulanato, os valores médios mais altos e as menores variabilidades interpacientes foram atingidos administrando-se **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) no início da refeição em comparação ao estado de jejum ou ao período de 30 ou 150 minutos após o início da refeição.

Os valores médios de Cmáx, Tmáx, T1/2 e AUC da amoxicilina e do ácido clavulânico são apresentados abaixo e se referem a uma dose de 875/125 mg de amoxicilina/ácido clavulânico administrada no início da refeição.

Parâmetros farmacocinéticos médios

Administração do fármaco	Dose (mg)	Cmáx (mg/L)	Tmáx* (horas)	AUC (mg.h/L)	T1/2 (horas)
amoxicilina	875 mg	12,4	1,5	29,9	1,36
ácido clavulânico	125 mg	3,3	1,3	6,88	0,92

* Valores médios.

As concentrações séricas da amoxicilina atingidas com **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) são similares às produzidas pela administração oral de doses equivalentes de amoxicilina isolada.

Distribuição

Após administração intravenosa, as concentrações terapêuticas da amoxicilina e do ácido clavulânico podem ser detectadas nos tecidos e no fluido intersticial. As concentrações terapêuticas das duas drogas foram encontradas na vesícula biliar, no tecido abdominal, na pele, na gordura e nos tecidos musculares; os fluidos que têm níveis terapêuticos incluem o sinovial e o peritoneal, a bile e o pus. Nem a amoxicilina nem o ácido clavulânico possuem alta ligação a proteínas; estudos demonstram que cerca de 25% do ácido clavulânico e de 18% da amoxicilina do teor total da droga no plasma são ligados a proteínas. Pelos estudos feitos com animais, não há evidências sugestivas que nenhum dos componentes se acumule nos órgãos. A amoxicilina, como a maioria das penicilinas, pode ser detectada no leite materno. Traços de clavulanato também podem ser detectados.

Estudos sobre reprodução em 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.

Essa versão não altera nenhuma anterior

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-hidroxibutano-2-ona e eliminado pela urina, pelas fezes e, como dióxido de carbono, no ar expirado.

Eliminação

Como outras penicilinas, a principal via de eliminação da amoxicilina se dá através dos rins, enquanto a eliminação do clavulanato se processa por mecanismos renais e não renais. Aproximadamente 60% a 70% da amoxicilina e 40% a 65% do ácido clavulânico são excretados de forma inalterada pela urina durante as primeiras 6 horas após a administração da dose única de um comprimido. O uso concomitante de probenecida retarda a excreção de amoxicilina, mas não a excreção renal de ácido clavulânico (ver Interações Medicamentosas).

4. CONTRAINDICAÇÕES

SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio) é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a betalactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas.

SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio) é também contraindicado para pacientes com histórico prévio de icterícia/disfunção hepática associadas a seu uso ou ao uso de penicilina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar o tratamento com **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio), deve-se fazer uma pesquisa cuidadosa sobre 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 receberam tratamento com penicilina. Essas reações ocorrem, mais provavelmente, em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina (ver **Contraindicações**).

Deve-se evitar o uso deste medicamento 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 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 diarréia 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 (e aumento da razão normalizada internacional, INR) em alguns pacientes que receberam tratamento com **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) e anticoagulantes orais. Deve-se fazer monitoramento apropriado quando

Essa versão não altera nenhuma anterior

anticoagulantes forem prescritos para uso concomitante. Podem ser necessários ajustes de dose do anticoagulante oral para manter o nível desejado de anticoagulação.

Observaram-se alterações nos testes de função hepática em alguns pacientes sob tratamento com **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio). A significância clínica dessas alterações é incerta, mas **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) deve ser usado com cautela em pacientes que apresentam evidências 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 insuficiência renal, deve-se ajustar a dosagem de **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) de acordo com o grau de disfunção (ver **Posologia e Modo de Usar**).

