

SIGMA-CLAV[®] BD
amoxicilina + clavulanato de potássio

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Pó para suspensão

400 mg/5 mL + 57 mg/5 mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SIGMA-CLAV® BD

amoxicilina + clavulanato de potássio

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Pó para suspensão 400 mg/5 mL + 57 mg/5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 70 mL, acompanhado de um copo dosador e seringa dosadora.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 2 MESES DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada dose de 5 mL de suspensão (após reconstituição) contém:

amoxicilina tri-hidratada*.....459,155 mg

clavulanato de potássio**.....67,902 mg

veículo*** q.s.p.5 mL

*equivalente a 400 mg de amoxicilina.

**equivalente a 57 mg de ácido clavulânico.

***goma xantana, sucralose, essência de laranja, ácido succínico, dióxido de silício e manitol.

Cada mL da suspensão (após reconstituição) contém 80 mg de amoxicilina e 11,4 mg de ácido clavulânico (ou, em 5 mL da suspensão contém 400 mg de amoxicilina e 57 mg de ácido clavulânico).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SIGMA-CLAV® BD deve ser utilizado de acordo com os guias locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

SIGMA-CLAV® BD 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.

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

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

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

- **Infecções do trato geniturinário**, em particular cistite (especialmente se for recorrente ou complicada, excluindo-se prostatite). Essas infecções são frequentemente causadas por *Enterobacteriaceae* (sobretudo *Escherichia coli**), *Staphylococcus saprophyticus* e espécies de *Enterococcus**.

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

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

A sensibilidade ao **SIGMA-CLAV® BD** 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 ao **SIGMA-CLAV® BD** podem ser tratadas com o produto. Essas infecções não devem necessitar da adição de outro antibiótico resistente às betalactamases.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos avaliaram pacientes adultos com diagnóstico de infecção do trato respiratório superior (inclusive sinusite e amigdalite recorrente) ou inferior, assim como infecção da pele e do tecido subcutâneo, e compararam a eficácia clínica e bacteriológica de amoxicilina + clavulanato de potássio 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 + clavulanato de potássio em comparação ao que recebeu amoxicilina + clavulanato de potássio três vezes ao dia.

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Código ATC J01CR02

Mecanismo de ação

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

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

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

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

Propriedades Farmacocinéticas

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

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

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

Efeitos Farmacodinâmicos

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

Espécies comumente sensíveis

Bactérias gram-positivas:

- aeróbias – *Staphylococcus aureus* (sensível a meticilina)*, *Staphylococcus saprophyticus* (sensível a meticilina), *Staphylococcus coagulase-negativo* (sensível a meticilina), *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes***†, *Bacillus*

anthracis, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus agalactiae**[†], *Streptococcus spp.* (outros 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*, *Providência 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 à amoxicilina + clavulanato de potássio.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Os dois componentes do medicamento, a amoxicilina e o ácido clavulânico, são totalmente solúveis em solução aquosa com pH fisiológico. Ambos são rapidamente e bem absorvidos, por administração via oral. 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-hidroxi-1H-pírol-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 (vide “Interações Medicamentosas”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

SIGMA-CLAV® BD é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a betalactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas.

SIGMA-CLAV® BD também é contraindicado para pacientes com histórico prévio de icterícia/disfunção hepática associadas ao seu uso ou ao uso de amoxicilina + clavulanato de potássio.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar o tratamento com **SIGMA-CLAV® BD**, 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 (vide “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 (vide “Reações Adversas”). A síndrome de enterocolite induzida por medicamentos foi relatada principalmente em crianças recebendo amoxicilina (vide “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, **SIGMA-CLAV® BD** deve ser descontinuado e uma terapia alternativa apropriada deve ser instituída. Reações anafiláticas graves requerem tratamento emergencial imediato com adrenalina. Oxigênio, esteroides intravenosos (i.v.), e manejo das vias aéreas, incluindo intubação, podem também ser requeridos.

linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH)/síndrome de ativação de macrófagos (MAS) foi relatada em pacientes que receberam amoxicilina-clavulanato (ver Reações Adversas). HLH/MAS é uma síndrome de ativação imunológica patológica, que pode ser potencialmente fatal. Os sinais e sintomas clínicos de HLH/MAS incluem febre, erupção cutânea, sintomas neurológicos, hepatosplenomegalia, linfadenopatia, citopenias, altos níveis de ferritina sérica, hipertrigliceridemia e alterações na função hepática e na coagulação.

Pacientes que apresentarem esses sinais e sintomas devem ser avaliados imediatamente, e o diagnóstico de HLH/MAS deve ser considerado. A terapia com amoxicilina-clavulanato deve ser descontinuada, a menos que uma etiologia alternativa para HLH/MAS possa ser estabelecida.

