

amoxicilina + clavulanto de potássio

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

**Comprimidos revestidos
500 + 125 mg**

DESTINAÇÃO COMERCIAL

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**amoxicilina + clavulanato de potássio**

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

amoxicilina 500 mg + clavulanato de potássio 125 mg. Embalagem contendo 12, 14, 18, 21 ou 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 12 ANOS)****COMPOSIÇÃO****Cada comprimido revestido de 500 mg + 125 mg contém:**

amoxicilina (na forma de amoxicilina tri-hidratada)..... 500 mg

ácido clavulânico (na forma de clavulanato de potássio).....125 mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

(dióxido de silício, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, citrato de trietila, hipromelose, talco, etilcelulose, dióxido de titânio).

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

O medicamento **amoxicilina + clavulanato de potássio**, deve ser utilizado de acordo com as diretrizes locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

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

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

- **infecções do trato respiratório superior** (inclusive ouvido, nariz e garganta), como amigdalite, sinusite e otite média;
- **infecções do trato respiratório inferior**, como bronquite aguda e crônica, pneumonia lobar e broncopneumonia;
- **infecções do trato geniturinário**, como cistite, uretrite e pielonefrites;
- **infecções de pele e tecidos moles**, como furúnculos, abscessos, celulite e ferimentos infectados;
- **infecções de ossos e articulações**, como osteomielite;
- **outras infecções**, como aborto séptico, sepse puerperal e sepse intra-abdominal.

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

Embora o medicamento **amoxicilina + clavulanato de potássio** seja indicado apenas para os processos infecciosos referidos anteriormente, as infecções causadas por germes sensíveis à amoxicilina (ampicilina) também podem ser tratadas com **amoxicilina + clavulanato de potássio**, devido à presença da amoxicilina em sua fórmula.

Assim, as infecções mistas causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina e por microrganismos produtores de betalactamases sensíveis a **amoxicilina + clavulanato de potássio** não devem exigir a adição de outro antibiótico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC J01CR02

Mecanismo de ação

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 possui a propriedade especial de inativar de modo irreversível as enzimas betalactamases, permitindo, dessa forma, que os microrganismos se tornem sensíveis à rápida ação bactericida da amoxicilina. Ambos os sais possuem propriedades farmacocinéticas muito equivalentes: os níveis máximos ocorrem 1 hora após a administração oral, têm baixa ligação proteica e podem ser administrados com as refeições porque permanecem estáveis na presença do ácido clorídrico do suco gástrico.

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

O ácido clavulânico é um betalactâmico estruturalmente relacionado às penicilinas que possui a capacidade de inativar uma gama de enzimas betalactamases comumente encontradas em microrganismos resistentes às penicilinas e às cefalosporinas. Tem, em particular, boa atividade contra o plasmídeo mediador das betalactamases, clinicamente importante para a transferência de resistência à droga.

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

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

Efeitos farmacodinâmicos:

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

Espécies comumente sensíveis

Bactérias gram-positivas:

- **aeróbias:** *Staphylococcus aureus* (sensível a meticilina)*, *Staphylococcus saprophyticus* (sensível a meticilina), *Staphylococcus coagulase-negativo* (sensível a meticilina), *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes**†, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus agalactiae**†, *Streptococcus spp.* (outros beta-hemolíticos)*†.
- **anaeróbias:** *Clostridium sp.*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus spp.*

Bactérias gram-negativas

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

Outras: *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira 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 + clavulanato de potássio**.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

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

Média dos parâmetros farmacocinéticos					
Ativo	Dose	C _{máx}	T _{máx}	AUC	T _{1/2}
Tratamento	(mg)	(mg/L)	(h)	(mg.h/L)	(h)
amoxicilina					
amoxicilina - clavulanato 250/125 mg	250	3,7	1,1	10,9	1,0
amoxicilina - clavulanato 250/125 mg x 2	500	5,8	1,5	20,9	1,3
amoxicilina- clavulanato 500/125 mg	500	6,5	1,5	23,2	1,3
amoxicilina 500 mg	500	6,5	1,3	19,5	1,1
clavulanato					
amoxicilina- clavulanato 250/125 mg	125	2,2	1,2	6,2	1,2
amoxicilina- clavulanato 500/125 mg	125	2,8	1,3	7,3	0,8
ácido clavulânico 125 mg	125	3,4	0,9	7,8	0,7
amoxicilina- clavulanato 250/125 mg x 2	250	4,1	1,3	11,8	1,0

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

Distribuição

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

Nenhum dos componentes de **amoxicilina + clavulanato de potássio** apresenta forte ligação proteica; o percentual de ligação proteica do ácido clavulânico é de aproximadamente 25%, enquanto o da amoxicilina é de 18%.

