

**amoxicilina + clavulanato de potássio**

LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Comprimido Revestido

875 mg + 125 mg

**LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.**

## **I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**amoxicilina + clavulanato de potássio**

“Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999”

### **APRESENTAÇÕES**

Comprimido revestido

Embalagem contendo 10, 12, 14, 20, 30, 42\* ou 60 comprimidos revestidos.

\*Embalagem Fracionável

### **USO ADULTO**

#### **USO ORAL**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém:

amoxicilina tri-hidratada\*..... 1004,400mg

\*equivalente a 875mg de amoxicilina.

Clavulanato de idroele\*\*.....148,908mg

\*\*equivalente a 125mg de ácido clavulânico.

Excipiente q.s.p. ....1 com. Rev.

(povidona, amidoglicolato de sódio, hipromelose, macrogol, etilcelulose, talco, estearato de magnésio, dióxido de titânio, celulose microcristalina e dióxido de silício).

## **II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

A amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser utilizada de acordo com as diretrizes locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

A amoxicilina + clavulanato de potássio é um agente antibiótico com espectro de ação notavelmente amplo contra os patógenos bacterianos de ocorrência comum na clínica geral e em hospitais. A ação inibitória da betalactamase do clavulanato estende o espectro da amoxicilina, abrangendo uma variedade maior de microrganismos, entre eles muitos dos que são resistentes a outros antibióticos betalactâmicos.

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

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

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

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

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

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

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

As infecções mistas, causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina e por microrganismos produtores de betalactamase sensíveis a amoxicilina + clavulanato de potássio, podem ser tratadas com este produto. Essas infecções não devem necessitar da adição de outro antibiótico resistente às betalactamases.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Estudos clínicos avaliaram pacientes adultos com diagnóstico de infecção do trato respiratório superior (inclusive sinusite e amigdalite recorrente) ou inferior, assim como infecção da pele e do tecido subcutâneo, e compararam a eficácia clínica e bacteriológica de amoxicilina + clavulanato de potássio 875mg + 125mg e amoxicilina + clavulanato de potássio 500mg + 125mg administrado três vezes ao dia. Não se observou nenhuma diferença significativa nas taxas de sucesso clínico e bacteriológico entre os grupos testados, em todas as indicações avaliadas. Notou-se uma pequena redução da incidência de diarreia, como evento adverso, no grupo que recebeu amoxicilina + clavulanato de potássio 875mg + 125mg em comparação ao que recebeu amoxicilina + clavulanato de potássio 500mg + 125mg três vezes ao dia.

A amoxicilina + clavulanato de potássio 875mg + 125mg foi comparada a amoxicilina e clavulanato de potássio 500mg + 125mg três vezes ao dia para pacientes pediátricos com diagnóstico de otite média aguda, amigdalite recorrente e infecção do trato respiratório inferior. Os resultados clínicos observados foram equivalentes entre os grupos testados. Observou-se melhor tolerabilidade a amoxicilina + clavulanato de potássio 875mg + 125mg em comparação a amoxicilina + clavulanato de potássio 500mg + 125mg administrado três vezes ao dia, especialmente com relação à incidência de diarreia (26,7% dos pacientes do grupo de amoxicilina + clavulanato de potássio 875mg + 125mg versus 9,6% dos que receberam amoxicilina + clavulanato de potássio 500mg + 125mg três vezes ao dia;  $p < 0,0001$ ). BAX, R. Development of a twice daily dosing regimen of amoxicillin/clavulanate. Int J Antimicrob Agents. 30 Suppl 2: S118-21, 2007.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

Código ATC J01CR02

#### Mecanismo de ação

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

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

O ácido clavulânico é um betalactâmico, estruturalmente relacionado às penicilinas, que possui a capacidade de inativar grande variedade de enzimas betalactamases, comumente produzidas por microrganismos resistentes às penicilinas e às cefalosporinas. Tem, em particular, boa atividade contra o plasmídeo mediador das betalactamases, clinicamente importante e frequentemente responsável pela transferência de resistência à droga. É, em geral, menos eficaz contra betalactamases do tipo 1 mediadas por cromossomos.

