SANDOZ

amoxicilina + clavulanato de potássio

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

Pó para Suspensão Oral

250 mg / 5 mL + 62,5 mg/ 5 mL

SANDOZ

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 250 mg/ 5 mL + 62,5 mg/ 5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 75 mL + colher-dosadora.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 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 AOS PROFISSIONAIS 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 no tratamento da infecção do trato respiratório e otite média aguda (OMA) são mantidas ~ 90%. A amoxicilina / clavulanato 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 receber tratamento de 10 dias com amoxicilina / clavulanato 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 por 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.

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 beta-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 ictterohaemorrhagiae*, *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., 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 **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 otimizado 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 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	**Dose**	**C_{max}**	**T_{max}**	**AUC**	**$T_{1/2}$**
Tratamento	**(mg)**	**(mg/L)**	**(h)**	**(mg.h/L)**	**(h)**
amoxicilina					
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 são semelhantes àquelas 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 proteica; o percentual de ligação proteica 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 acumulam 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 peniciloico 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 os mecanismos de eliminação são renais e não-renais.
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
A **amoxicilina + clavulanato de potássio** é contraindicada para pacientes com histórico de hipersensibilidade a betalactâmicos como penicilinas e cefalosporinas.
A **amoxicilina + clavulanato de potássio** é também contraindicado para pacientes com histórico prévio de icterícia/disfunção hepática associada ao uso de **amoxicilina + clavulanato de potássio.**

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. Houve relatos de reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações adversas severas anafilactoides e cutâneas) em pacientes que recebem tratamento com penicilina (ver Contraindicações). As reações de hipersensibilidade também podem progredir para a síndrome de Kounis, uma reação alérgica grave que pode resultar em infarto do miocárdio. Os sintomas destas reações podem incluir dor torácica que ocorre em associação com uma reação alérgica à amoxicilina-clavulanato (ver Reações Adversas). A síndrome de enterocolite induzida por medicamentos foi relatada principalmente em crianças recebendo amoxicilina (ver Reações Adversas). A síndrome de enterocolite induzida por medicamentos é uma reação alérgica cujo sintoma principal é o vômito prolongado (1-4 horas após a administração do medicamento) na ausência de sintomas alérgicos na pele ou respiratórios. Outros sintomas podem incluir dor abdominal, letargia, diarreia, hipotensão ou leucocitose com neutrofilia. Em casos graves, a síndrome de enterocolite induzida por medicamentos pode evoluir para choque. Se uma reação alérgica ocorrer, **amoxicilina + clavulanato de potássio** deve ser descontinuado e uma terapia alternativa apropriada deve ser instituida. Reações anafiláticas graves requerem tratamento emergencial imediato com adrenalina. Oxigênio, esteroides intravenosos (i.v.) e manejo das vias aéreas, incluindo intubação, podem também ser requeridos.

Amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser evitado em pacientes sob suspeita de mononucleose, uma vez que a ocorrência de erupção cutânea de aspecto morbiliforme tem sido associada à amoxicilina.

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

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 seu diagnóstico em pacientes 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 descontinuado imediatamente e a condição do paciente investigada.

Em geral, a combinação amoxicilina/clavulanato é bem tolerada e apresenta a baixa toxicidade característica dos antibióticos do grupo das penicilinas. Durante terapia prolongada, recomenda-se a avaliação periódica da função renal, hepática e hematopoiética.

Houve relatos raros de prolongamento anormal do tempo de protrombina (aumento da razão normalizada internacional, INR) em alguns pacientes tratados com **amoxicilina + clavulanato de potássio** e anticoagulantes orais. Deve-se fazer o 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.

A **amoxicilina + clavulanato de potássio** deve ser usado com precaução em pacientes com evidência de insuficiência hepática.

Em pacientes com insuficiência renal, a posologia deve ser ajustada de acordo com o grau de insuficiência (ver Posologia e Modo de Usar – Posologia para insuficiência renal).

A **amoxicilina + clavulanato de potássio** não é recomendado para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min. Ver Posologia e Modo de Usar.

Observaram-se alterações nos testes de função hepática de alguns pacientes sob tratamento com **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 podem não se tornar aparentes até seis semanas após a interrupção do tratamento.

Em pacientes com débito urinário reduzido, foi observada muito raramente cristalúria, predominantemente com terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de amoxicilina, é aconselhável manter

adequada ingestão de líquidos e débito urinário, a fim de reduzir a possibilidade de cristalúria associada ao uso de amoxicilina (ver Superdose).