A amoxicilina, como a maioria das penicilinas, pode ser detectada no leite materno. Com relação ao ácido clavulânico, não existem dados disponíveis a esse respeito. Traços de clavulanato também podem ser detectados. Com exceção do risco de sensibilização associado a esta excreção, não são conhecidos efeitos nocivos ao lactente.

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

Não há evidências em estudos animais que os componentes do **amoxicilina + clavulanato de potássio** se acumulam em algum órgão.

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

Metabolismo

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

Eliminação

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

O medicamento **amoxicilina + clavulanato de potássio** é contraindicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade a betalactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas.

O medicamento **amoxicilina + clavulanato de potássio** é também contraindicado para pacientes com histórico prévio de icterícia/disfunção hepática associada ao uso de **amoxicilina + clavulanato de potássio**.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

anafiláticas graves requerem tratamento de emergência com adrenalina. Oxigênio, esteroides intravenosos (i.v) e manejo das vias aéreas, incluindo intubação, podem também ser requeridos.

O medicamento **amoxicilina + clavulanato de potássio** deve ser evitado em pacientes sob suspeita de mononucleose, uma vez que a ocorrência de erupção cutânea de aspecto morbiliforme tem sido associada ao uso de amoxicilina.

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

Foi relatada colite pseudomembranosa com o uso de antibióticos, que pode ter gravidade variada entre leve e risco à vida. Portanto, é importante considerar o seu diagnóstico em pacientes que desenvolvam diarreia durante ou após o uso de antibióticos. Se ocorrer diarreia prolongada ou significativa, ou o paciente sentir cólicas abdominais, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente e a condição do paciente investigada.

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

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

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

Amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser usado com precaução em pacientes com evidência de insuficiência hepática.

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

Raramente se relatou icterícia colestática, que pode ser grave, mas geralmente é reversível. Os sinais e sintomas podem não se tornar aparentes até seis semanas após a interrupção do tratamento.

Para os pacientes com insuficiência renal, deve-se ajustar a dosagem de **amoxicilina + clavulanato de potássio** de acordo com o grau de disfunção (ver 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).

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

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

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

O medicamento **amoxicilina + clavulanato de potássio** comprimidos não contém sacarose, tartrazina ou quaisquer outros corantes azo.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

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

Gravidez e lactação

Gravidez

Estudos sobre reprodução em animais (camundongos e ratos em doses até dez vezes da dose humana) com **amoxicilina + clavulanato de potássio** em administração por via oral e parenteral não demonstraram efeitos teratogênicos. Em um único estudo, feito com mulheres que haviam tido parto prematuro com ruptura precoce da bolsa amniótica (pPROM), relatou-se que o uso profilático de **amoxicilina + clavulanato de potássio** pode estar associado ao aumento do risco de o neonato apresentar enterocolite necrotizante. Como ocorre com todos os medicamentos, deve-se evitar o uso de **amoxicilina + clavulanato de potássio** na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a não ser 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 sensibilidade associado à excreção de pequenas quantidades da droga no leite materno, não existem efeitos prejudiciais para a criança sendo amamentada.

Categoria B de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de probenecida não é recomendável. A probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina.

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

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

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

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

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

O medicamento **amoxicilina + clavulanato de potássio** não deve ser tomado após o fim do prazo de validade descrito na embalagem. Este deve ser armazenado em sua embalagem original.

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

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem do produto.

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

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

Aspecto físico/características organolépticas

Comprimido revestido de coloração branca a ligeiramente amarelada, oblongo, biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O medicamento **amoxicilina + clavulanato de potássio** destina-se apenas para uso oral.

Modo de usar

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

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

Posologia para tratamento de infecções

Tabela posológica de amoxicilina + clavulanato de potássio		
Idade	Apresentação	Dosagem
Adultos e crianças acima de 12 anos*	Comprimidos revestidos de 500 mg + 125 mg	1 comprimido três vezes ao dia

* A dose diária usual recomendada é de 25 mg**/kg, divididos de 8 em 8 horas.