Nos pacientes que apresentaram redução da diurese, raramente se observou cristalúria, que ocorreu sobretudo com terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de amoxicilina, é recomendável que se mantenha ingestão adequada de líquidos para reduzir a possibilidade de cristalúria associada à 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 em animais (camundongos e ratos) nos quais **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) foi administrado por via oral e parenteral não demonstraram efeitos teratogênicos. Em um único estudo, feito em mulheres que haviam tido parto prematuro com ruptura precoce da bolsa amniótica, relatou-se que o uso profilático de **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) pode estar associado ao aumento do risco de o neonato apresentar enterocolite necrotizante.

Como ocorre com todos os medicamentos, o uso de **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) deve ser evitado na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que o médico o considere essencial.

SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio) pode ser administrado 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 **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) pode resultar em aumento e prolongamento dos níveis da amoxicilina no sangue, mas não do ácido clavulânico.

Essa versão não altera nenhuma anterior

O uso concomitante de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reações alérgicas da pele. Não há dados sobre o uso concomitante de **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) e alopurinol. Tal como ocorre com outros antibióticos, **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) pode afetar a flora intestinal, levando à menor reabsorção de estrógenos e reduzindo, assim, a eficácia de contraceptivos orais combinados.

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 adição ou retirada de **SINOT CLAV** (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

Cuidados de Conservação

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° C e 30° C). Proteger da umidade.

Prazo de Validade

Desde que observados os devidos cuidados de conservação, o prazo de validade de **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) é de 24 meses, contados a partir da data de fabricação impressa em sua embalagem externa.

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.

Aspectos físicos/características organolépticas

Comprimido revestido, branco, oblongo, com vinco em uma das faces

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Uso oral

Essa versão não altera nenhuma anterior

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, sem mastigar. Se necessário, podem ser partidos pela metade e engolidos, mas não mastigados. Para minimizar uma potencial intolerância gastrintestinal, deve-se administrar o medicamento no início da refeição. A absorção de **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) é ideal quando a administração se dá no início da refeição.

Posologia

Um comprimido de **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) 875 mg duas vezes ao dia.

Pacientes com insuficiência renal

Para pacientes com TFG \geq 30 mL/min, nenhum ajuste de dosagem é necessário. Para pacientes com TFG <30 mL/min, **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) não é recomendável.

Pacientes com insuficiência hepática

Administrar com cautela e monitorar a função hepática em intervalos regulares. No momento, as evidências são insuficientes para servir como base de uma recomendação de dosagem. A duração do tratamento deve ser apropriada para a indicação e não se deve exceder 14 dias sem revisão. O tratamento pode ter início por via parenteral e continuar com uma preparação oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações indesejáveis e sua frequência foram definidas com base em dados de estudos clínicos com grande número de pacientes. Do levantamento desses dados, chegou-se às reações classificadas como muito comuns a raras. Já a frequência de todas as outras reações (isto é, daquelas que ocorreram em nível menor que 1/10.000) foi medida principalmente no período pós-comercialização, de acordo com a taxa de relatos, e não corresponde à frequência real. Utilizou-se a seguinte convenção para classificar as reações de acordo com a frequência: 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 ($<1/10.000$)

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 $<1/100$)

- vertigem e cefaléia;
- indigestão;
- aumento moderado de AST ou ALT em pacientes sob tratamento com antibióticos betalactâmicos**; o significado desse achado ainda não está claro;

Essa versão não altera nenhuma anterior

- rash cutâneo, prurido e urticária (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado);

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000)

- leucopenia reversível (inclusive neutropenia grave ou agranulocitose) e trombocitopenia reversível;
- eritema multiforme (se ocorrer qualquer reação 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, vasculite por hipersensibilidade e doença do soro;
- hiperatividade reversível e convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com função renal prejudicada ou naqueles que recebem altas dosagens);
- colite associada a antibióticos (inclusive colite pseudomembranosa e hemorrágica) (ver Advertências e Precauções);
- hepatite e icterícia colestática** (esses eventos também ocorrem com outras penicilinas ou cefalosporinas);
- síndrome de Stevens-Johnsons, necrose epidérmica tóxica, dermatite bolhosa e exfoliativa e exantema pustuloso generalizado agudo (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado);
- nefrite intersticial e cristalúria (ver Superdose);
- língua pilosa negra;

*A náusea está mais associada com altas dosagens orais; se forem evidentes, as reações gastrintestinais podem ser reduzidas administrando-se **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) no início de uma refeição.