A **amoxicilina + clavulanato de potássio** em suspensão não contém sacarose, tartrazina, quaisquer outros corantes azo ou conservantes.

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

Atenção fenilcetonúricos: 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 em doses até dez vezes da dose humana) com **amoxicilina + clavulanato de potássio** em administração por via oral e parenteral não demonstraram efeitos teratogênicos. Em um único estudo, feito com mulheres que tiveram parto prematuro com ruptura precoce da bolsa amniótica (pPROM), relatou-se que o uso profilático de **amoxicilina + clavulanato de potássio** pode estar associado ao aumento do risco de enterocolite necrotizante no neonato. Como ocorre com todos os medicamentos, deve-se evitar o uso de **amoxicilina + clavulanato de potássio** na gravidez, a não ser 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 prejudiciais conhecidos para o bebê sendo amamentado.

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 o de **amoxicilina + clavulanato de potássio** pode resultar em aumento e prolongamento dos níveis sanguíneos de amoxicilina, mas não do ácido clavulânico.

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

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

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

Há, na literatura, casos raros de aumento da INR em pacientes que usam acenocumarol ou varfarina que recebem um ciclo de amoxicilina. Se a coadministração for necessária, o tempo de protrombina e a INR devem ser cuidadosamente monitorados com a adição ou remoção de amoxicilina.

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

As penicilinas podem reduzir a excreção de metotrexato causando um potencial aumento na toxicidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de Conservação
A **amoxicilina + clavulanato de potássio** não deve ser tomada após o fim do prazo de validade descrito na embalagem. Este deve ser armazenado em sua embalagem original.
Conserve o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem do produto.
A suspensão oral, após a reconstituição, ficará estável por sete dias, devendo, para isso, ser conservada em geladeira (2°C a 8°C). Não congelar (ver Modo de Usar, em Posologia e Modo de Usar).
Após sete dias, o produto deve ser descartado.

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

Aspectos físicos/Características organolépticas
Pó para suspensão oral – quase branco.
Suspensão reconstituída – suspensão quase branca.

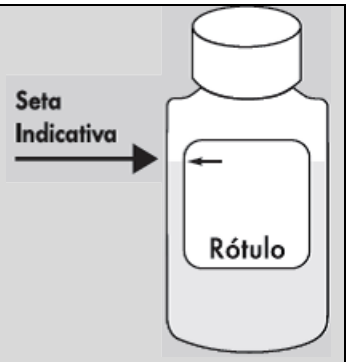
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Modo de Usar

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. Adicione água filtrada (em temperatura ambiente) até atingir a marca indicada no rótulo do frasco. Recoloque a tampa e agite bem até que o pó se misture totalmente com a água;
4. Espere a espuma baixar e veja se a suspensão atinge realmente a marca indicada no frasco. Se não atingir exatamente a marca, adicione mais água filtrada (em temperatura ambiente) até chegar ao nível certo.
5. Agite novamente e espere até que o produto (sem espuma) atinja a marca indicada no frasco. Repita essa operação quantas vezes forem necessárias até que o produto atinja o nível correto.



6. 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 bem a colher após utilizá-la.

Lembre-se de guardar o produto na geladeira pelo período máximo de sete dias e de agitar o frasco toda vez que tomar ou administrar uma dose.

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 0800 4009192.

Tanto o pó quanto a suspensão apresentam, imediatamente após a reconstituição, uma coloração quase branca.
Este medicamento não deve ser utilizado se grumos de pó forem visíveis no frasco antes da reconstituição.
Após a reconstituição, o produto não deve ser utilizado se a cor do produto reconstituído for diferente da descrita anteriormente.
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). Não congelar.
Se não for conservada na geladeira, a suspensão escurece gradativamente, apresentando coloração amarelo-escura após 48 horas e marrom-tijolo em 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, você deve descartar o produto.

Posologia
A dosagem depende da idade, peso e função renal do paciente e da gravidade da infecção.
As doses são expressas de acordo com o conteúdo de amoxicilina/clavulanato, exceto quando as doses são declaradas de acordo com o componente individual.
Para minimizar a potencial intolerância gastrointestinal, o produto deve ser administrado no início de uma refeição. A absorção de **amoxicilina + clavulanato de potássio** é otimizada quando tomado no início de uma refeição.
O tratamento não deve ser estendido por mais de 14 dias sem revisão.
A terapia pode ser iniciada por via parenteral e continuada por via oral.
A **amoxicilina + clavulanato de potássio** pó para suspensão oral é apresentada em frascos que contêm uma colher-medida. Para a preparação das suspensões, ver Modo de Usar, acima.