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

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

Os comprimidos de **amoxicilina + clavulanato de potássio** não são recomendados para crianças menores de 12 anos.

Posologia para insuficiência renal

Adultos

Insuficiência leve (<i>clearance</i> de creatinina >30 mL/min)	Insuficiência moderada (<i>clearance</i> de creatinina 10-30 mL/min)	Insuficiência grave (<i>clearance</i> de creatinina <10 mL/min)
Sem alterações de dosagem	1 comprimido de 500 mg + 125 mg de 12 em 12 horas	Os comprimidos de 500 mg + 125 mg não são recomendados

Crianças

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

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

Posologia para insuficiência hepática

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

Em casos de infecção grave, deve-se aumentar a posologia.

No caso de crianças que pesam 40 kg ou mais, deve-se aplicar a posologia para adultos.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Utilizou-se a seguinte convenção na classificação da frequência das reações: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 a <1/10), incomuns (>1/1.000 a <1/100), raras (>1/10.000 a <1/1.000) e muito raras (<1/10.000).

Reações muito comuns (>1/10):

- diarreia (em adultos).

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

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

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)

- vertigem;
- cefaleia;
- indigestão;
- aumento moderado de AST e/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 (>1/10.000 e <1/1.000)

- leucopenia reversível (incluindo neutropenia) 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), síndrome semelhante à doença do soro e vasculite por hipersensibilidade;
- hiperatividade reversível, meningite asséptica, convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com função renal prejudicada ou naqueles que recebem altas doses);
- Síndrome de Kounis (ver Advertências e Precauções).
- colite associada a antibióticos (incluindo colite pseudomembranosa e hemorrágica), síndrome de enterocolite induzida por medicamentos (ver Advertências e Precauções);
- língua pilosa negra;
- hepatite e icterícia colestática** (esses eventos também ocorreram com outras penicilinas ou cefalosporinas);
- síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite bolhosa esfoliativa, exantema pustuloso generalizado agudo (AGEP), reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), exantema intertriginoso e flexural simétrico relacionado ao medicamento (SDRIFE) (síndrome de baboon) e doença de IgA linear (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado);
- nefrite intersticial e cristalúria (ver Superdose).

Outras reações adversas

- trombocitopenia e púrpura;
- ansiedade, insônia e confusão mental (relatos raros);
- glossite.

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

* A náusea está comumente associada a altas dosagens orais; se forem evidentes, as reações gastrintestinais podem ser reduzidas administrando-se a dose de **amoxicilina + clavulanato de potássio** no início de uma refeição.

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

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

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

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

Sintomas gastrointestinais e distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico podem ser evidenciados.

Foi observada cristalúria por uso de amoxicilina, em alguns casos levando à insuficiência renal (ver Advertências e Precauções).

Tratamento

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

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

Abuso e dependência

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

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

III) DIZERES LEGAIS

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

Reg. M.S.: 1.0047.0457

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 30/11/2023.

Fabricado por:

Sandoz GmbH

Kundl – Áustria

Registrado e Importado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920 Cambé - PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira

SANDOZ

Histórico de Alteração da Bula Profissional da Saúde

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/08/2013	0639618/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2013	0667621/13-9	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2013	Inclusão da concentração 500 + 125 mg -comprimidos (Todos os itens)	VPS01	500 + 125 mg – comprimido revestido
29/01/2014	0067235/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2014	0067235/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2014	Interações Medicamentosas / Reações adversas	VPS02	500 + 125 mg – comprimido revestido
01/08/2014	0626578142	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2014	0626578142	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2014	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO / DIZERES LEGAIS	VPS03	500 + 125 mg – comprimido revestido
27/03/2017	0489400176	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/04/2016	1585059/16-5	Inclusão de Nova Apresentação Comercial	22/08/2016	APRESENTAÇÕES	VPS04	500 + 125 mg – comprimido revestido
14/11/2017	2202469177	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2017	2202469177	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2017	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS05	500 + 125 mg – comprimido revestido
22/01/2019	0064070191	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2019	0064070191	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2019	APRESENTAÇÕES / 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR / DIZERES LEGAIS	VPS06	500 + 125 mg – comprimido revestido
23/05/2019	0461404196	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2019	0461404196	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2019	Dizeres Legais (Destinação Institucional)	VPS06	500 + 125 mg – comprimido revestido
27/11/2019	3277391199	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2019	3277391199	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2019	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS07	500 + 125 mg – comprimido revestido
05/03/2021	0872363210	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/03/2021	0872363210	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/03/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS08	500 + 125 mg – comprimido revestido

