



amoxicilina tri-hidratada clavulanato de potássio

Comprimido revestido 875mg + 125mg

amoxicilina tri-hidratada clavulanato de potássio

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido 875mg + 125mg
Embalagem contendo 1 frasco com 14 comprimidos.

USO ORAL USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

amoxicilina tri-hidratada (equivalente a 875mg de amoxicilina anidra).....	1004,5mg
clavulanato de potássio (equivalente a 125mg de ácido clavulânico).....	148,87mg
Excipiente q.s.p.....	1 comprimido

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio deve ser utilizada de acordo com as diretrizes locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade. A amoxicilina tri-hidratada + 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. A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio para administração oral, duas vezes ao dia, é indicada 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):

-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 da 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 à amoxicilina tri-hidratada + 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 amoxicilina tri-hidratada + 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 tri-hidratada + clavulanato de potássio 875mg + 125mg e amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 500mg + 125mg 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 tri-hidratada + clavulanato de potássio 875mg + 125mg em comparação ao que recebeu amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 500mg + 125mg três vezes ao dia.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 875mg + 125mg foi comparado a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 500mg + 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 tri-hidratada + clavulanato de potássio 875mg + 125mg em comparação a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 500mg + 125mg administrado três vezes ao dia, especialmente com relação à incidência de diarreia (26,7% dos pacientes do grupo de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 875mg + 125mg versus 9,6% dos que receberam amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 500mg + 125mg 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 tri-hidratada + clavulanato de potássio 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 gram-positivos 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 na amoxicilina tri-hidratada + 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 tri-hidratada + clavulanato de potássio possui as propriedades características de antibiótico de amplo espectro e de inibidor de betalactamases. A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 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 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 icterohaemorrhagiae*, *Treponema pallidum*.

Espécies que a resistência adquirida pode se tornar um problema

Bactérias gram-negativas:

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

Bactérias gram-positivas:

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

Organismos inerentemente resistentes

Bactérias gram-negativas:

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

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

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

†microorganismos que não produzem betalactamases. Se um microorganismo isolado é sensível a amoxicilina, pode ser considerado sensível a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Os componentes amoxicilina e 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 ASC da amoxicilina são essencialmente os mesmos após a administração de duas doses diárias do comprimido de 875mg ou a administração de três doses diárias do comprimido de 500mg para adultos. Não se observa nenhuma diferença entre os esquemas posológicos de 875mg (duas vezes ao dia) e de 500mg (três vezes ao dia) quando se compara o $T_{1/2}$ ou a $C_{máx}$ da amoxicilina após normalização nas diferentes doses administradas. De forma similar, não se observa nenhuma diferença nos valores de $T_{1/2}$, $C_{máx}$ ou ASC do clavulanato após normalização apropriada da dose.

Realizaram-se estudos farmacocinéticos com crianças, e um deles comparou a administração de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio três 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 de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio em relação ao início da refeição não tem efeitos marcantes sobre a farmacocinética da amoxicilina em adultos. Em um estudo sobre o comprimido de 875mg, a hora da administração em relação à ingestão no início da refeição teve efeito marcante sobre a farmacocinética do clavulanato. Com relação a ASC e $C_{máx}$ do clavulanato, os valores médios mais altos e as menores variabilidades interpacientes foram atingidos administrando-se amoxicilina tri-hidratada + 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 $C_{máx}$, $T_{máx}$, $T_{1/2}$ e ASC da amoxicilina e do ácido clavulânico são apresentados abaixo e se referem a uma dose de 875/125mg de amoxicilina/ácido clavulânico administrada no início da refeição.

Parâmetros farmacocinéticos médios

Administração de amoxicilina + ácido clavulânico	Dose (mg)	$C_{máx}$ (mg/L)	$T_{máx}$ * (horas)	ASC (mg.h/L)	$T_{1/2}$ (horas)
amoxicilina	875	12,4	1,5	29,9	1,36
ácido clavulânico	125	3,3	1,3	6,88	0,92

* Valores médios.

As concentrações séricas da amoxicilina atingidas com amoxicilina tri-hidratada + 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.

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-hidroxi-5-oxo-1H-pirol-3-ácido carboxílico e 1-amino-4-hidroxi-butano-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 item 6. Interações Medicamentosas).

4. CONTRAINDICAÇÕES

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade a betalactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio é também contraindicada para pacientes com histórico prévio de icterícia/disfunção hepática associada ao seu uso ou ao uso de penicilina.

Categoria B de risco na gravidez.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar o tratamento com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio, deve-se fazer uma pesquisa cuidadosa sobre 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 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 (ver Contraindicações). Se houver reação alérgica, deve-se interromper o tratamento com amoxicilina tri-hidratada + 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 tri-hidratada + 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 (e aumento da razão normalizada internacional, INR) em alguns pacientes que receberam tratamento com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio e anticoagulantes orais. Deve-se fazer 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 em alguns pacientes sob tratamento com amoxicilina tri-hidratada + 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.

Para os pacientes com insuficiência renal, deve-se ajustar a dosagem de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio de acordo com o grau de disfunção (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

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 em animais (camundongos e ratos) nos quais amoxicilina tri-hidratada + 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 amoxicilina tri-hidratada + 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 amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio deve ser evitado na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que o médico o considere essencial.

A amoxicilina tri-hidratada + 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 tri-hidratada + clavulanato de potássio pode resultar em aumento e prolongamento dos níveis da amoxicilina no sangue, mas não do 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 concomitante de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio com alopurinol.

Tal como ocorre com outros antibióticos, amoxicilina tri-hidratada + 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 a adição ou retirada de amoxicilina tri-hidratada + 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

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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.

Características físicas e organolépticas: Comprimido revestido branco, oblongo, com vinco em uma das faces.

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

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 gastrointestinal, deve-se administrar o medicamento no início da refeição. A absorção de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio é ideal quando a administração se dá no início da refeição.

Posologia

Um comprimido de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio duas vezes ao dia.

Pacientes com insuficiência renal

Para pacientes com TFG ≥ 30 mL/min, nenhum ajuste de dosagem é necessário. Para pacientes com TFG < 30 mL/min, amoxicilina tri-hidratada + 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.

Este medicamento não deve ser mastigado.

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 de 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 ($> 1/100$ a $< 1/10$), incomuns ($> 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raras ($< 1/10.000$).

Reação muito comum ($\geq 1/10$):

-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 ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$):

-vertigem e 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 de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado).

Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$):

-leucopenia reversível (inclusive neutropenia grave ou agranulocitose) e trombocitopenia;

-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 (ver Advertências e Precauções), vasculite por hipersensibilidade e doença do soro;

-hiperatividade reversível, meningite asséptica, convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com função renal prejudicada ou naqueles que recebem altas dosagens);

-Síndrome de Kounis (ver Advertências e Precauções);

-colite associada a antibióticos (inclusive colite pseudomembranosa e hemorrágica), síndrome de enterocolite induzida por medicamentos (ver Advertências e Precauções);

-língua pilosa negra;

-hepatite e icterícia colestática** (esses eventos também ocorrem com outras penicilinas ou cefalosporinas);

-Síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, dermatite bolhosa e esfoliativa exantema pustuloso generalizado agudo e reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e doença de IgA linear (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado);

-nefrite intersticial e cristalúria (ver Superdose);

*A náusea está mais associada com altas dosagens orais; se forem evidentes, as reações gastrintestinais podem ser reduzidas administrando-se amoxicilina tri-hidratada + 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

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

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio pode ser removida 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 em amoxicilina tri-hidratada +

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.

O clavulanato isolado possui baixa atividade antibacteriana; entretanto, em associação com a amoxicilina, como em amoxicilina tri-hidratada + 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 amoxicilina tri-hidratada + 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 tri-hidratada + 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 tri-hidratada + clavulanato de potássio pode aumentar os níveis séricos a valores proporcionalmente mais altos.

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370.0706

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659

Fabricado por:

MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA.

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

Registrado por:

LABORATÓRIO TEUTO

BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

Indústria Brasileira



SAC | 0800 62 18 001
teuto.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/12/2017	2302966/17-8	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	19/12/2017	2302966/17-8	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	19/12/2017	Versão inicial	VPS	-875 mg + 125 mg com rev ct fr vd amb x 14.
28/06/2018	0517127/18-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	28/06/2018	0517127/18-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	28/06/2018	5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	-875 mg + 125 mg com rev ct fr vd amb x 14.
27/02/2019	0186870/19-5	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	27/02/2019	0186870/19-5	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	27/02/2019	3.Características Farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	-875 mg + 125 mg com rev ct fr vd amb x 14.
28/11/2019	3290272/19-7	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	28/11/2019	3290272/19-7	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	28/11/2019	9. Reações adversas	VPS	-875 mg + 125 mg com rev ct fr vd amb x 14.

04/05/2021	1716951/21-8	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	04/05/2021	1716951/21-8	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	04/05/2021	9. Reações adversas	VPS	-875 mg + 125 mg com rev ct fr vd amb x 14.
10/08/2022	4534630/22-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	10/08/2022	4534630/22-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	10/08/2022	5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações Adversas Dizeres legais (SAC)	VPS	-875 mg + 125 mg com rev ct fr vd amb x 14.
08/08/2023	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	08/08/2023	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	08/08/2023	5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VPS	-875 mg + 125 mg com rev ct fr vd amb x 14.



amoxicilina tri-hidratada **clavulanato de potássio**

Pó para suspensão oral 400mg+57mg/5mL

amoxicilina tri-hidratada clavulanato de potássio

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Pó para suspensão oral 400mg+57mg/5mL

Embalagens contendo 1 e 2 frascos com 70mL após reconstituição + 1 e 2 seringas dosadoras.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 MESES

COMPOSIÇÃO

Cada 5mL da suspensão oral contém:

amoxicilina tri-hidratada (equivalente a 400mg de amoxicilina anidra).....	459,2mg
clavulanato de potássio (equivalente a 57mg de ácido clavulânico).....	67,887mg
Veículo q.s.p.....	5mL

Excipientes: dióxido de silício, goma xantana, ácido succínico, aspartamo, aroma de morango, aroma de baunilha, hipromelose, maltodextrina, poloxâmer, butil-hidroxitolueno.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio deve ser utilizada de acordo com os guias locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

A amoxicilina tri-hidratada + 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 tri-hidratada + 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 tri-hidratada + 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 tri-hidratada + 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 tri-hidratada + clavulanato de potássio (200mg + 28,5mg/5mL e 400mg + 57mg/5mL) e amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (125mg + 31,25mg/5mL ou 250mg + 62,50mg/5mL) administrada 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 tri-hidratada + clavulanato de potássio (200mg + 28,5mg/5mL e 400mg + 57mg/5mL) em comparação ao que recebeu amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (125mg + 31,25mg/5mL ou 250mg + 62,50mg/5mL) três vezes ao dia.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (200mg + 28,5mg/5mL e 400mg + 57mg/5mL) foi comparado a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (125mg + 31,25mg/5mL ou 250mg + 62,50mg/5mL) 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 tri-hidratada + clavulanato de potássio (200mg + 28,5mg/5mL e 400mg + 57mg/5mL) em comparação a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (125mg + 31,25mg/5mL ou 250mg + 62,50mg/5mL) administrado três vezes ao dia, especialmente com relação à incidência de diarreia (26,7% dos pacientes do grupo de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (200mg + 28,5mg/5mL e 400mg + 57mg/5mL) versus 9,6% dos que receberam amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (125mg + 31,25mg/5mL ou 250mg + 62,50mg/5mL) 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 tri-hidratada + 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 tri-hidratada + 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, a amoxicilina tri-hidratada + 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 a amoxicilina tri-hidratada + 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 tri-hidratada + 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 ASC e à $C_{máx}$ do clavulanato, os valores médios mais altos e as menores variabilidades interpacientes foram atingidos com a administração de amoxicilina tri-hidratada + 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 tri-hidratada + 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 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 icterohaemorrhagiae*, *Treponema pallidum*.

Espécies que a resistência adquirida pode se tornar um problema

Bactérias gram-negativas:

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

Bactérias gram-positivas:

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

Organismos inerentemente resistentes

Bactérias gram-negativas:

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

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 tri-hidratada + clavulanato de potássio.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Os dois componentes de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio, 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-hidroxi-butano-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 item 6. “Interações medicamentosas”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade a betalactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio é também contraindicada para pacientes com histórico prévio de icterícia/disfunção hepática associada ao seu uso ou ao uso de penicilina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar o tratamento com amoxicilina tri-hidratada + 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 tri-hidratada + 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 tri-hidratada + 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 item 4. 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 tri-hidratada + 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 tri-hidratada + 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 tri-hidratada + 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 item 10. “Superdose”).

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 400mg + 57mg/5mL contém 2,0 mg de aspartamo por dose de 5mL. Como o aspartamo é fonte de fenilalanina, deve-se usar amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 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 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 tri-hidratada + 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 tri-hidratada + 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 tri-hidratada + clavulanato de potássio deve ser evitado na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que o médico o considere essencial.

A amoxicilina tri-hidratada + 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.

O medicamento não deve ser utilizado se apresentar coloração alaranjada ou marrom, o que pode ocorrer se o produto tiver sido exposto à umidade.

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 tri-hidratada + 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 tri-hidratada + clavulanato de potássio com alopurinol.