Adultos e Crianças
A dose diária usualmente recomendada é:
• Dose baixa: 20/5 a 40/10 mg/kg/dia divididos em três doses para infecções leves e moderadas (infecções do trato respiratório superior, como amigdalite recorrente; infecções do trato respiratório inferior e infecções de pele e tecidos moles).
• Dose alta: 40/10 a 60/15 mg/kg/dia divididos em três doses para 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).

Não há dados clínicos disponíveis em doses acima de 40/10 mg/kg/dia em crianças menores de 2 anos.

- 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 de potássio** fornece 15 mg de amoxicilina e 3,75 mg de ácido clavulânico.
A suspensão de 250 mg/5 mL + 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.

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 a <1/10), incomuns (>1/1.000 a <1/100), raras (>1/10.000 a <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)
- vertigem;
- cefaléia;
- indigestão;
- aumento moderado de AST e/ou ALT em pacientes tratados com antibióticos betalactâmicos, mas a significância desse achado ainda é desconhecido**;
- erupção cutânea, 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 (incluindo 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 (ver Advertências e Precauções), síndrome semelhante à doença do soro e vasculite de hipersensibilidade;
- hiperatividade reversível, meningite asséptica e convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com disfunção renal ou nos que recebem altas doses);
- Síndrome de Kounis (ver Advertências e Precauções);
- colite associada a antibióticos (incluindo, colite pseudomembranosa e hemorrágica), síndrome de enterocolite induzida por medicamentos (ver Advertências e Precauções);
- língua pilosa negra;
- 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;

- hepatite e icterícia colestática (esses eventos foram observados também com outros penicilínicos e cefalosporínicos)**;
- síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite esfoliativa bolhosa, exantema pustuloso generalizado agudo (AGEP) e reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), exantema intertriginoso e flexural simétrico relacionado ao medicamento (SDRIFE) (síndrome de baboon) e doença de IgA linear (se ocorrer qualquer reação dermatológica de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado);
- nefrite intersticial e cristalúria (ver Superdose).

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. Se forem evidentes, reações gastrointestinais podem ser reduzidas administrando-se **amoxicilina + clavulanato de potássio** no início de uma refeição.

** Houve relatos de eventos hepáticos, predominantemente em pacientes homens e idosos, que podem estar associados a tratamentos prolongados. Esses eventos são muito raros em crianças.

Crianças e adultos: alguns 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. Estas ocorreram quase sempre entre pacientes com doença subjacente ou que faziam uso de outros medicamentos com conhecido potencial para causar efeitos hepáticos indesejáveis.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Sinais e Sintomas
Sintomas gastrointestinais e distúrbios do equilíbrio hidroeletrolítico podem ser evidenciados.
Foi observada cristalúria por uso de amoxicilina, em alguns casos levando à insuficiência renal (ver Advertências e Precauções).

Tratamento
Os sintomas gastrointestinais podem ser tratados sintomaticamente, com atenção ao equilíbrio hídrico/eletrolítico. A **amoxicilina + clavulanato de potássio** pode ser removido da circulação por hemodiálise.

Um estudo prospectivo de 51 pacientes pediátricos em um centro de controle de intoxicações sugeriu que superdosagens inferiores a 250 mg/kg de amoxicilina não estão associadas a sintomas clínicos significativos e não requerem esvaziamento gástrico.

Abuso e dependência
Dependência, vício e abuso recreativo não foram relatados para este medicamento.

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

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 30/11/2023.

Fabricado por:
Sandoz GmbH.
Kundl – Áustria

Registrado e Importado por:
Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua. Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920 Cambé-PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16
Indústria Brasileira

MATERIAL RECICLÁVEL

SAC 0800 4009192

SANDOZ

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**	**N° 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	0626618145	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2014	0626618145	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
01/07/2015	0579446153	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2015	0579446153	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2015	Alteração dos dizeres legais	VPS05	50 + 12,5 mg/mL pó para suspensão oral
07/04/2016	1516376168	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/04/2016	1516376168	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de	07/04/2016	POSOLOGIA E MODO DE USAR / COMO DEVO USAR ESTE	VPS06	50 + 12,5 mg/mL pó para suspensão oral