02/08/2022	4494396222	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2022	4494396222	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2022	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS09	500 + 125 mg – comprimido revestido
11/07/2023	0715286234	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/07/2023	0715286234	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/07/2023	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10.SUPERDOSE	VPS10	500 + 125 mg – comprimido revestido
19/02/2024	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/02/2024	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/02/2024	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10.SUPERDOSE	VPS11	500 + 125 mg – comprimido revestido

DESTINAÇÃO INSTITUCIONAL

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**amoxicilina + clavulanato de potássio**

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

amoxicilina 500 mg + clavulanato de potássio 125 mg. Embalagem contendo 21 comprimidos revestidos.

USO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 12 ANOS)****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de 500 mg + 125 mg contém:

amoxicilina (na forma de amoxicilina tri-hidratada)..... 500 mg

ácido clavulânico (na forma de clavulanato de potássio).....125 mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

(dióxido de silício, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, citrato de trietila, hipromelose, talco, etilcelulose, dióxido de titânio).

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

O medicamento **amoxicilina + clavulanato de potássio**, deve ser utilizado de acordo com as diretrizes locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

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

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

- **infecções do trato respiratório superior** (inclusive ouvido, nariz e garganta), como amigdalite, sinusite e otite média;
- **infecções do trato respiratório inferior**, como bronquite aguda e crônica, pneumonia lobar e broncopneumonia;
- **infecções do trato geniturinário**, como cistite, uretrite e pielonefrites;
- **infecções de pele e tecidos moles**, como furúnculos, abscessos, celulite e ferimentos infectados;
- **infecções de ossos e articulações**, como osteomielite;
- **outras infecções**, como aborto séptico, sepse puerperal e sepse intra-abdominal.

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

Embora **amoxicilina + clavulanato de potássio** seja indicado apenas para os processos infecciosos referidos anteriormente, as infecções causadas por germes sensíveis à amoxicilina (ampicilina) também podem ser tratadas com **amoxicilina + clavulanato de potássio**, devido à presença da amoxicilina em sua fórmula.

Assim, as infecções mistas causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina e por microrganismos produtores de betalactamases sensíveis a **amoxicilina + clavulanato de potássio** não devem exigir a adição de outro antibiótico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados recentes indicam que as taxas de sucesso clínico para a amoxicilina /clavulanato no tratamento da infecção do trato respiratório e otite média aguda (OMA) são mantidas ~ 90%. A amoxicilina / clavulanato é, portanto, um tratamento

de grande valia para as infecções do trato respiratório, em especial porque o médico muitas vezes não é capaz de determinar o patógeno causador subjacente, e nestes casos faz-se necessária a terapia empírica. (White AR, Kaye C, *et al.* Augmentin® (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004; 53, Suppl. S1, i3–i20).

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC J01CR02

Mecanismo de ação

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 possui a propriedade especial de inativar de modo irreversível as enzimas betalactamases, permitindo, dessa forma, que os microrganismos se tornem sensíveis à rápida ação bactericida da amoxicilina. Ambos os sais possuem propriedades farmacocinéticas muito equivalentes: os níveis máximos ocorrem 1 hora após a administração oral, têm baixa ligação proteica e podem ser administrados com as refeições porque permanecem estáveis na presença do ácido clorídrico do suco gástrico.

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

O ácido clavulânico é um betalactâmico estruturalmente relacionado às penicilinas que possui a capacidade de inativar uma gama de enzimas betalactamases comumente encontradas em microrganismos resistentes às penicilinas e às cefalosporinas. Tem, em particular, boa atividade contra o plasmídeo mediador das betalactamases, clinicamente importante para a transferência de resistência à droga.

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

A amoxicilina é um antibiótico com largo espectro de atividade bactericida contra muitos microrganismos gram-positivos e gram-negativos.

É, todavia, suscetível à degradação por betalactamases; portanto, seu espectro de atividade não inclui os organismos que produzem essas enzimas.