Tal como ocorre com outros antibióticos, a amoxicilina tri-hidratada + 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

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio não deve ser tomado após o fim do prazo de validade descrito na embalagem.

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 (reconstituição), ficará estável por sete dias. Para isso, você deve conservá-la no refrigerador (em temperatura de 2°C a 8°C). Não congelar. 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.

Características físicas e organolépticas:

Antes de reconstituir - Pó de coloração branca à amarelada, homogêneo.

Após reconstituição - Suspensão de coloração branca à amarelada, homogênea.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

O medicamento não deve ser utilizado se apresentar coloração alaranjada ou marrom, o que pode ocorrer se o produto tiver sido exposto à umidade.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Uso oral

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio é embalada em frascos de vidro com uma tampa de polipropileno com lacre sanfonado e vedante, contendo o pó para reconstituição. A marca para reconstituição está indicada no rótulo do frasco. A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio acompanha uma seringa dosadora para medir a dosagem correta.

Verifique se o anel de vedação da tampa está intacto antes do uso.

Para o uso, o pó deve ser reconstituído para formação de uma suspensão oral conforme detalhado a seguir.

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

AGITE A SUSPENSÃO ANTES DE USÁ-LA.

O volume de água necessário para realizar a reconstituição e atingir a marca indicada no rótulo está detalhado abaixo:

- **A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio** suspensão oral 400mg + 57mg/5mL:

Volume de água a ser adicionado para reconstituição (mL)	Volume final da suspensão oral reconstituída (mL)
65	70

Para minimizar uma potencial intolerância gastrointestinal, administre o medicamento no início da refeição. A absorção da amoxicilina tri-hidratada + 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.

Após a reconstituição a suspensão apresenta coloração branca à amarelada, homogênea.

Instruções para reconstituição

Importante: agite bem o frasco antes de adicionar a água.

ATENÇÃO: Caso esteja com a apresentação de 2 frascos, **RECONSTITUIR O SEGUNDO somente após o término do uso do primeiro frasco.**

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



Figura 1

2. A amoxicilina tri-hidratada + 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.

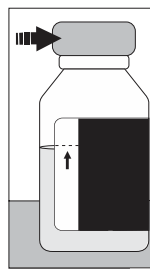


Figura 2

3. Adicione água filtrada (em temperatura ambiente) até a marca indicada no rótulo (seta). Recoloque a tampa e agite o vidro até o pó misturar-se totalmente. Espere a espuma baixar e 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.



Figura 3

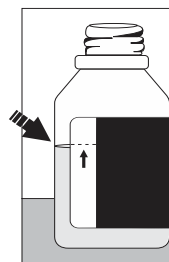
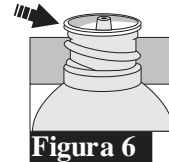
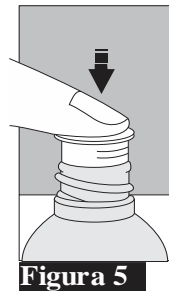


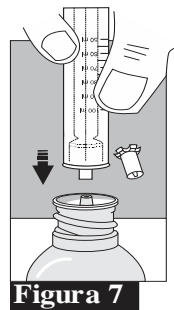
Figura 4

4. Abra novamente a tampa de amoxicilina tri-hidratada + 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 frasco, conforme mostram as figuras 5 e 6.

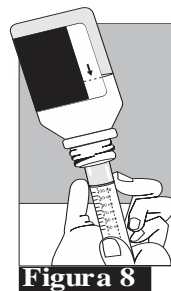
Observação: o batoque deve estar totalmente encaixado no frasco, conforme demonstrado na figura 6, caso contrário o frasco não fechará corretamente quando for necessário.



5. Abra a tampa do frasco, retire a tampa da seringa dosadora e encaixe-a 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 da mesma, conforme indicado na figura 8.



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

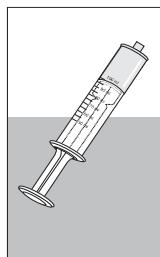


Figura 9

8. Insira cuidadosamente a ponta da seringa dosadora na boca e pressione o êmbolo devagar, para que o líquido não saia com muita força, conforme indicado na figura 10. (Repita os passos 6, 7 e 8 se mais de uma seringa for necessária para administrar a dose).

Lave bem a seringa dosadora após a sua utilização.

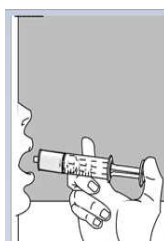


Figura 10

9. A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio deve ser tomada em esquema de duas vezes ao dia. Uma sugestão é tomá-la às 7 da manhã e às 19 horas da noite. Lembre-se de mantê-la na geladeira pelo período máximo de sete dias, de agitar o frasco e de retirar o ar do dosador toda vez que uma dose for administrada. Após sete dias, o produto deve ser descartado.

Após a reconstituição a suspensão apresenta coloração branca à amarelada, homogênea.

O medicamento não deve ser utilizado se apresentar coloração alaranjada ou marrom.

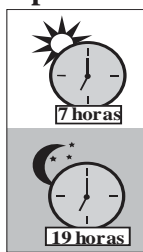


Figura 11

AGITAR O FRASCO E RETIRAR O AR DA SERINGA DOSADORA ANTES DE ADMINISTRAR CADA DOSE.

AGITE A SUSPENSÃO ANTES DE USÁ-LA.

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 62 18 001.

Posologia

A dosagem depende da idade, peso, 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 tri-hidratada + 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 tri-hidratada + clavulanato de potássio pó para suspensão oral é apresentado em frascos que contêm uma seringa dosadora. 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 45/6,4mg/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 70/10mg/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 tri-hidratada + clavulanato de potássio suspensão oral 200mg + 28,5mg/5mL e 400mg + 57mg/5mL para recomendar uma posologia para crianças com menos de 2 meses de idade.

Insuficiência renal

Para pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) >30mL/min), nenhum ajuste de dosagem é necessário. Para pacientes com TFG <30mL/min, amoxicilina tri-hidratada + 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 <1/100):

- 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;
- hiperatividade reversível, meningite asséptica convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com disfunção renal ou nos que recebem altas dosagens);
- Síndrome de Kounis (ver Advertências e Precauções);
- colite associada a antibióticos (inclusive 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 notados com outros penicílicos 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);
- 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 gastrointestinais, 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 tri-hidratada + clavulanato de potássio. Caso sintomas gastrintestinais e distúrbios do balanço hidroeletrólítico se tornem evidentes, deve-se instituir tratamento sintomático, com atenção para o balanço de água/eletrólitos.

A amoxicilina tri-hidratada + 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 tri-hidratada + 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 tri-hidratada + 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 tri-hidratada + 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 tri-hidratada + 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 tri-hidratada + clavulanato de potássio pode aumentar os níveis séricos a valores proporcionalmente mais altos.