** Houve relatos de eventos hepáticos, predominantemente em pacientes homens e idosos, e esses eventos 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 podem não se tornar aparentes até várias semanas após sua interrupção, sendo normalmente reversíveis. Os eventos hepáticos podem ser graves, e em circunstâncias extremamente raras houve relatos de mortes. Elas ocorreram quase sempre entre pacientes com grave doença subjacente ou que usavam concomitantemente medicações com conhecido potencial para causar efeitos hepáticos indesejáveis.

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

Essa versão não altera nenhuma anterior

10. SUPERDOSE

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

SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio) pode ser removido da circulação por hemodiálise.

Observou-se cristalúria associada ao uso de amoxicilina.

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 **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) antecipa esse mecanismo de defesa bloqueando as enzimas betalactamasas e permitindo, dessa forma, a neutralização dos microrganismos sensíveis ao rápido efeito bactericida da amoxicilina em concentrações prontamente atingidas no corpo.

O clavulanato isolado possui baixa atividade antibacteriana; entretanto, em associação com a amoxicilina, como em **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio), ele produz um agente antibiótico de amplo espectro e de larga aplicação em hospitais e na clínica geral. A farmacocinética dos dois componentes de **SINOT CLAV** (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 **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) 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 **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) pode aumentar os níveis séricos a valores proporcionalmente mais altos.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure imediatamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

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

M.S.: **1.0043.1000**

Farm. Resp.: Dra. Sônia Albano Badaró – CRF-SP 19.258

Fabricado por:

MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA.

Essa versão não altera nenhuma anterior

Rua Enéas Luiz Carlos Barbanti, 216 - São Paulo - SP

Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

LOGO CENTRAL DE ATENDIMENTO EUROFARMA COM TEL 0800 704 3876.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 07/05/2013.



Essa versão não altera nenhuma anterior



SINOT CLAV
(amoxicilina + clavulanato de potássio)
Eurofarma Laboratórios S.A.
Suspensão Oral

SINOT CLAV
(amoxicilina + clavulanato de potássio)

Suspensão oral

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES:

Embalagem com frasco de 70 mL (400mg + 57mg/5mL) acompanhado de seringa dosadora.

USO ORAL

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

COMPOSIÇÃO:

Cada 5 mL de suspensão oral contém:

amoxicilina tri-hidratada (1).....400 mg

ácido clavulânico (sob a forma de clavulanato de potássio) (2).....57 mg

excipientes q.s.p.....5 mL

excipientes: dióxido de silício coloidal, goma xantana, ácido succínico, aspartame, aroma de morango aroma de baunilha, hipromelose, maltodextrina, poloxâmer, butildroxitolueno.

(1) Cada 1,148 mg de amoxicilina tri-hidratada equivalem a 1 mg de amoxicilina anidra

(2) Cada 1,191 mg de clavulanato de potássio equivalem a 1 mg de ácido clavulânico

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio) deve ser utilizado de acordo com os guias locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio) é um agente antibiótico com espectro de ação notavelmente ampla 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.

SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio) 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*.

Essa versão não altera nenhuma anterior

- 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 genitourinário, 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 **SINOT CLAV** (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. As infecções mistas causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina em conjunto com microrganismos produtores de betalactamase sensíveis a **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) 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 875mg + clavulanato 125 mg e amoxicilina 500mg + clavulanato 125mg. e 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 875mg + clavulanato 125 mg em comparação ao que recebeu amoxicilina 500mg + clavulanato 125mg três vezes ao dia.

Amoxicilina 875mg + clavulanato 125 mg foi comparado a amoxicilina 500mg + clavulanato 125mg. 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 875mg + clavulanato 125 mg em comparação a amoxicilina 500mg + clavulanato 125mg administrado três vezes ao dia, especialmente com relação à incidência de diarreia (26,7% dos pacientes do grupo de amoxicilina 875mg + clavulanato 125 mg *versus* 9,6% dos que receberam amoxicilina 500mg + clavulanato 125mg três vezes ao dia; $p<0,0001$).