Deve-se evitar o uso de **SIGMA-CLAV® BD** 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 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 pacientes que receberam tratamento com amoxicilina + clavulanato de potássio e anticoagulantes orais. Deve-se fazer o monitoramento apropriado em caso de prescrição concomitante com anticoagulantes. Podem ser necessários ajustes de dose de anticoagulantes orais para manter o nível desejado de anticoagulação.

Deve ser usado com precaução em pacientes com evidência de insuficiência hepática.

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

A amoxicilina + clavulanato de potássio não é recomendada para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min. (vide “Posologia e Modo de Usar”). Observaram-se alterações nos testes de função hepática de alguns pacientes sob tratamento com amoxicilina + clavulanato de potássio.

A significância clínica dessas alterações é incerta, mas este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes que apresentam evidências de disfunção hepática.

Raramente se relatou icterícia colestática, que pode ser grave, mas geralmente é reversível. Os sinais e sintomas podem não se tornar aparentes até seis semanas após a interrupção do tratamento. Em pacientes com débito urinário reduzido, foi observada muito raramente cristalúria, predominantemente com terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de amoxicilina, é aconselhável manter adequada ingestão de líquidos e débito urinário, a fim de reduzir a possibilidade de cristalúria associada ao uso de amoxicilina (vide “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

Gravidez

Estudos sobre reprodução com animais (camundongos e ratos em doses até dez vezes da dose humana) com amoxicilina + clavulanato de potássio em administração oral e parenteral não demonstraram efeitos teratogênicos. Em um único estudo, feito com mulheres que tiveram parto prematuro e ruptura precoce da bolsa amniótica (pPROM), relatou-se que o uso profilático de amoxicilina + clavulanato de potássio pode estar associado ao aumento do risco de enterocolite necrotizante no neonato. Como ocorre com todos os medicamentos, deve-se evitar o uso de **SIGMA-CLAV® BD** na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a não ser que o médico o considere essencial.

Categoria B de risco na gravidez.

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

Lactação

SIGMA-CLAV® BD 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 conhecidos para o bebê sendo amamentado.

Uso compatível com o aleitamento ou doação de leite humano. O uso desse medicamento não interfere no aleitamento do bebê.

Contém sucralose (edulcorante).

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de probenecida não é recomendável. A probenecida diminui a secreção tubular renal de amoxicilina. O uso concomitante com **SIGMA-CLAV® BD** pode resultar em aumento e no 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 o uso concomitante de **SIGMA-CLAV® BD** e alopurinol.

Tal como ocorre com outros antibióticos, **SIGMA-CLAV® BD** pode afetar a flora intestinal, levando à menor reabsorção de estrógenos e redução da eficácia de contraceptivos orais combinados.

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

Em pacientes que receberam micofenolato de mofetila, foi relatada uma redução na concentração do metabólito ativo ácido micofenólico (MPA) de cerca de 50% após o início do uso de amoxicilina + ácido clavulânico 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

SIGMA-CLAV® BD não deve ser tomado após o fim do prazo de validade descrito na embalagem. Este deve ser armazenado em sua embalagem original.

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

A suspensão, após a reconstituição, ficará estável por sete dias, devendo, para isso, ser conservada em refrigerador (2°C a 8°C). Não congelar (vide “Modo de Usar”, em “Posologia e Modo de Usar”). Se não for mantida na geladeira, a suspensão escurece gradativamente, apresentando coloração amarelo-escura após 48 horas e marrom-tijolo em 96 horas.

Depois de oito dias, mesmo guardada na geladeira, a suspensão torna-se amarelo-escura e, em dez dias, passa a marrom-tijolo. Portanto, após sete dias, o produto deve ser descartado.

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

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

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

Características físicas e organolépticas:

Pó fino, uniforme, na cor branca a amarelada com odor e sabor de laranja que, após reconstituído, torna-se uma suspensão homogênea, na cor branca a amarelada, com odor e sabor de laranja.

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

SIGMA-CLAV® BD acompanha um copo dosador e seringa dosadora para medir a dosagem correta.

Para o uso, o pó deve ser reconstituído para formação de uma suspensão 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 (vide “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:

Volume de água a ser adicionado para reconstituição (mL)	Volume final da suspensão reconstituída (mL)
62	70

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

Instruções para reconstituição

1) Antes de abrir, agite o frasco para dispersar o pó.



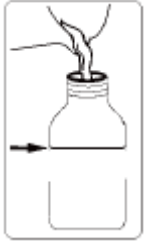
2) Adicione água filtrada (em temperatura ambiente) até atingir a marca indicada no frasco.



3) Recoloque a tampa e agite bem até que o pó se misture totalmente com a água.