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370.0705

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659

Fabricado por:

MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA.

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

Registrado por:

LABORATÓRIO TEUTO

BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO



SAC | 0800 62 18 001
teuto.com.br

Indústria Brasileira

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

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Ítems de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/12/2017	2303257/17-0	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	19/12/2017	2303257/17-0	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	19/12/2017	Versão inicial	VPS	-80 mg/ml + 11,4 mg/ml po sus or ct fr vd amb x 70 ml + ser dos.
28/06/2018	0518922/18-5	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	28/06/2018	0518922/18-5	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	28/06/2018	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	-80 mg/ml + 11,4 mg/ml po sus or ct fr vd amb x 70 ml + ser dos.
27/02/2019	0186865/19-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	27/02/2019	0186865/19-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	27/02/2019	3. Características Farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	-80 mg/ml + 11,4 mg/ml po sus or ct fr vd amb x 70 ml + ser dos.
12/07/2019	0613504/19-8	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	12/07/2019	0613504/19-8	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	12/07/2019	8. Posologia e modo de usar	VPS	-80 mg/ml + 11,4 mg/ml po sus or ct fr vd amb x 70 ml + ser dos.

20/08/2019	2018279/19-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	20/08/2019	2018279/19-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	20/08/2019	8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	-80 mg/ml + 11,4 mg/ml po sus or ct fr vd amb x 70 ml + ser dos.
28/11/2019	3290357/19-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	28/11/2019	3290357/19-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	28/11/2019	8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	-80 mg/ml + 11,4 mg/ml po sus or ct fr vd amb x 70 ml + ser dos.
02/03/2020	0630140/20-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	02/03/2020	0630140/20-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	02/03/2020	5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar	VPS	-80mg/ml + 11,4 mg/ml po sus or ct fr vd amb x 70 ml + ser dos.
04/05/2021	1715687/21-4	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	04/05/2021	1715687/21-4	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	04/05/2021	8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas Dizeres legais (SAC)	VPS	-80mg/ml + 11,4 mg/ml po sus or ct fr vd amb x 70 ml + ser dos.
26/05/2022	4213502/22-8	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	26/05/2022	4213502/22-8	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	26/05/2022	Apresentações 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	-80 mg/ml + 11,4 mg/ml po sus or ct fr vd amb x 70 ml + ser dos. -80 mg/ml + 11,4 mg/ml po sus or ct 2 fr vd amb x 70 ml + 2 ser dos.

16/08/2022	4560743/22-3	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	16/08/2022	4560743/22-3	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	16/08/2022	5. Advertências e Precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	-80 mg/ml + 11,4 mg/ml po sus or ct fr vd amb x 70 ml + ser dos. -80 mg/ml + 11,4 mg/ml po sus or ct 2 fr vd amb x 70 ml + 2 ser dos.
10/04/2023	0354972/23-5	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	10/04/2023	0354972/23-5	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	10/04/2023	8. Posologia e modo de usar	VPS	-80 mg/ml + 11,4 mg/ml po sus or ct fr vd amb x 70 ml + ser dos. -80 mg/ml + 11,4 mg/ml po sus or ct 2 fr vd amb x 70 ml + 2 ser dos.
08/08/2023	0826143/23-7	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	08/08/2023	0826143/23-7	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	08/08/2023	5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	-80 mg/ml + 11,4 mg/ml po sus or ct fr vd amb x 70 ml + ser dos. -80 mg/ml + 11,4 mg/ml po sus or ct 2 fr vd amb x 70 ml + 2 ser dos.
18/12/2023	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	18/12/2023	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	18/12/2023	7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	-80 mg/ml + 11,4 mg/ml po sus or ct fr vd amb x 70 ml + ser dos. -80 mg/ml + 11,4 mg/ml po sus or ct 2 fr vd amb x 70 ml + 2 ser dos.



amoxicilina
clavulanato de potássio

Pó para solução injetável 1g + 200mg

amoxicilina clavulanato de potássio

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO

Pó para solução injetável 1g + 200mg

Embalagem contendo 10 frascos-ampola com 1,2g (1g + 200mg).

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

amoxicilina sódica (equivalente a 1000mg de amoxicilina)	1060mg
clavulanato de potássio (equivalente a 200mg de ácido clavulânico)	238mg

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O medicamento amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser utilizado de acordo com os guias locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

O medicamento amoxicilina + clavulanato de potássio é indicado para tratamentos de curta duração de infecções bacterianas dos seguintes sítios:

-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, pielonefrite e infecções genitais femininas;

-infecções da pele e dos tecidos moles, como furúnculos, abscessos, celulite e ferimentos infectados;

-infecções dos ossos e das articulações, como osteomielite;

-outras infecções, como aborto séptico, sepse puerperal, sepse intra-abdominal, sepse, peritonite e infecções pós-cirúrgicas.

O medicamento amoxicilina + clavulanato de potássio também é indicado para profilaxia de infecções que podem ser associadas a procedimentos cirúrgicos de grande porte, tais como gastrintestinais, pélvicos, de cabeça e pescoço, cardíacos, renais, de restauração de articulações e do trato biliar.

Embora este medicamento seja indicado apenas para as condições listadas acima, as infecções causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina também podem ser tratadas com amoxicilina + clavulanato de potássio 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.

A sensibilidade à 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo comparativo e multicêntrico, foram randomizados 102 pacientes com diagnóstico de infecção de trato respiratório inferior e idade variando entre 3 meses e 12 anos, que receberam sulbactam-cefotaxime ou amoxicilina e clavulanato de potássio IV por até 7 dias. A taxa de sucesso clínico obtida foi de 93,9% para sulbactam-cefotaxime, e 89,8% para amoxicilina e clavulanato de potássio, não havendo, portanto, diferença estatística em relação à eficácia de ambas as medicações ($p < 0,05$).

Ref.: Pareek A, et al. Comparative evaluation of efficacy and safety of cefotaxime-sulbactam with amoxicillin-clavulanic acid in children with lower respiratory tract infections. *Expert Opin. Pharmacother.* (2008) 9(16):2751-2757.

Uma avaliação retrospectiva, que analisou 172 neonatos (aproximadamente 19 dias de vida) que apresentaram diagnóstico confirmado de infecção do trato urinário e receberam tratamento endovenoso com amoxicilina + clavulanato de potássio e gentamicina ou ampicilina e gentamicina, demonstrou que ambos os tratamentos foram eficazes, não havendo, portanto, falência do tratamento ou recidiva da infecção. Aproximadamente 80% dos pacientes apresentaram-se afebril 24 horas após o início do tratamento. A duração média do tratamento endovenoso foi de 4 dias. Após este período o tratamento foi complementado com amoxicilina + clavulanato de potássio via oral.