Essa versão não altera nenhuma anterior

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

SINOT CLAV (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. A amoxicilina é um antibiótico semissintético com amplo espectro de ação antibacteriana contra muitos microrganismos grampositivos 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 1 mediadas por cromossomos.

A presença do ácido clavulânico na fórmula de **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) 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, **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) 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 **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) 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 **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) 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 Cmáx do clavulanato, os valores médios mais altos e as menores variabilidades interpacientes foram atingidos com a administração de **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) 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 **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) são similares às produzidas pela administração oral de doses equivalentes de amoxicilina isolada.

Essa versão não altera nenhuma anterior

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 inherentemente resistentes

Bactérias gram-negativas:

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

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

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

Essa versão não altera nenhuma anterior

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

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Os dois componentes de **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio), 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, pode-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-hidroxibutano-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

SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio) é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a betalactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas.

Essa versão não altera nenhuma anterior

SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio) é também contraindicado 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 **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio), 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 **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) e instituir terapias alternativas adequadas. As reações anafilactoides graves requerem tratamento emergencial imediato com adrenalina. Deve-se evitar o uso de **SINOT CLAV** (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 (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 diarréia 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 **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) 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 **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio). 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 tardivamente e só se manifestem várias semanas após a interrupção do tratamento.

SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio) 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**).

SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio) 400 mg + 57 mg/5 mL contém 12,5 mg de aspartame por dose de 5 mL; portanto, é preciso ter cautela em caso de fenilcetonúria.

Essa versão não altera nenhuma anterior

Atenção, fenilcetonúricos: este medicamento contém fenilalanina.

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 de potássio 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 de potássio pode estar associado ao aumento do risco de o recém-nascido apresentar enterocolite necrotizante. Assim como todos os medicamentos, o uso de **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) deve ser evitado na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que o médico o considere essencial. **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) pode ser administrado 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 **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) pode resultar no aumento e no prolongamento dos níveis de amoxicilina no sangue, mas não de ácido clavulânico. O uso de allopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reações alérgicas da pele. Não há dados sobre o uso de amoxicilina + clavulanato de potássio com allopurinol. Tal como ocorre com outros antibióticos, **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) 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 **SINOT CLAV** (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.

Essa versão não altera nenhuma anterior

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

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

PRAZO DE VALIDADE

O prazo de validade do medicamento encontra-se impresso na embalagem externa. Não utilize este medicamento após a data de validade.

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). Se não for mantida na geladeira, a suspensão escurece gradativamente e fica amarelo-escura em 48 horas e marrom-tijolo após 96 horas. Depois de oito dias, mesmo guardada na geladeira, a suspensão se torna amarelo-escura e, em dez dias, passa a marrom-tijolo. Portanto, após sete dias, o produto deve ser descartado.

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

Aspecto físico/características organolépticas

Antes de Reconstituir – Pó de coloração branca à amarelada, homogêneo.

Após Reconstituição – Suspensão de coloração branca à amarela, homogênea.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

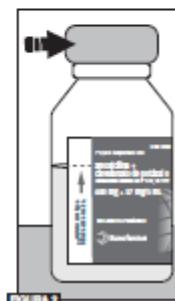
Uso oral

Leia as instruções abaixo antes de iniciar o tratamento com **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio). É fundamental que você siga corretamente a orientação de seu médico (ou dentista). Caso você tenha alguma dúvida contacte seu médico para esclarecimento adequado.

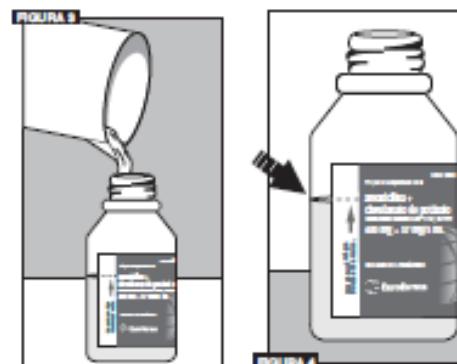
Essa versão não altera nenhuma anterior



1. Antes de abrir o frasco agite-o para dispersar o pó, conforme figura 1.



2. SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio) possui tampa de plástico de perfeita vedação e segurança. Para abrir gire a tampa no sentido anti-horário conforme a figura 2.