Efeitos farmacodinâmicos:

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

Espécies comumente sensíveis

Bactérias gram-positivas:

- **aeróbias:** *Staphylococcus aureus* (sensível a meticilina)*, *Staphylococcus saprophyticus* (sensível a meticilina), *Staphylococcus coagulase-negativo* (sensível a meticilina), *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes**†, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus agalactiae**†, *Streptococcus spp.* (outros beta-hemolíticos)*†.
- **anaeróbias:** *Clostridium sp.*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus spp.*

Bactérias gram-negativas

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

Outras: *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira 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 + clavulanato de potássio**.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

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

Média dos parâmetros farmacocinéticos					
Ativo	Dose	C _{máx}	T _{máx}	AUC	T _{1/2}
Tratamento	(mg)	(mg/L)	(h)	(mg.h/L)	(h)
amoxicilina					
amoxicilina - clavulanato 250/125 mg	250	3,7	1,1	10,9	1,0
amoxicilina - clavulanato 250/125 mg x 2	500	5,8	1,5	20,9	1,3
amoxicilina- clavulanato 500/125 mg	500	6,5	1,5	23,2	1,3
amoxicilina 500 mg	500	6,5	1,3	19,5	1,1
clavulanato					
amoxicilina- clavulanato 250/125 mg	125	2,2	1,2	6,2	1,2
amoxicilina- clavulanato 500/125 mg	125	2,8	1,3	7,3	0,8
ácido clavulânico 125 mg	125	3,4	0,9	7,8	0,7
amoxicilina- clavulanato 250/125 mg x 2	250	4,1	1,3	11,8	1,0

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

Distribuição

Estudos de reprodução em animais demonstraram que tanto a amoxicilina quanto o ácido clavulânico penetram na barreira placentária.

No entanto, não foi detectada nenhuma evidência de diminuição da fertilidade ou dano ao feto.

Nenhum dos componentes de **amoxicilina + clavulanato de potássio** apresenta forte ligação proteica; o percentual de ligação proteica do ácido clavulânico é de aproximadamente 25%, enquanto o da amoxicilina é de 18%.

A amoxicilina, como a maioria das penicilinas pode ser detectada no leite materno. Com relação ao ácido clavulânico, não existem dados disponíveis a esse respeito. Traços de clavulanato também podem ser detectados. Com exceção do risco de sensibilização associado a esta excreção, não são conhecidos efeitos nocivos ao lactente.

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

Não há evidências em estudos animais que os componentes do **amoxicilina + clavulanato de potássio** se acumulam em algum órgão.

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

Metabolismo

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

Eliminação

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

O medicamento **amoxicilina + clavulanato de potássio** é contraindicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade a betalactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas.

O medicamento **amoxicilina + clavulanato de potássio** é também contraindicado para pacientes com histórico prévio de icterícia/disfunção hepática associada ao uso de **amoxicilina + clavulanato de potássio**.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Houve relatos de reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações adversas anafilactoides e cutâneas) em pacientes que recebem tratamento com penicilina (ver Contraindicações). As reações de hipersensibilidade também podem progredir para a síndrome de Kounis, uma reação alérgica grave que pode resultar em infarto do miocárdio. Os sintomas destas reações podem incluir dor torácica que ocorre em associação com uma reação alérgica à amoxicilina clavulanato (ver Reações Adversas). A síndrome de enterocolite induzida por medicamentos foi relatada principalmente em crianças recebendo amoxicilina (ver Reações Adversas). A síndrome de enterocolite induzida por medicamentos é uma reação alérgica cujo sintoma principal é o vômito prolongado (1-4 horas após a administração do medicamento) na ausência de sintomas alérgicos na pele ou respiratórios. Outros sintomas podem incluir dor abdominal, letargia, diarreia, hipotensão ou leucocitose com neutrofilia. Em casos graves, a síndrome

de enterocolite induzida por medicamentos pode evoluir para choque. Se uma reação alérgica ocorrer, **amoxicilina + clavulanato de potássio** deve ser descontinuado e uma terapia alternativa apropriada deve ser instituída. Reações anafiláticas graves requerem tratamento de emergência com adrenalina. Oxigênio, esteroides intravenosos (i.v) e manejo das vias aéreas, incluindo intubação, podem também ser requeridos.

O medicamento **amoxicilina + clavulanato de potássio** deve ser evitado em pacientes sob suspeita de mononucleose, uma vez que a ocorrência de erupção cutânea de aspecto morbiliforme tem sido associada ao uso de amoxicilina.