Ref.: Magín EC, et al. Efficacy of Short-Term Intravenous Antibiotic in Neonates With Urinary Tract Infection. *Pediatric Emergency Care* 2007; 23(2): 83-86.

Em um outro estudo clínico prospectivo, randomizado, multinacional que comparou o uso da terapia sequencial de moxifloxacino IV/VO 1x ao dia com amoxicilina + clavulanato de potássio IV/VO 3x ao dia por 7 a 21 dias em pacientes hospitalizados com diagnóstico de infecção de pele e tecidos moles, demonstrou que a taxa de sucesso clínico nos 804 pacientes avaliados foi de 80,6% para moxifloxacino e 84,5% para amoxicilina + clavulanato, não havendo portanto, diferença estatística significativa entre ambos os medicamentos usados.

Fonte: Lohsiriwat D, et al. Efficacy and Safety of Parenteral Amoxycillin/Clavulanate for Prevention of Surgical Site Infection Following Abdominal Surgery. *J Med Assoc Thai* 2009; 92(9): 1167-70.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

O medicamento 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 tem 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. Tanto a amoxicilina quanto o clavulanato de potássio são bem absorvidos não apenas pela via entérica como também pela parenteral. 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 é de 1,0 hora.

Aproximadamente 60% a 70% de amoxicilina e 40% a 65% de ácido clavulânico são excretados na urina, sem modificações, durante as primeiras 6 horas após a administração.

Nenhum dos componentes de amoxicilina + clavulanato de potássio apresenta forte ligação proteica; o índice de ligação proteica do ácido clavulânico é de 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.

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

Cada frasco-ampola de amoxicilina + clavulanato de potássio 1g + 200mg contém 1,26mEq de potássio.

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

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.

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 coagulase negativos* (sensível a meticilina)*, *Enterococcus faecalis**, *Streptococcus pneumoniae**†, *Streptococcus pyogenes**†, *Streptococcus viridans*†, *Streptococcus agalactiae**†, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Gardnerella vaginalis*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus sp.* (outro β-hemolítico)*†, *Staphylococcus saprophyticus* (sensível a meticilina).

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

Bactérias gram-negativas:

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

-anaeróbias – *Bacteroides sp.* (inclusive *B. fragilis*), *Fusobacterium sp.*, *Capnocytophaga sp.*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas sp.*, *Prevotella sp.*

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 sp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus sp.*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*

Bactérias gram-positivas:

Aeróbias: *Corynebacterium sp.*, *Enterococcus faecium*.

Organismos inerentemente resistentes

Bactérias gram-negativas:

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

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

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

†microorganismos que não produzem beta-lactamase. Se um microorganismo isolado é sensível a amoxicilina, pode ser considerado sensível a amoxicilina + clavulanato de potássio.

Propriedades Farmacocinéticas

Os resultados dos estudos de farmacocinética nos quais amoxicilina + clavulanato de potássio foi administrado a grupos de indivíduos saudáveis como 1000/200 (1,2g) por injeção I.V em bolus ou 2000/200 (2,2g) como infusão I.V por 30 minutos são apresentados abaixo.

a) Injeção I.V em bolus

Dose administrada	Parâmetros farmacocinéticos médios: amoxicilina				
	Dose de amoxicilina	Pico de concentração sérica média (µ/mL)	t _{1/2} (h)	AUC (h.mg/L)	Recuperação na urina (% 0 a 6h)
1000mg de amoxicilina – 200mg de clavulanato	1g	105.4	0.9	76.3	77.4

Dose administrada	Parâmetros farmacocinéticos médios: clavulanato				
	Dose de clavulanato	Pico de concentração sérica média (µ/mL)	t _{1/2} (h)	AUC (h.mg/L)	Recuperação na urina (% 0 a 6 h)
1000mg de amoxicilina – 200mg de clavulanato	200mg	28.5	0.9	27.9	63.8

b) Infusão intravenosa por 30 min

Dose administrada	Parâmetros farmacocinéticos médios:				
	Dose	Pico de concentração sérica média (μmL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (h.mg/L)	Recuperação na urina (% , 0 a 6h)
amoxicilina					
2000mg de amoxicilina – 200mg de ácido clavulânico	2g	108.3	-	119.3	74.4
clavulanato					
2000mg de amoxicilina – 200mg de ácido clavulânico	200mg	13.9	-	18.2	1.4

Absorção

Não aplicável.

Distribuição

Após a administração I.V, as concentrações terapêuticas de amoxicilina e ácido clavulânico podem ser detectadas nos tecidos e fluidos intersticiais. As concentrações terapêuticas de ambos os fármacos foram encontradas na vesícula biliar, tecidos abdominais, pele, tecido adiposo e muscular. Entre os fluidos em que foram encontrados níveis terapêuticos, estão os fluidos sinoviais e peritonias, bile e pus. Nem a amoxicilina ou o ácido clavulânico são altamente ligáveis a proteínas. Estudos mostram que aproximadamente de 13% a 20% do conteúdo do fármaco plasmático total de cada componente é ligado a proteínas.

Estudos realizados em animais não apresentaram evidências que sugerem que os componentes se acumulam em qualquer órgão.

A amoxicilina, assim como a maioria das penicilinas, pode ser detectada no leite materno. Traços de clavulanato também podem ser detectados no leite materno.

Com exceção do risco de sensibilização associado a essa excreção, não há efeitos prejudiciais conhecidos para o lactente.

Estudos de reprodução em animais mostraram que tanto a amoxicilina quanto o ácido clavulânico penetram a barreira placentária. No entanto, não há evidências de danos a fertilidade ou ao feto.

Eliminação

Assim como ocorre com outras penicilinas, a principal via de eliminação da amoxicilina é através dos rins, enquanto para o clavulanato a eliminação é tanto renal, quanto por mecanismos não-renais.

Aproximadamente de 60 a 70% da amoxicilina e aproximadamente 40 a 65% do ácido clavulânico são excretados inalterados na urina durante as primeiras seis horas após a administração de uma administração única de 1000/200mg por injeção I.V em bolus.

O uso concomitante de probenecida e amoxicilina + clavulanato de potássio atrasa a excreção renal da amoxicilina, mas não do clavulanato (ver item 6. Interações Medicamentosas).

Metabolismo

A amoxicilina é excretada na urina como ácido peniciloico inativo em quantidades equivalentes a 10 a 25% da dose inicial.

O ácido clavulânico é extensivamente metabolizado em homens a 2,5 dihidro-4-(2-hidroxi-etil)-5-oxo-1H-pirrol-3-ácido carboxílico e 1-amino-4-hidroxi-butano-2-na e eliminado na urina e fezes e como dióxido de carbono no ar expirado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O medicamento amoxicilina + clavulanato de potássio é contraindicado para pacientes com história de reações alérgicas, hipersensibilidade a penicilinas e disfunção hepática/icterícia associadas a este medicamento ou a outras penicilinas.