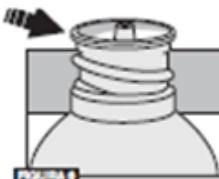
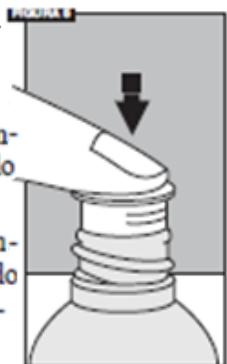
3. Adicione água filtrada até a marca indicada no rótulo (seta). Recoloque a tampa e agite o vidro até o pó misturar-se totalmente. Verifique se a mistura atingiu a marca indicada no rótulo, conforme mostram as figuras 3 e 4. ISTO É IMPORTANTE! Caso contrário, adicione mais água até a marca e torne a agitar o líquido, para que se forme uma suspensão homogênea. Observação: você poderá utilizar a seringa dosadora para adicionar água no frasco. Isto facilitará a utilização.

Essa versão não altera nenhuma anterior

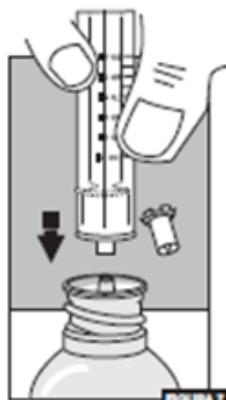


4. Abra novamente a tampa da SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio), retire a seringa dosadora da embalagem, pegue o batoque que vem acoplado na ponta da seringa dosadora e encaixe firmemente na boca do vidro, conforme mostra a figura 5.

Observação: o batoque deve estar totalmente encaixado no vidro, conforme demonstrado na figura 6, caso contrário o frasco não fechará corretamente quando for necessário.



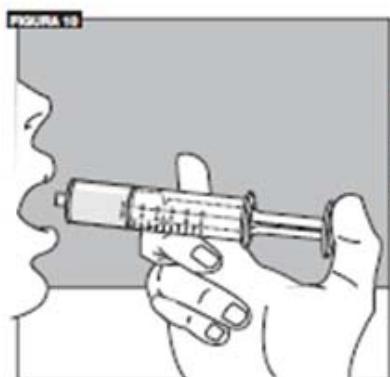
5. Abra a tampa do batoque e encaixe a seringa dosadora na boca do frasco, conforme indicado na figura 7.



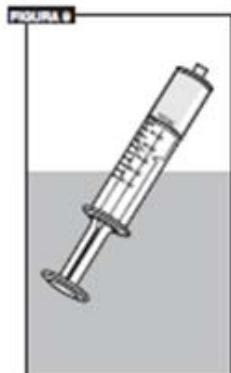
6. Segure o frasco de cabeça para baixo, com uma das mãos segure o dosador e com a outra puxe o êmbolo da seringa dosadora até a medida indicada no corpo do mesmo, conforme indicado na figura 8.

Essa versão não altera nenhuma anterior

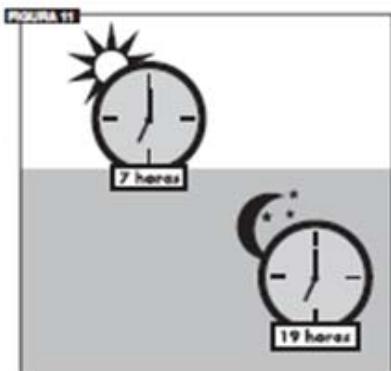
7. IMPORTANTE: As doses estão em mL no corpo do êmbolo. Para obter a dose prescrita pelo médico, puxe o êmbolo até que a dose esteja exatamente em linha com a base da seringa (foguete), conforme figura 9.