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

Foi relatada colite pseudomembranosa com o uso de antibióticos, que pode ter gravidade variada entre leve e risco à vida. Portanto, é importante considerar o seu diagnóstico em pacientes que desenvolvam diarreia durante ou após o uso de antibióticos. Se ocorrer diarreia prolongada ou significativa, ou o paciente sentir cólicas abdominais, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente e a condição do paciente investigada.

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

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

Amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser usado com precaução em pacientes com evidência de insuficiência hepática.

Observaram-se alterações nos testes de função hepática em alguns pacientes sob tratamento com **amoxicilina + clavulanato de potássio**. A significância clínica dessas alterações é incerta, mas o medicamento **amoxicilina + clavulanato de potássio** deve ser usado com cautela em pacientes que apresentam evidência de disfunção hepática. Raramente se relatou icterícia colestática, que pode ser grave, mas geralmente é reversível. Os sinais e sintomas podem não se tornar aparentes até seis semanas após a interrupção do tratamento.

Para os pacientes com insuficiência renal, deve-se ajustar a dosagem do medicamento **amoxicilina + clavulanato de potássio** de acordo com o grau de disfunção (ver 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 + clavulanato de potássio**, recomenda-se manter ingestão adequada de líquidos para reduzir a possibilidade de cristalúria associada ao uso da amoxicilina (ver Superdose)

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

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

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

O medicamento **amoxicilina + clavulanato de potássio** comprimidos não contém sacarose, tartrazina ou quaisquer outros corantes azo.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

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

Gravidez e lactação

Gravidez

Estudos sobre reprodução em animais (camundongos e ratos em doses até dez vezes da dose humana) com **amoxicilina + clavulanato de potássio** em administração por via oral e parenteral não demonstraram efeitos teratogênicos. Em um único estudo, feito com mulheres que haviam tido parto prematuro com ruptura precoce da bolsa amniótica (pPROM), relatou-se que o uso profilático de **amoxicilina + clavulanato de potássio** pode estar associado ao aumento do risco de o neonato apresentar enterocolite necrotizante. Como ocorre com todos os medicamentos, deve-se evitar o uso de **amoxicilina + clavulanato de potássio** na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a não ser 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 sensibilidade associado à excreção de pequenas quantidades da droga no leite materno, não existem efeitos nocivos para a criança sendo amamentada.

Categoria B de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de probenecida não é recomendável. A probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina.

O uso concomitante com **amoxicilina + clavulanato de potássio** pode resultar em aumento e prolongamento dos níveis de amoxicilina no sangue, mas não do ácido clavulânico.

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

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

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

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 remoção de amoxicilina.

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

O medicamento **amoxicilina + clavulanato de potássio** não deve ser tomado após o fim do prazo de validade descrito na embalagem. Este deve ser armazenado em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem do produto.

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

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

Aspecto físico/características organolépticas

Comprimido revestido de coloração branca a ligeiramente amarelada, oblongo, biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O medicamento **amoxicilina + clavulanato de potássio** destina-se apenas para uso oral.

Modo de usar

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

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

Posologia para tratamento de infecções

Tabela posológica de amoxicilina + clavulanato de potássio		
Idade	Apresentação	Dosagem
Adultos e crianças acima de 12 anos*	Comprimidos revestidos de 500 mg + 125 mg	1 comprimido três vezes ao dia

* A dose diária usual recomendada é de 25 mg**/kg, divididos de 8 em 8 horas.

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

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

Os comprimidos de **amoxicilina + clavulanato de potássio** não são recomendados para crianças menores de 12 anos.

Posologia para insuficiência renal

Adultos

Insuficiência leve (<i>clearance</i> de creatinina > 30 mL/min)	Insuficiência moderada (<i>clearance</i> de creatinina 10-30 mL/min)	Insuficiência grave (<i>clearance</i> de creatinina < 10 mL/min)
Sem alterações de dosagem	1 comprimido de 500 mg + 125 mg de 12 em 12 horas	Os comprimidos de 500 mg + 125 mg não são recomendados

Crianças

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

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

Posologia para insuficiência hepática

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

Em casos de infecção grave, deve-se aumentar a posologia.