Deve-se dar atenção à possível sensibilidade cruzada com outros antibióticos betalactâmicos, como as cefalosporinas.

Categoria B de risco na gravidez.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar tratamento com um derivado penicilânico, deve-se realizar uma pesquisa criteriosa e minuciosa sobre o passado alérgico do paciente no que diz respeito a reações a penicilinas, cefalosporinas ou outros alérgenos.

Há relatos de reações de hipersensibilidade (anafilactoides) graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações adversas severas anafilactoides e cutâneas) em pacientes que recebem tratamento com derivados penicilânicos. Essas reações ocorrem, mais provavelmente, em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina (ver item 4. Contraindicações). Se uma reação alérgica ocorrer, a terapia com amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser descontinuada e uma terapia alternativa apropriada deve ser estabelecida. Reações anafiláticas sérias requerem tratamento emergencial imediato com adrenalina. Pode ser requerido também tratamento com oxigênio, esteroides intravenosos (I.V.), e gerenciamento das vias aéreas (incluindo intubação).

Mudanças na função hepática foram observadas em alguns pacientes que recebiam amoxicilina + clavulanato de potássio. A importância clínica dessas mudanças é incerta, mas amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser usado com cautela em pacientes com evidências de disfunção hepática grave.

Houve relatos raros de icterícia colestática, que pode ser grave, mas geralmente reversível. Os sinais e sintomas podem não se tornar aparentes por até seis semanas após a interrupção do tratamento.

Para os pacientes com insuficiência renal, deve-se ajustar a dose de amoxicilina + clavulanato de potássio conforme se recomenda no item 8. Posologia e Modo de Usar.

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

O uso prolongado também pode ocasionalmente resultar em crescimento excessivo de organismos 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 alguns pacientes que receberam tratamento com amoxicilina + clavulanato de potássio e anticoagulantes orais. Deve-se fazer o monitoramento apropriado quando anticoagulantes forem prescritos para uso concomitante.

Podem ser necessários ajustes de dose de anticoagulantes orais para manter o nível desejado de anticoagulação.

Se a administração parenteral de altas doses for necessária, deve-se considerar o teor de sódio dos pacientes sob dieta com restrição de sal.

Em pacientes com oligúria, muito raramente se observou cristalúria, predominantemente com terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de amoxicilina + clavulanato de potássio, deve-se manter ingestão de líquidos e diurese adequadas a fim de minimizar a possibilidade de cristalúria (ver item 10. Superdosagem).

A presença do ácido clavulânico na fórmula de amoxicilina + clavulanato de potássio pode causar uma ligação não específica de IgG e albumina, pela membrana dos glóbulos vermelhos, levando a resultado falso-positivo do teste de Coombs.

Embora a anafilaxia seja mais frequente após tratamento parenteral, pode também ocorrer em pacientes que recebem terapia oral. Há relatos de casos de pacientes com história de hipersensibilidade à penicilina que tiveram graves reações quando tratados com cefalosporinas. Caso ocorra uma reação alérgica, deve-se descontinuar imediatamente o uso de amoxicilina + clavulanato de potássio e instituir terapia adequada. As reações anafilactoides graves requerem tratamento de emergência com epinefrina. Pode-se também, se necessário, instituir oxigênio, esteroides intravenosos e assistência respiratória, inclusive intubação.

Embora amoxicilina + clavulanato de potássio tenha a característica de baixa toxicidade do grupo dos antibióticos penicilínicos, recomenda-se, durante tratamentos prolongados, o acompanhamento periódico das funções orgânicas, inclusive a renal, a hepática e a hematopoiética.

Deve-se considerar a possibilidade de superinfecções por fungos ou bactérias durante o tratamento. Se ocorrer superinfecção (que usualmente envolve *Pseudomonas* ou *Candida*), recomenda-se descontinuar a droga e/ou instituir terapia apropriada.

Gravidez e lactação

Gravidez

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

Lactação

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

Categoria B de risco na gravidez.

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

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A probenecida retarda a excreção renal da amoxicilina. Seu uso concomitante com o de amoxicilina + clavulanato de potássio pode resultar em aumento e prolongamento do nível de amoxicilina no sangue, mas não de ácido clavulânico, não sendo, portanto, recomendável.

A administração concomitante de alopurinol e amoxicilina aumenta consideravelmente a incidência de rash em comparação com o uso isolado de amoxicilina. Não se sabe se essa potencialização do efeito da amoxicilina se deve ao alopurinol ou à hiperuricemia presente nesses casos. Não há dados sobre a administração concomitante de amoxicilina + clavulanato de potássio e alopurinol.

O medicamento amoxicilina + clavulanato de potássio não deve ser administrado junto com dissulfiram.

Da mesma forma que outros antibióticos, amoxicilina + clavulanato de potássio pode afetar a flora intestinal e assim diminuir a reabsorção de estrógenos, levando à redução da eficácia dos contraceptivos orais combinados.

A presença do ácido clavulânico na fórmula de amoxicilina + clavulanato de potássio pode causar uma ligação não específica de IgG e albumina, pela membrana dos glóbulos vermelhos, levando a resultado falso-positivo do teste de Coombs.

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 sempre que se adiciona ou se interrompe o tratamento com amoxicilina + clavulanato de potássio.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ARMAZENAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (DE 15°C A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Para informações sobre a estabilidade de amoxicilina + clavulanato de potássio após a reconstituição, ver em item 8. Posologia e Modo de Usar - Estabilidade e Compatibilidade.

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.

Características físicas e organolépticas: O medicamento amoxicilina + clavulanato de potássio pó para solução injetável apresenta-se em frasco-ampola na forma de pó.

As soluções reconstituídas são normalmente incolores ou de cor esbranquiçada a amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administração

O medicamento amoxicilina + clavulanato de potássio pode ser administrado tanto por injeção intravenosa como por infusão intermitente. Não é adequado para administração intramuscular.

Para reconstituir, dissolva em 20mL de água para injeção (volume final 20,9mL).

As colorações das soluções constituídas vão, normalmente, de cor esbranquiçada a amarelada.

Injeção intravenosa

A estabilidade da solução de amoxicilina + clavulanato de potássio depende da concentração; assim, amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser usado imediatamente após a reconstituição e administrado por injeção intravenosa lenta pelo período de 3 a 4 minutos.

O medicamento amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser usado no período de 20 minutos após a reconstituição. Não congele. A solução pode ser injetada diretamente na veia ou através de equipo.