8. Insira a seringa dosadora na boca da criança e pressione o êmbolo, devagar, para que o líquido não saia com muita força, conforme indicado na figura 10. Lave bem a seringa dosadora após a sua utilização.



9. SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio) deve ser tomado em esquema de duas vezes ao dia. Uma sugestão é tomá-lo às 7 da manhã e às 19 horas da noite. SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio) pode ser tomado antes, durante ou após as refeições, conforme indicado na figura 11.



Agite a suspensão antes de usá-la.

Posologia

A dose usual diária recomendada é:

- 25/3,6 mg/kg/dia para infecções leves a moderadas (infecções das vias respiratórias superiores, como amigdalite recorrente, infecções das vias respiratórias inferiores e infecções da pele e dos tecidos moles);
- 45/6,4 mg/kg/dia para tratamento de infecções mais sérias (infecções das vias respiratórias superiores, como otite média e sinusite, infecções das vias respiratórias inferiores, como broncopneumonia, e infecções urinárias).

As tabelas abaixo fornecem instruções de dosagem para crianças.

Crianças acima de 2 anos

25/3,6	2-6 anos	2,5 mL de SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio)	2x/dia
--------	----------	--	--------

Essa versão não altera nenhuma anterior

mg/kg/dia	(13-21 kg)	suspensão 400 mg + 57 mg/5 mL	
	7-12 anos (22-40 kg)	5 mL de SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio) suspensão 400 mg + 57 mg/5 mL	2x/dia
45/6,4 mg/kg/dia	2-6 anos (13-21 kg)	5 mL de SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio) suspensão 400 mg + 57 mg/5 mL	2x/dia
	7-12 anos (22-40 kg)	10 mL de SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio) suspensão 400 mg + 57 mg/5 mL	2x/dia
	Acima de 12 Anos (>40 kg)	10 mL de SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio) 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.

SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio) 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
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 **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) suspensão 400 mg + 57 mg/5 mL é insuficiente para dar base a 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 **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) suspensão 400 mg + 57 mg/5 mL em bebês com função renal ainda não plenamente desenvolvida.

Insuficiência renal

Essa versão não altera nenhuma anterior

Para pacientes com insuficiência renal leve a moderada (taxa de filtração glomerular (TFG) >30 mL/min), nenhum ajuste de dosagem é necessário. Para pacientes com insuficiência renal grave (TFG <30 mL/min), este medicamento não é recomendável.

Insuficiência hepática

A esses pacientes, recomenda-se cautela no uso deste medicamento. O médico deve monitorar a função hepática em intervalos regulares. As evidências atuais são insuficientes para servir de base para uma recomendação de dosagem. 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 </100):

- tontura;
- dor de cabeça;
- 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):

Essa versão não altera nenhuma anterior

- 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 Stevens-Johnsons, necrose epidérmica tóxica, dermatite exfoliativa 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 gastrintestinais, 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 **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio). Caso sintomas gastrintestinais e distúrbios do balanço hidreletrolítico se tornem evidentes, deve-se instituir tratamento sintomático, com atenção para o balanço de água/eletrolítos.

SINOT CLAV (amoxicilina + clavulanato de potássio) pode ser removido 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.

Essa versão não altera nenhuma anterior

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 **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) antecipa esse mecanismo de defesa bloqueando as enzimas betalactamasas 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 **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio), se torna um agente antibiótico de amplo espectro e de larga aplicação em hospitais e na clínica geral.

A farmacocinética dos dois componentes de **SINOT CLAV** (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 **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) 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 **SINOT CLAV** (amoxicilina + clavulanato de potássio) pode aumentar os níveis séricos a valores proporcionalmente mais altos.

M.S.: **1.0043.1000**

Farm. Resp.: Dra. Sônia Albano Badaró – CRF-SP 19.258

Fabricado por:

MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Enéas Luiz Carlos Barbanti, 216 - São Paulo - SP

Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

LOGO CENTRAL DE ATENDIMENTO EUROFARMA COM TEL 0800 704 3876.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 07/05/2013.

Essa versão não altera nenhuma anterior



Essa versão não altera nenhuma anterior