					Texto de Bula – RDC 60/12		MEDICAMENTO?		
31/07/2017	1595494173	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/07/2017	1595494173	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/07/2017	CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS07	50 + 12,5 mg/mL pó para suspensão oral
14/11/2017	2202658174	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2017	2202658174	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2017	POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS	VPS08	50 + 12,5 mg/mL pó para suspensão oral
23/01/2019	0069123192	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/01/2019	0069123192	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/01/2019	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR / DIZERES LEGAIS	VPS09	50 + 12,5 mg/mL pó para suspensão oral
25/07/2019	1023150191	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/09/2015	0869018159	Alteração nos cuidados de conservação	15/04/2019	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS10	50 + 12,5 mg/mL pó para suspensão oral
27/11/2019	3277166195	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2019	3277166195	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2019	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS11	50 + 12,5 mg/mL pó para suspensão oral
10/06/2020	1840030202	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2020	1840030202	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2020	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS12	50 + 12,5 mg/mL pó para suspensão oral
25/02/2021	0752524219	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/02/2021	0752524219	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/02/2021	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS13	50 + 12,5 mg/mL pó para suspensão oral
19/04/2021	1494775217	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/04/2021	1494775217	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/04/2021	Correção de Versionamento	VPS12	50 + 12,5 mg/mL pó para suspensão oral

27/05/2021	2051874219	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2021	2051874219	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2021	Não houve alteração	VPS12	50 + 12,5 mg/mL pó para suspensão oral
02/08/2022	4494184225	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2022	4494184225	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2022	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS13	50 + 12,5 mg/mL pó para suspensão oral
11/07/2023	0715298232	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/07/2023	0715298232	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/07/2023	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10.SUPERDOSE	VPS14	50 + 12,5 mg/mL pó para suspensão oral
19/02/2024	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/02/2024	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/02/2024	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10.SUPERDOSE	VPS15	50 + 12,5 mg/mL pó para suspensão oral

SANDOZ A Novartis Division

amoxicilina + clavulanato de potássio

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

Pó para Suspensão Oral

400 mg / 5 mL + 57 mg/ 5 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/ 5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 70 mL + dosador.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA 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, carmelose sódica, goma xantana, dióxido de silício, manitol, sacarina sódica, flavorizante cereja e limão)

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A **amoxicilina + clavulanato de potássio** deve ser utilizada de acordo com os guias locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.
A **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, muitos deles resistentes a outros antibióticos betalactâmicos.
A **amoxicilina + clavulanato de potássio** em administração oral, duas vezes ao dia, é indicada 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 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.

As infecções mistas causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina em conjunto com microrganismos produtores de betalactamase sensíveis a **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 + clavulanato de potássio 400 mg + 57 mg e amoxicilina + clavulanato de potássio 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 de potássio 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 de potássio 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 de potássio 400 mg + 57 mg em comparação a amoxicilina + clavulanato de potássio 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 de potássio 400 mg + 57 mg *versus* 9,6% dos que receberam amoxicilina + clavulanato de potássio 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 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 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 1 mediadas por cromossomos.

A presença do ácido clavulânico na fórmula de **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, **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 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 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 $C_{máx}$ do clavulanato, os valores médios mais altos e as menores variabilidades interpacientes foram atingidos com a administração de 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 amoxicilina + clavulanato de potássio 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 ictterohaemorrhagiae, 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., 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 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 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
A **amoxicilina + clavulanato de potássio** é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade a betalactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas.

A **amoxicilina + clavulanato de potássio** 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 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 graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações adversas severas anafilactoides e cutâneas) em pacientes que receberam tratamento com penicilina (ver Contraindicações). As reações de hipersensibilidade também podem progredir para a síndrome de Kounis, uma reação alérgica grave que pode resultar em infarto do miocárdio. Os sintomas destas reações podem incluir dor torácica que ocorre em associação com uma reação alérgica à amoxicilina-clavulanato (ver Reações Adversas). A síndrome de enterocolite induzida por medicamentos foi relatada principalmente em crianças recebendo amoxicilina (ver Reações Adversas). A síndrome de enterocolite induzida por medicamentos é uma reação alérgica cujo sintoma principal é o vômito prolongado (1-4 horas após a administração do medicamento) na ausência de sintomas alérgicos na pele ou respiratórios. Outros sintomas podem incluir dor abdominal, letargia, diarreia, hipotensão ou leucocitose com neutrofilia. Em casos graves, a síndrome de enterocolite induzida por medicamentos pode evoluir para choque. 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 de potássio** e instituir terapias alternativas adequadas. As reações anafiláticas graves requerem tratamento emergencial imediato com adrenalina. Pode ser requerido também tratamento com oxigênio, esteroides intravenosos (i.v), e gerenciamento das vias aéreas (incluindo intubação).