Infusão intravenosa

Como alternativa, pode-se preparar infusão de amoxicilina + clavulanato de potássio com água para injeção ou injeção intravenosa de cloreto de sódio (0,9% p/v). Acrescente imediatamente o conteúdo de um frasco-ampola de amoxicilina + clavulanato de potássio 1,2g (1g + 200mg) reconstituído a 100mL com fluido para infusão. A infusão deve ser administrada durante o período de 30 a 40 minutos. As soluções assim reconstituídas, para infusão, quando misturadas com água estéril para injeção ou solução estéril de cloreto de sódio (0,9%) permanecem estáveis por até 4 horas se forem mantidas na temperatura de 25°C. Para obter informações sobre outros fluidos apropriados para infusão, ver **Estabilidade e Compatibilidade**, conforme abaixo.

Quaisquer soluções residuais de antibiótico devem ser descartadas.

O medicamento amoxicilina + clavulanato de potássio não deve ser misturado a derivados do sangue, a outros fluidos proteínicos, tais como proteínas hidrolisadas, nem a emulsões de lipídeo intravenosas.

Se amoxicilina + clavulanato de potássio for prescrito em conjunto com um aminoglicosídeo, os antibióticos não devem ser misturados na seringa, no frasco de fluido intravenoso nem através de equipo, uma vez que pode ocorrer perda de atividade do aminoglicosídeo em tais condições.

O tratamento pode ter início por via parenteral e continuar com uma preparação oral.

O tratamento não deve ser prolongado além de 14 dias sem revisão.

Estabilidade e compatibilidade

As infusões intravenosas de amoxicilina + clavulanato de potássio podem ser administradas em diferentes fluidos intravenosos. Pode-se manter concentrações satisfatórias do antibiótico a 5°C e a 25°C no volume recomendado dos fluidos para infusão mencionados abaixo. Uma vez reconstituídas e mantidas em temperatura ambiente, as infusões devem ser administradas dentro dos prazos estabelecidos.

Fluidos para infusão intravenosa	Período de estabilidade a 25°C
Água para injeção BP	4 horas
Infusão intravenosa de cloreto de sódio BP (0,9% p/v)	4 horas
Infusão intravenosa de lactato de sódio BP (1,66 molar)	4 horas
Infusão intravenosa de cloreto de sódio composto BP (solução de ringer)	3 horas
Infusão intravenosa de lactato de sódio composto BP (solução de ringer lactato; solução de Hartmann)	3 horas
Infusão intravenosa de cloreto de sódio e cloreto de potássio BP	3 horas

As soluções reconstituídas não devem ser congeladas.

O medicamento amoxicilina + clavulanato de potássio é menos estável em infusões que contêm glicose, dextrano ou bicarbonato. A solução reconstituída não deve, portanto, ser adicionada a tais infusões, mas pode ser injetada no tubo gotejador durante o período de 3 a 4 minutos.

Para armazenagem a 5°C, deve-se adicionar a solução reconstituída à bolsa para infusão pré-refrigerada. A bolsa pode ser armazenada por até 8 horas. A partir daí a infusão deve ser administrada imediatamente após atingir a temperatura ambiente.

Fluidos para infusão intravenosa	Período de estabilidade a 5°C
Água para injeção BP	8 horas
Infusão intravenosa de cloreto de sódio BP (0,9% p/v)	8 horas

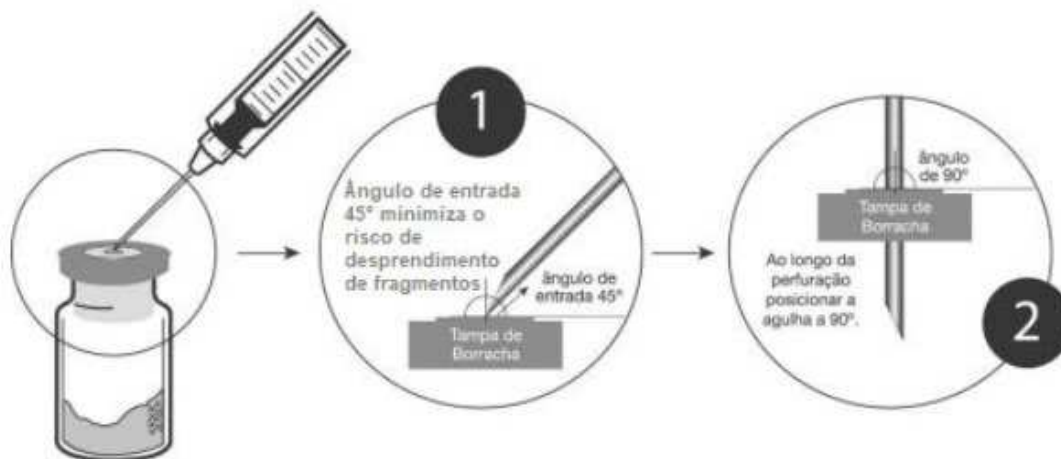
As condições informadas para o armazenamento das soluções reconstituídas e diluídas garantem somente os aspectos físico-químicos das preparações.

Do ponto de vista microbiológico, elas devem ser utilizadas imediatamente e só poderão ser armazenadas conforme condições descritas se forem manipuladas com técnicas assépticas controladas e validadas.

A garantia das condições assépticas é de inteira responsabilidade do profissional de saúde/instituição.

Orientações quanto à perfuração da tampa butílica

A tampa butílica deve ser perfurada dentro do círculo central demarcado, inserindo assepticamente a agulha a 45° com o bisel voltado para cima e, ao longo da perfuração, posicioná-la a um ângulo de 90°, conforme figura abaixo:



-Se houver necessidade de mais perfurações, estas também devem ocorrer no círculo central, mas não no mesmo local perfurado anteriormente;

-É recomendado não perfurar mais de 4 vezes a área demarcada (círculo central).

De acordo com a Farmacopeia USP, é recomendada a utilização de agulha com calibre de 0,8mm para perfuração da tampa.

Referências bibliográficas: Farmacopéia USP (United States Pharmacopeia) do capítulo NF 381 e Roth, Jonathan V. MD, PhD. How to Enter a Medication Vial Without Coring. Anesthesia & Analgesia 104. 6 (2007). P. 1615.

Posologia para tratamento de infecção

Adultos e crianças acima de 12 anos

A dose usual de amoxicilina + clavulanato de potássio é de 1,2g (1g + 200mg) de 8 em 8 horas. Em infecções mais graves, deve-se diminuir o intervalo para 6 horas.

Crianças de 3 meses a 12 anos

A dose é de 30mg/kg* de 8 em 8 horas. Em infecções mais graves, deve-se diminuir o intervalo para 6 horas.

Crianças de 0 a 3 meses

A dose é de 30mg/kg* a cada 12 horas para crianças prematuras ou recém-nascidas durante o período perinatal, aumentando para intervalos de 8 em 8 horas posteriormente.

*Cada dose de 30mg de amoxicilina + clavulanato de potássio fornece 5mg de ácido clavulânico e 25mg de amoxicilina.