A presença do ácido clavulânico em amoxicilina + clavulanato de potássio protege a amoxicilina da degradação pelas enzimas betalactamases e estende de forma efetiva o espectro antibacteriano da amoxicilina por incluir muitas bactérias normalmente resistentes a ela e a outras penicilinas e cefalosporinas. Assim, amoxicilina + clavulanato de potássio possui as propriedades características de antibiótico de amplo espectro e de inibidor de betalactamase. A amoxicilina+ clavulanato de potássio é bactericida com relação a ampla variedade de microrganismos.

#### Efeitos Farmacodinâmicos

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

#### Espécies comumente sensíveis

##### Bactérias gram-positivas:

- **aeróbias** – *Staphylococcus aureus* (sensível a meticilina)\*, *Staphylococcus saprophyticus* (sensível a meticilina), *Staphylococcus coagulase-negativo* (sensível a meticilina) *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*\*†, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus agalactiae*\*†, *Streptococcus spp.* 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 beta-lactamase. Se um microrganismo isolado é sensível a amoxicilina, pode ser considerado sensível a amoxicilina + clavulanato de potássio.

## Propriedades Farmacocinéticas

### Absorção

Os dois componentes de amoxicilina + clavulanato de potássio, são totalmente solúveis em solução aquosa com pH fisiológico. Ambos são rapidamente e bem absorvidos, por administração via oral.

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

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

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

Os valores médios de C<sub>máx</sub>, T<sub>máx</sub>, T<sub>1/2</sub> e AUC da amoxicilina e do ácido clavulânico são apresentados abaixo e se referem a uma dose de 875/125 mg de amoxicilina/ácido clavulânico administrada no início da refeição.

### Parâmetros farmacocinéticos médios

Administração do fármaco	Dose	C <sub>máx</sub>	T <sub>máx</sub> *	AUC	T <sub>1/2</sub>
amoxicilina + clavulanato de potássio	(mg)	(mg/L)	(horas)	(mg.h/L)	(horas)
amoxicilina	875mg	12,4	1,5	29,9	1,36
ácido clavulânico	125mg	3,3	1,3	6,88	0,92

\* Valores médios.

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

### Distribuição

Após administração intravenosa, as concentrações terapêuticas da amoxicilina e do ácido clavulânico podem ser detectadas nos tecidos e no fluido intersticial. As concentrações terapêuticas das duas drogas foram encontradas na vesícula biliar, no tecido abdominal, na pele, na gordura e nos tecidos musculares; os fluidos que têm níveis terapêuticos incluem o sinovial e o peritoneal, a bile e o pus.

Nem a amoxicilina nem o ácido clavulânico possuem alta ligação a proteínas; estudos demonstram que cerca de 25% do ácido clavulânico e de 18% da amoxicilina do teor total da droga no plasma são ligados a proteínas. Pelos estudos feitos com animais, não há evidências sugestivas que nenhum dos componentes se acumule nos órgãos.

A amoxicilina, como a maioria das penicilinas, pode ser detectada no leite materno. Traços de clavulanato também podem ser detectados. Estudos sobre reprodução em animais demonstraram que a amoxicilina e o ácido clavulânico penetram na barreira placentária. No entanto, não se detectou nenhuma evidência de comprometimento da fertilidade nem de dano ao feto.

### 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, pelas fezes e, como dióxido de carbono, no ar expirado.

### Eliminação

Como outras penicilinas, a principal via de eliminação da amoxicilina se dá através dos rins, enquanto a eliminação do clavulanato se processa por mecanismos renais e não renais.

Aproximadamente 60% a 70% da amoxicilina e 40% a 65% do ácido clavulânico são excretados de forma inalterada pela urina durante as primeiras 6 horas após a administração da dose única de um comprimido.

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

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

Houve relatos raros de icterícia colestática, que pode ser grave, mas geralmente é reversível. Os sinais e sintomas talvez não se manifestem no período de até seis semanas após a interrupção do tratamento.