4) Espere a espuma baixar e veja se a suspensão atinge realmente a marca indicada no frasco. Se não atingir exatamente a marca, adicione mais água filtrada (em temperatura ambiente) até chegar ao nível certo. Agite novamente e espere até que o produto (sem espuma) atinja a marca indicada no frasco. Repita essa operação quantas vezes forem necessárias até que o produto atinja o nível correto.



5) **SIGMA-CLAV® BD** deve ser tomado duas vezes ao dia, de 12 em 12 horas. Lembre-se de guardá-la na geladeira pelo período máximo de sete dias.



6) Lembre-se de agitar o frasco antes de cada nova administração.



Instruções para utilização da seringa dosadora

1) Agite muito bem a suspensão do frasco antes de cada dose.



2) Após realizar a reconstituição do produto, abra de novo a tampa de **SIGMA-CLAV® BD** e encaixe totalmente o batoque (fechado) na boca do frasco.



3) A seringa dosadora não pode conter ar. Para retirá-la, puxe e empurre o êmbolo vazio. Em seguida, encaixe a seringa na boca do frasco. Segure o frasco de cabeça para baixo e puxe o êmbolo do dosador até que a dose prescrita se alinhe com a base do dosador.



4) Introduza o dosador na boca e pressione devagar o êmbolo para que o líquido não saia com muita força. Lave bem o dosador após a utilização.



5) Enxague bem a seringa em água limpa. Deixe a seringa secar completamente antes do próximo uso.

6) Lembre-se de mantê-lo na geladeira pelo período máximo de sete dias, de agitar o frasco e de retirar o ar da seringa toda vez que uma dose for administrada. Após sete dias, o produto deve ser descartado.

Instruções para utilização do copo dosador

Agitar bem o frasco sempre que for administrar o produto.

1) Após realizara reconstituição do produto, retirar do frasco a dose recomendada utilizando o copo dosador.



2) Administrar por via oral.



SIGMA-CLAV® BD deve ser administrada duas vezes ao dia, de 12 em 12 horas. Lembre-se de mantê-la na geladeira pelo período máximo de sete dias, de agitar o frasco toda vez que uma dose for administrada. Após sete dias, o produto deve ser descartado.

Em caso de dúvida na preparação/administração ou para obter mais informações, entre em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) através do 0800 019 19 14.

Posologia

A dosagem depende da idade, peso e função renal do paciente e da gravidade da infecção.

As doses são expressas de acordo com o conteúdo de amoxicilina/clavulanato, exceto quando as doses são declaradas de acordo com o componente individual.

Para minimizar a potencial intolerância gastrointestinal, administre no início de uma refeição. A absorção de **SIGMA-CLAV® BD** é otimizada quando tomada 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.

SIGMA-CLAV® BD pó para suspensão é apresentado em frascos que contêm um copo dosador e uma seringa dosadora. Para a preparação das suspensões, vide “Modo de Usar”, acima.

Adultos e Crianças

A dose diária usualmente recomendada é:

- Dose baixa: 25/3,6 a 45/6,4 mg/kg/dia divididos em duas doses para infecções leves a moderadas (infecções do trato respiratório superior, como amigdalite recorrente; infecções do trato respiratório inferior e infecções da pele e dos tecidos moles);

- Dose alta: 45/6,4 a 70/10 mg/kg/dia divididos em duas doses para tratamento de infecções mais graves (infecções do trato respiratório superior, como otite média e sinusite; infecções do trato respiratório inferior, como broncopneumonia, e infecções do trato urinário).

Não há dados clínicos disponíveis de doses acima de 45/6,4 mg/kg/dia em crianças menores de 2 anos.

Não há dados clínicos com amoxicilina + clavulanato de potássio suspensão 400 mg + 57 mg/5 mL para recomendar uma posologia para crianças com menos de 2 meses de idade.

Insuficiência renal

Para pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) > 30 mL/min, nenhum ajuste de dosagem é necessário. Para pacientes com TFG < 30 mL/min, **SIGMA-CLAV® BD** 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)*;

- vaginite.

Reações incomuns (> 1/1.000 e ≤ 1/100)

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

Reações raras (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000)

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

Reações muito raras (≤ 1/10.000)

- agranulocitose reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina;
- Síndrome de linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH)/ativação de macrófagos (MAS), anafilaxia, edema angioneurótico (vide “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 doses);
- Síndrome de Kounis (vide “Advertências e Precauções”);
- colite associada a antibióticos (incluindo colite pseudomembranosa e hemorrágica), síndrome de enterocolite induzida por medicamentos (vide “Advertências e Precauções”);
- língua pilosa negra;
- hepatite e icterícia colestática** (esses eventos foram notados com outros penicínicos e cefalosporínicos);
- 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;
- síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, dermatite esfoliativa bolhosa, 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 dermatológica de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado);
- nefrite intersticial e cristalúria (vide “Superdose”).

Outras reações adversas

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

Se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade da pele, seu médico deve interromper o tratamento.