Posologia para profilaxia cirúrgica

Adultos

A profilaxia cirúrgica com amoxicilina + clavulanato de potássio deve ter como objetivo proteger o paciente durante o período de risco de infecções. Dessa forma, para adultos, procedimentos que durem menos de 1 hora podem ser cobertos por 1,2g (1g + 200mg) de amoxicilina + clavulanato de potássio administrado na indução da anestesia. Cirurgias mais longas requerem doses subsequentes de 1,2g (1g + 200mg) de amoxicilina + clavulanato de potássio (até quatro doses em 24 horas). Essas doses são geralmente administradas em intervalos de 0, 8, 16 (e 24) horas. Pode-se continuar com tal esquema posológico durante vários dias se o procedimento aumentar significativamente o risco de infecções.

Sinais clínicos claros de infecção na cirurgia requerem um curso normal de terapia intravenosa ou oral com amoxicilina + clavulanato de potássio no pós-operatório.

Posologia para insuficiência renal

Adultos

Insuficiência leve (clearance de creatinina >30mL/min)	Sem mudanças de posologia
Insuficiência moderada (clearance de creatinina 10-30mL/min)	1,2g (1g + 200mg) IV seguidos de 600mg (500mg + 100mg) IV de 12 em 12 horas.
Insuficiência grave (clearance de creatinina <10mL/min)	1,2g (1g + 200mg) IV seguidos de 600mg (500mg + 100mg) IV a cada 24 horas (a diálise reduz as concentrações séricas de amoxicilina + clavulanato de potássio e uma dose adicional de 600mg (500mg + 100mg) IV pode ser necessária durante e no final da diálise.

Crianças

Reduções similares de dose podem ser feitas para crianças.

Posologia para insuficiência hepática

Para pacientes com insuficiência hepática, a definição da posologia deve ser feita com cautela, avaliando-se a função hepática a intervalos regulares.

Cada frasco de 1,2g (1g + 200mg) de amoxicilina + clavulanato de potássio contém 1,0mmol de potássio e 3,1mmol de sódio (aproximadamente).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Usaram-se dados de extensos estudos clínicos 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 por frequência das reações: muito comuns (>1/10); comuns (>1/100 e <1/10); incomuns (>1/1.000 e <1/100); raras (>1/10.000 e <1/1.000); e muito raras (<1/10.000).

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

-candidíase mucocutânea, diarreia.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)

-tontura, dor de cabeça;

-náusea, vômito, indigestão;

-aumento moderado de AST e/ou ALT (em pacientes tratados com antibióticos betalactâmicos, mas o significado desse achado ainda é desconhecido);

-rash, prurido, urticária.

Reações raras (>1/10.000 e <1.000)

-leucopenia reversível (inclusive neutropenia) e trombocitopenia;

-tromboflebite no sítio de administração;

-eritema multiforme.

Reações muito raras (<1/10.000)

-agranulocitose reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina;

-edema angioneurótico, anafilaxia, síndrome semelhante à doença do soro e vasculite de hipersensibilidade;

-convulsões (que podem ocorrer em pacientes com disfunção renal ou naqueles que recebem altas doses);

-agitação, ansiedade, insônia e confusão mental (reações raramente relatadas);

-colites associadas a antibióticos, inclusive colite pseudomembranosa e hemorrágica (ver item 5. Advertências e Precauções), menos prováveis após administração parenteral;

-hepatite e icterícia colestática (eventos notados com outros penicilânicos e cefalosporínicos); os eventos hepáticos reportados ocorreram predominantemente em homens e idosos e podem estar associados a tratamento prolongado. Em geral, os sinais e sintomas (normalmente reversíveis) ocorrem durante ou logo depois do tratamento, mas em alguns casos podem não ser aparentes até várias semanas após o término do tratamento. As reações hepáticas podem ser graves, mas os relatos de morte são extremamente raros. Os óbitos ocorreram quase sempre em pacientes com doença subjacente grave ou que faziam uso de outros medicamentos cujo potencial de efeitos hepáticos indesejáveis era conhecido;

-síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite esfoliativa bolhosa, exantema pustuloso generalizado agudo e reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS);

-nefrite intersticial, cristalúria (ver item 10. Superdose);

-meningite asséptica.

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

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

10. SUPERDOSE

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

Observou-se cristalúria causada pelo uso de amoxicilina, que em alguns casos levou à falência renal (ver o item 5. Advertências e Precauções).

O medicamento amoxicilina + clavulanato de potássio pode ser removido da circulação por hemodiálise.

Houve relatos de casos em que a amoxicilina precipitou em cateteres vesicais após administração intravenosa de altas doses. Nessas condições, a drenagem pelo cateter vesical deve ser checada regularmente.

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 neutralizando, dessa forma, os organismos sensíveis ao rápido efeito bactericida da amoxicilina em concentrações prontamente atingidas no corpo.

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

A farmacocinética dos dois componentes de amoxicilina + clavulanato de potássio é quase equivalente. 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.

DIZERES LEGAIS

Registro nº 1.0370.0722

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659

Produzido por:

Aurobindo Pharma Limited

Bachupally - Índia

Importado e Registrado por:

LABORATÓRIO TEUTO

BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO



SAC | 0800 62 18 001
teuto.com.br

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE**

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/03/2019	0203711/19-4	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	07/03/2019	0203711/19-4	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	07/03/2019	Versão inicial	VPS	-1g + 200mg po liof p/ sol inj iv ct 10 fa vd inc x 30ml
25/10/2019	2590005/19-6	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	25/10/2019	2590005/19-6	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	25/10/2019	3. Características farmacológicas 9. Reações adversas	VPS	-1g + 200mg po liof p/ sol inj iv ct 10 fa vd inc x 30ml
28/07/2020	2473138/20-2	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	28/07/2020	2473138/20-2	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	28/07/2020	3. Características farmacológicas 8. Posologia e Modo de usar Dizeres legais	VPS	-1g + 200mg po liof p/ sol inj iv ct 10 fa vd inc x 30ml
16/07/2021	2767993/21-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	16/07/2021	2767993/21-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	16/07/2021	9. Reações adversas	VPS	-1g + 200mg po liof p/ sol inj iv ct 10 fa vd inc x 30ml
02/01/2023	5114316/23-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	02/01/2023	5114316/23-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	02/01/2023	4. Contraindicações 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e Modo de usar 10. Superdose	VPS	-1g + 200mg po liof p/ sol inj iv ct 10 fa vd inc x 30ml

03/11/2023	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	03/11/2023	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	03/11/2023	1. Indicações 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 10. Superdose Dizeres legais	VPS	-1g + 200mg po liof p/ sol inj iv ct 10 fa vd inc x 30ml
------------	---	---	------------	---	---	------------	--	-----	--