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

Nos pacientes que apresentaram redução da diurese, raramente se observou cristalúria, que ocorreu sobretudo com terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de amoxicilina, é recomendável que se mantenha ingestão adequada de líquidos para reduzir a possibilidade de cristalúria associada à amoxicilina (ver Superdose).

### Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

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

### Gravidez e lactação

Estudos sobre reprodução em animais (camundongos e ratos) nos quais amoxicilina + clavulanato de potássio foi administrado por via oral e parenteral não demonstraram efeitos teratogênicos. Em um único estudo, feito em mulheres que haviam tido parto prematuro com ruptura precoce da bolsa amniótica, relatou-se que o uso profilático de amoxicilina + clavulanato de potássio pode estar associado ao aumento do risco de o neonato apresentar enterocolite necrotizante.

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

A amoxicilina + clavulanato de potássio pode ser administrado durante o período de lactação. Com exceção do risco de sensibilidade associado à excreção de pequenas quantidades da droga no leite materno, não há efeitos nocivos conhecidos para o bebê lactente.

Categoria B de risco na gravidez.

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

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de probenecida não é recomendável. A probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. O uso concomitante com amoxicilina + clavulanato de potássio pode resultar em aumento e prolongamento dos níveis da 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 o uso 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 reduzindo, assim, a eficácia de contraceptivos orais combinados.

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

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

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

### Cuidados de armazenamento

A amoxicilina + clavulanato de potássio não deve ser tomada após o fim do prazo de validade descrito na embalagem.

O medicamento deve ser mantido na embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C) Proteger da luz e umidade.

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

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

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

### Aspecto físico/características organolépticas

Comprimido revestido na cor branca, oblongo, biconvexo e monosssectado.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Modo de usar

#### Uso oral

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, sem mastigar. Se necessário, podem ser partidos pela metade e engolidos, mas não mastigados.

Para minimizar uma potencial intolerância gastrointestinal, deve-se administrar o medicamento no início da refeição. A absorção de amoxicilina + clavulanato de potássio é ideal quando a administração se dá no início da refeição.

### Posologia

Um comprimido de amoxicilina + clavulanato de potássio 875mg + 125mg duas vezes ao dia.

### Pacientes com insuficiência renal

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

### Pacientes com insuficiência hepática

Administrar com cautela e monitorar a função hepática em intervalos regulares. No momento, as evidências são insuficientes para servir como base de uma recomendação de dosagem.

A duração do tratamento deve ser apropriada para a indicação e não se deve exceder 14 dias sem revisão. O tratamento pode ter início por via parenteral e continuar com uma preparação oral.

**Este medicamento não deve ser mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações indesejáveis e sua frequência foram definidas com base em dados de estudos clínicos com grande número de pacientes.

Do levantamento desses dados, chegou-se às reações classificadas como muito comuns a raras. Já a frequência de todas as outras reações (isto é, daquelas que ocorreram em nível menor que 1/10.000) foi medida principalmente no período pós-comercialização, de acordo com a taxa de relatos, e não corresponde à frequência real.

Utilizou-se a seguinte convenção para classificar as reações de acordo com a frequência. Muito comuns ( $>1/10$ ), comuns ( $>1/100$  e  $<1/10$ ), incomuns ( $>1/1.000$  e  $<1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ) e muito raras ( $<1/10.000$ ).

**Reação muito comum ( $>1/10$ ):** diarreia (em adultos)

### Reações comuns ( $>1/100$ e $<1/10$ ):

- candidíase mucocutânea.
- náusea e vômito (em adultos)\*.
- diarreia, náusea e vômitos (em crianças)\*.

### Reações incomuns ( $>1/1.000$ e $<1/100$ )

- vertigem e cefaleia.
- indigestão.
- aumento moderado de AST ou ALT em pacientes sob tratamento com antibióticos betalactâmicos\*\*; o significado desse achado ainda não está claro.
- *rash* cutâneo, prurido e urticária (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado).