No caso de crianças que pesam 40 kg ou mais, deve-se aplicar a posologia para adultos.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Utilizou-se a seguinte convenção na classificação da frequência das reações: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 a <1/10), incomuns (>1/1.000 a <1/100), raras (>1/10.000 a <1/1.000) e muito raras (<1/10.000).

Reações muito comuns (>1/10):

- diarreia (em adultos).

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10)

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

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)

- vertigem;
- cefaleia;
- indigestão;
- aumento moderado de AST e/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 (>1/10.000 e <1/1.000)

- leucopenia reversível (incluindo neutropenia) 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), síndrome semelhante à doença do soro e vasculite por hipersensibilidade;
- hiperatividade reversível, meningite asséptica, convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com função renal prejudicada ou naqueles que recebem altas doses);
- Síndrome de Kounis (ver Advertências e Precauções).
- colite associada a antibióticos (incluindo colite pseudomembranosa e hemorrágica), síndrome de enterocolite induzida por medicamentos (ver Advertências e Precauções);
- língua pilosa negra;
- hepatite e icterícia colestática ** (esses eventos também ocorreram com outras penicilinas ou cefalosporinas);
- síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite bolhosa esfoliativa, exantema pustuloso generalizado agudo (AGEP), reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), exantema intertriginoso e flexural simétrico relacionado ao medicamento (SDRIFE) (síndrome de baboon) e doença de IgA linear (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado);
- nefrite intersticial e cristalúria (ver Superdose).

Outras reações adversas

- trombocitopenia e púrpura;
- ansiedade, insônia e confusão mental (relatos raros);
- glossite.

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

* A náusea está comumente associada a altas dosagens orais; se forem evidentes, as reações gastrintestinais podem ser reduzidas administrando-se a dose de **amoxicilina + clavulanato de potássio** no início de uma refeição.

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

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

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

10. SUPERDOSE**Sinais e Sintomas**

Sintomas gastrointestinais e distúrbios do equilíbrio hidroeletrolítico podem ser evidenciados.

Foi observada cristalúria por uso de amoxicilina, em alguns casos levando à insuficiência renal (ver Advertências e Precauções).

Tratamento

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

amoxicilina + clavulanato de potássio 500 mg + 125 mg – VPS11

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

Abuso e dependência

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

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

III) DIZERES LEGAIS

**PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO
USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

Reg. M.S.: 1.0047.0457

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 30/11/2023.

Fabricado por:

Sandoz GmbH

Kundl – Áustria

Registrado e Importado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920 Cambé - PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira

SANDOZ

Histórico de Alteração da Bula Profissional da Saúde

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/08/2013	0639618/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2013	0667621/13-9	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2013	Inclusão da concentração 500 + 125 mg -comprimidos (Todos os itens)	VPS01	500 + 125 mg – comprimido revestido
29/01/2014	0067235/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2014	0067235/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2014	Interações Medicamentosas / Reações adversas	VPS02	500 + 125 mg – comprimido revestido
01/08/2014	0626578142	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2014	0626578142	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2014	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO / DIZERES LEGAIS	VPS03	500 + 125 mg – comprimido revestido
27/03/2017	0489400176	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/04/2016	1585059/16-5	Inclusão de Nova Apresentação Comercial	22/08/2016	APRESENTAÇÕES	VPS04	500 + 125 mg – comprimido revestido
14/11/2017	2202469177	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2017	2202469177	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2017	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS05	500 + 125 mg – comprimido revestido
22/01/2019	0064070191	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2019	0064070191	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2019	APRESENTAÇÕES / 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR / DIZERES LEGAIS	VPS06	500 + 125 mg – comprimido revestido
23/05/2019	0461404196	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2019	0461404196	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2019	Dizeres Legais (Destinação Institucional)	VPS06	500 + 125 mg – comprimido revestido
27/11/2019	3277391199	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2019	3277391199	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2019	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS07	500 + 125 mg – comprimido revestido
05/03/2021	0872363210	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/03/2021	0872363210	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/03/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS08	500 + 125 mg – comprimido revestido

02/08/2022	4494396222	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2022	4494396222	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2022	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS09	500 + 125 mg – comprimido revestido
11/07/2023	0715286234	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/07/2023	0715286234	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/07/2023	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10.SUPERDOSE	VPS10	500 + 125 mg – comprimido revestido
19/02/2024	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/02/2024	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/02/2024	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10.SUPERDOSE	VPS11	500 + 125 mg – comprimido revestido