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

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

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

Tratamento

Os sintomas gastrointestinais podem ser tratados sintomaticamente, com atenção ao equilíbrio hídrico/eletrólítico. **SIGMA-CLAV® BD** 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

Registro: 1.3569.0712

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP – CEP: 13186-901

CNPJ: 00.923.140/0001-31

Indústria Brasileira

Produzido por: **MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

Jaguariúna/SP

Ou

Produzido por: **MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

São Jerônimo/RS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO – COM RETENÇÃO DA RECEITA

SAC: 0800 019 19 14



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 01/10/2025

bula-prof-521187-SIG-v5

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/06/2017	1130413/17-8	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	Identificação do medicamento	VP/VPS	Embalagem com frasco de 70 mL, acompanhado de copo dosador e seringa dosadora.
16/08/2017	1728364/17-7	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? Dizeres Legais	VP	Embalagem com frasco de 70 mL, acompanhado de copo dosador e seringa dosadora.
							8. POSOLOGIA E MODO DE USAR Dizeres Legais	VPS	
14/12/2017	2286192/17-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Embalagem com frasco de 70 mL, acompanhado de copo dosador e seringa dosadora.
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
10/08/2018	0793681/18-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Embalagem com frasco de 70 mL, acompanhado de copo dosador e seringa dosadora.
							I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	

21/12/2018	1204243/18-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? Interações Medicamentosas 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Pó para suspensão oral. Embalagem com frasco de 70 mL, acompanhado de copo dosador e seringa dosadora.
28/05/2019	0473741/19-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	COMPOSIÇÃO	VP	Pó para suspensão oral. Embalagem com frasco de 70 mL, acompanhado de copo dosador e seringa dosadora.
							COMPOSIÇÃO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
17/06/2019	0534769/19-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	COMPOSIÇÃO	VP / VPS	Pó para suspensão oral. Embalagem com frasco de 70 mL, acompanhado de copo dosador e seringa dosadora.
20/08/2019	2018120/19-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO APRESENTAÇÕES II) INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Pó para suspensão oral 400 mg/ 5 mL + 57 mg/ 5 mL em embalagem com 1 frasco de 70 mL, acompanhado de um copo dosador e seringa dosadora.

22/11/2019	3226063/19-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Pó para suspensão oral 400 mg/ 5 mL + 57 mg/ 5 mL em embalagem com 1 frasco de 70 mL, acompanhado de um copo dosador e seringa dosadora.
-23/04/2021	-1556707/21-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2018	1095373/18-6	10507 - SIMILAR - Modificação o Pós-Registro - CLONE	06/05/2019	I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS III) DIZERES LEGAIS I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III) DIZERES LEGAIS	VPS / VP	Pó para suspensão oral 400 mg/ 5 mL + 57 mg/ 5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 70 mL, acompanhado de um copo dosador e seringa dosadora.
17/05/2022	2735797/22-8	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/	N/A	N/A	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Pó para suspensão oral 400 mg/5 mL + 57 mg/5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 70 mL, acompanhado de um copo dosador e seringa dosadora.
03/06/2022	4252573/22-0	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VPS / VP	Pó para suspensão oral 400 mg/5 mL + 57 mg/5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 70 mL, acompanhado de um copo dosador e seringa dosadora.

31/08/2022	4636040/22-8	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9.REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Pó para suspensão oral 400 mg/5 mL + 57 mg/5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 70 mL, acompanhado de um copo dosador e seringa dosadora.
30/11/2022	4996664/22-3	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Pó para suspensão oral 400 mg/5 mL + 57 mg/5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 70 mL, acompanhado de um copo dosador e seringa dosadora.
31/07/2023	0796067/23-6	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5.ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	Pó para suspensão oral 400 mg/5 mL + 57 mg/5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 70 mL, acompanhado de um copo dosador e seringa dosadora.
26/02/2024	0226601/24-2	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VP / VPS	Pó para suspensão oral 400 mg/5 mL + 57 mg/5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 70 mL, acompanhado de um copo dosador e seringa dosadora

23/04/2025	0548202/25-7	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2025	0528180/25-6	10507 - SIMILAR - Modificação Pós-Registro - CLONE	17/04/2025	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III - DIZERES LEGAIS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III - DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Pó para suspensão oral 400 mg/5 mL + 57 mg/5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 70 mL, acompanhado de um copo dosador e seringa dosadora.
07/08/2025	1016275/25-1	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	Pó para suspensão oral 400 mg/5 mL + 57 mg/5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 70 mL, acompanhado de um copo dosador e seringa dosadora.
-	-	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Padronização interna 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III – DIZERES LEGAIS Padronização interna 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Pó para suspensão oral 400 mg/5 mL + 57 mg/5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 70 mL, acompanhado de um copo dosador e seringa dosadora.