### Reações raras ( $>1/10.000$ e $<1/1.000$ )

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

- eritema multiforme (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado).

#### **Reações muito raras (<1/10.000)**

- agranulocitose reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina.
- edema angioneurótico, anafilaxia, vasculite por hipersensibilidade e doença do soro.
- hiperatividade reversível e convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com função renal prejudicada ou naqueles que recebem altas dosagens).
- colite associada a antibióticos (inclusive colite pseudomembranosa e hemorrágica) (ver Advertências e Precauções).
- hepatite e icterícia colestática\*\* (esses eventos também ocorrem com outras penicilinas ou cefalosporinas).
- síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, dermatite bolhosa e esfoliativa e exantema pustuloso generalizado agudo (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado) e reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)
- nefrite intersticial e cristalúria (ver Superdose).
- língua pilosa negra;
- meningite asséptica.

\*A náusea está mais associada com altas dosagens orais; se forem evidentes, as 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, e esses eventos podem estar associados a tratamentos prolongados. Esses eventos são muito raros em crianças.

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

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

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

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

Observou-se cristalúria associada ao uso de amoxicilina.

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

#### **Informações adicionais**

A resistência a muitos antibióticos é causada por enzimas bacterianas que destroem o antibiótico antes que ele possa agir sobre o patógeno. O clavulanato existente na fórmula de amoxicilina + clavulanato de potássio antecipa esse mecanismo de defesa bloqueando as enzimas betalactamases e permitindo, dessa forma, a neutralização dos microrganismos sensíveis ao rápido efeito bactericida da amoxicilina em concentrações prontamente atingidas no corpo.

O clavulanato isolado possui baixa atividade antibacteriana; entretanto, em associação com a amoxicilina, como em amoxicilina + clavulanato de potássio, ele produz um agente antibiótico de amplo espectro e de larga aplicação em hospitais e na clínica geral.

A farmacocinética dos dois componentes de amoxicilina + clavulanato de potássio é quase equivalente. O pico dos níveis séricos das duas substâncias ocorre cerca de 1 hora após a administração oral.

A absorção de amoxicilina + clavulanato de potássio torna-se ideal no início da refeição. Tanto o clavulanato quanto a amoxicilina têm baixos níveis de ligação sérica; cerca de 70% permanecem livres no soro.

A duplicação da dosagem de amoxicilina + clavulanato de potássio pode aumentar os níveis séricos a valores proporcionalmente mais altos.

**III) DIZERES LEGAIS**

M.S. 1.6773.0535

Farm. Resp.: Dra. Maria Betânia Pereira

CRF-SP nº 37.788

**Registrado por: LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**

Rod. Jornalista F. A. Proenca, km 08

Bairro Chacara Assay – CEP 13186-901 – Hortolândia/SP

CNPJ: 05.044.984/0001-26

INDÚSTRIA BRASILEIRA

**Fabricado por: Germed Farmacêutica LTDA.**

Jaguariúna/SP

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

SAC 0800 500600

[www.legrandpharma.com.br](http://www.legrandpharma.com.br)



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
25/08/2017	1799150/17-1	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Embalagem contendo 10, 12, 14, 20, 30, 42* ou 60 comprimidos revestidos. *Embalagem Fracionável
13/12/2017	2281727/17-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	Embalagem contendo 10, 12, 14, 20, 30, 42* ou 60 comprimidos revestidos. *Embalagem Fracionável
							8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS	
							5. Advertências e precauções		
							9. Reações adversas		
21/12/2018	1204127/18-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? Interações Medicamentosas	VP / VPS	Embalagem com blister de alumínio/alumínio com 10, 12, 14, 20, 30 e 60 comprimidos revestidos. Embalagem fracionável com blister de alumínio/alumínio com 42 comprimidos revestidos.

							7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
22/11/2019	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com blister de alumínio/alumínio com 10, 12, 14, 20, 30 e 60 comprimidos revestidos. Embalagem fracionável com blister de alumínio/alumínio com 42 comprimidos revestidos.