Deve-se evitar o uso de **amoxicilina + clavulanato de potássio** em pacientes sob suspeita de mononucleose, uma vez que a ocorrência de erupção cutânea 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 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 **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 tardiamente e só se manifestem várias semanas após a interrupção do tratamento.

A **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).

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 **amoxicilina + clavulanato de potássio** deve ser evitado na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que o médico o considere essencial.
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 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 de potássio** 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 de potássio** com alopurinol.

Tal como ocorre com outros antibióticos, **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 **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.

As penicilinas podem reduzir a excreção de metotrexato causando um potencial aumento na toxicidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de Conservação

A **amoxicilina + clavulanato de potássio** não deve ser tomada após o fim do prazo de validade descrito na embalagem.
O medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC), protegido da luz e umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

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 a reconstituição, ficará estável por sete dias, devendo, para isso ser conservada em refrigerador (de 2°C a 8°C). Não congelar (ver Modo de Usar, em Posologia e Modo de Usar). Após sete dias, o produto deve ser descartado.

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

Aspectos físicos/Características organolépticas

Pó para suspensão oral - pó cristalino de coloração branca a branca amarelada.
Suspensão reconstituída – suspensão homogênea de coloração quase branca a amarela.

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

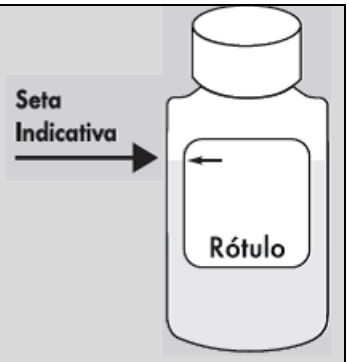
Agite a suspensão antes de usá-la.

Para minimizar uma potencial intolerância gastrintestinal, administre o medicamento no início da refeição. A absorção de **amoxicilina + clavulanato de potássio** torna-se ideal quando ela é administrada 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 (em temperatura ambiente) até atingir a marca indicada por uma seta no rótulo do frasco (observe a indicação na localização da linha no desenho ao lado);
4. Recoloque a tampa e agite bem até que o pó se misture totalmente com a água;
5. Espere a espuma baixar e veja se a suspensão atinge realmente a marca indicada no frasco. Se não atingir exatamente a marca, adicione mais água filtrada (em temperatura ambiente) até chegar ao nível certo. Agite novamente e espere até que o produto (sem espuma) atinja a marca indicada no frasco. Repita essa operação quantas vezes forem necessárias até que o produto atinja o nível correto.



6. Coloque a suspensão no dosador na quantidade (mL) indicada pelo médico. Caso a quantidade ultrapasse a marca desejada recoloque o excesso no frasco. Lave bem o dosador após a utilização.

7. A **amoxicilina + clavulanato de potássio** deve ser administrada duas vezes ao dia, de 12 em 12 horas. Lembre-se de mantê-la na geladeira pelo período máximo de sete dias e de agitar o frasco toda vez que uma dose for administrada. Após sete dias, o produto deve ser descartado.

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 400 91 92.

Agite a suspensão antes de usá-la.

Este medicamento não deve ser utilizado se grumos de pó forem visíveis no frasco antes da reconstituição.

Após a reconstituição, o produto não deve ser utilizado se a cor do produto reconstituído for diferente da descrita anteriormente.

Posologia

A dosagem depende da idade, peso e função renal do paciente e da gravidade da infecção.
As doses são expressas de acordo com o conteúdo de amoxicilina/clavulanato, exceto quando as doses são declaradas de acordo com o componente individual.
Para minimizar a potencial intolerância gastrointestinal, administre no início de uma refeição. A absorção de **amoxicilina + clavulanato de potássio** é otimizada quando tomado no início de uma refeição.
O tratamento não deve ser estendido por mais de 14 dias sem revisão.
A terapia pode ser iniciada por via parenteral e continuada por via oral.
A **amoxicilina + clavulanato de potássio** pó para suspensão oral é apresentada em frascos que contêm um dosador. Para a preparação das suspensões, ver Modo de Usar, acima.

Adultos e crianças

A dose diária usualmente recomendada é:
- Dose baixa: 25/3,6 a 45/6,4 mg/kg/dia divididos em duas doses 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);

- Dose alta: 45/6,4 a 70/10 mg/kg/dia divididos em duas doses 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).

Não há dados clínicos disponíveis de doses acima de 45/6,4 mg/kg/dia em crianças menores de 2 anos.
Não há dados clínicos com amoxicilina + clavulanato de potássio suspensão oral 400 mg + 57 mg/5 mL para recomendar uma posologia para crianças com menos de 2 meses de idade.

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 de potássio** 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.

Utilizou-se a seguinte convenção na classificação da frequência das reações: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 a <1/10), incomuns (>1/1.000 a <1/100), raras (>1/10.000 a <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 </100):
- vertigem;
- cefaleia;
- indigestão;
- aumento moderado de AST ou ALT em pacientes sob tratamento com antibióticos betalactâmicos, mas a significância desse achado ainda é desconhecido**;
- erupção cutânea, 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,(ver Advertências e Precauções), síndrome semelhante à doença do soro e vasculite de hipersensibilidade;
- Síndrome de Kounis (ver Advertências e Precauções).
- hiperatividade reversível, meningite asséptica 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), síndrome de enterocolite induzida por medicamentos (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-Johnson, necrose epidérmica tóxica, dermatite esfoliativa bolhosa, exantema pustuloso generalizado agudo e reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) (se ocorrer qualquer reação dermatológica de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado) e doença de IgA linear;
- nefrite intersticial e cristalúria(ver Superdose);
- 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 e 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

É pouco provável que ocorram problemas causados por superdosagem de **amoxicilina + clavulanato de potássio**. Caso sintomas gastrintestinais e distúrbios do balanço hidroeletrolítico se tornem evidentes, deve-se instituir tratamento sintomático, com atenção para o balanço de água/eletrólitos.
A **amoxicilina + clavulanato de potássio** 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 de potássio** 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 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 **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** 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 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 11/05/2023.

Fabricado por:
LEK Pharmaceuticals D.D.
Prevalje - Eslovênia

Registrado e Importado por:
Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua. Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1920 Cambé-PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16
Indústria Brasileira

MATERIAL RECICLÁVEL

SAC 0800 4009192

SANDOZ A Novartis Division

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**	**N° 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	0626618145	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2014	0626618145	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
01/07/2015	0579446153	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2015	0579446153	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2015	DIZERES LEGAIS	VPS05	80 + 11,4 mg/mL pó para suspensão oral
11/12/2015	1080715152	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2015	1080715152	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2015	POSOLOGIA E MODO DE USAR / COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VPS06	80 + 11,4 mg/mL pó para suspensão oral

07/04/2016	1516376168	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/04/2016	1516376168	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/04/2016	POSOLOGIA E MODO DE USAR / COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VPS07	80 + 11,4 mg/mL pó para suspensão oral
14/11/2017	2202658174	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2017	2202658174	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2017	REAÇÕES ADVERSAS	VPS08	80 + 11,4 mg/mL pó para suspensão oral
23/01/2019	0069123192	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/01/2019	0069123192	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/01/2019	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS / DIZERES LEGAIS	VPS09	80 + 11,4 mg/mL pó para suspensão oral
25/07/2019	1023150191	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/07/2019	1023150191	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/07/2019	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS10	80 + 11,4 mg/mL pó para suspensão oral
27/11/2019	3277166195	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2019	3277166195	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2019	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS11	80 + 11,4 mg/mL pó para suspensão oral
22/01/2021	0286493212	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/12/2020	0286493212	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/12/2020	8.POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS12	80 + 11,4 mg/mL pó para suspensão oral
25/02/2021	0752524219	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/02/2021	0752524219	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/02/2021	8.POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS13	80 + 11,4 mg/mL pó para suspensão oral
19/04/2021	1494775217	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/04/2021	1494775217	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/04/2021	Não houve alteração	VPS13	80 + 11,4 mg/mL pó para suspensão oral

27/05/2021	2051874219	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/05/2021	2051874219	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2021	8.POSOLOGIA E MODO DE USAR (Correções)	VPS14	80 + 11,4 mg/mL pó para suspensão oral
02/08/2022	4494184225	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2022	4494184225	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2022	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS15	80 + 11,4 mg/mL pó para suspensão oral
22/03/2023	0289087236	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/03/2023	0289087236	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/03/2023	8.POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS16	80 + 11,4 mg/mL pó para suspensão oral
11/07/2023	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/07/2023	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/07/2023	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10.SUPERDOSE	VPS17	80 + 11,4 mg/mL pó para suspensão oral