



**amoxicilina tri-hidratada**  
**clavulanato de potássio**

Comprimido revestido 875mg + 125mg

---

# amoxicilina tri-hidratada clavulanato de potássio

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

---

## APRESENTAÇÃO

**Comprimido revestido 875mg + 125mg**

Embalagem contendo 1 frasco com 14 comprimidos.

## USO ORAL

### USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

amoxicilina tri-hidratada (equivalente a 875mg de amoxicilina anidra).....1004,5mg

clavulanato de potássio (equivalente a 125mg de ácido clavulânico)..... 148,87mg

Excipiente q.s.p.....1 comprimido

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio deve ser utilizada de acordo com as diretrizes locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade. A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio é um agente antibiótico com espectro de ação notavelmente amplo contra os patógenos bacterianos de ocorrência comum na clínica geral e em hospitais. A ação inibitória da betalactamase do clavulanato estende o espectro da amoxicilina, abrangendo uma variedade maior de microrganismos, entre eles muitos dos que são resistentes a outros antibióticos betalactâmicos. A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio para administração oral, duas vezes ao dia, é indicada para tratamento de curta duração de infecções bacterianas nos casos relacionados abaixo, quando se suspeita que a causa sejam cepas produtoras de betalactamase resistentes à amoxicilina (em outras situações, deve-se considerar o uso isolado da amoxicilina):

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

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

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

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

A sensibilidade à amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio irá variar com a região e com o tempo.

Sempre que disponíveis, dados de sensibilidade locais devem ser consultados. Sempre que necessário, amostragem microbiológica e testes de sensibilidade devem ser realizados.

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

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Estudos clínicos avaliaram pacientes adultos com diagnóstico de infecção do trato respiratório superior (inclusive sinusite e amigdalite recorrente) ou inferior, assim como infecção da pele e do tecido subcutâneo, e compararam a eficácia clínica e bacteriológica de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 875mg + 125mg e amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 500mg + 125mg administrado três vezes ao dia.

Não se observou nenhuma diferença significativa nas taxas de sucesso clínico e bacteriológico entre os grupos testados, em todas as indicações avaliadas. Notou-se uma pequena redução da incidência de diarreia, como evento adverso, no grupo que recebeu amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 875mg + 125mg em comparação ao que recebeu amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 500mg + 125mg três vezes ao dia.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 875mg + 125mg foi comparado a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 500mg + 125mg três vezes ao dia para pacientes pediátricos com diagnóstico de otite média aguda, amigdalite recorrente e infecção do trato respiratório inferior. Os resultados clínicos observados foram equivalentes entre os grupos testados. Observou-se melhor tolerabilidade a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 875mg + 125mg em comparação a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 500mg + 125mg administrado três vezes ao dia, especialmente com relação à incidência de diarreia (26,7% dos pacientes do grupo de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 875mg + 125mg versus 9,6% dos que receberam amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 500mg + 125mg três vezes ao dia;  $p < 0,0001$ ).

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

## **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Propriedades farmacodinâmicas**

Código ATC J01CR02

### **Mecanismo de ação**

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

A amoxicilina é um antibiótico semissintético com amplo espectro de ação antibacteriana contra muitos microrganismos gram-positivos e gram-negativos. É, no entanto, sensível à degradação por betalactamases.

Portanto, o espectro de ação da amoxicilina isolada não inclui os microrganismos que produzem essas enzimas.

O ácido clavulânico é um betalactâmico, estruturalmente relacionado às penicilinas, que possui a capacidade de inativar grande variedade de enzimas betalactamases, comumente produzidas por microrganismos resistentes às penicilinas e às cefalosporinas.

Tem, em particular, boa atividade contra o plasmídeo mediador das betalactamases, clinicamente importante e frequentemente responsável pela transferência de resistência à droga. É, em geral, menos eficaz contra betalactamases do tipo 1 mediadas por cromossomos.

A presença do ácido clavulânico na amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio protege a amoxicilina da degradação pelas enzimas betalactamases e estende de forma efetiva o espectro antibacteriano da amoxicilina por incluir muitas bactérias normalmente resistentes a ela e a outras penicilinas e cefalosporinas.

Assim, amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio possui as propriedades características de antibiótico de amplo espectro e de inibidor de betalactamases. A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio é bactericida com relação a ampla variedade de microrganismos.

### **Efeitos Farmacodinâmicos**

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

#### **Espécies comumente sensíveis**

##### **Bactérias gram-positivas:**

**-aeróbias** – *Staphylococcus aureus* (sensível a meticilina)\*, *Staphylococcus saprophyticus* (sensível a meticilina), *Staphylococcus coagulase-negativo* (sensível a meticilina) *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*\*†, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus agalactiae*\*†, *Streptococcus spp.*(outros β-hemolíticos)\* †.

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

##### **Bactérias gram-negativas:**

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

**-anaeróbias** – *Bacteroides spp.* (inclusive *B. fragilis*), *Capnocytophaga spp.*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium spp.* (inclusive *F. Nucleatum*), *Porphyromonas spp.* *Prevotella spp.*

**Outras:** *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Treponema pallidum*.

#### **Espécies que a resistência adquirida pode se tornar um problema**

##### **Bactérias gram-negativas:**

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

##### **Bactérias gram-positivas:**

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

**Organismos inerentemente resistentes**

**Bactérias gram-negativas:**

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

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

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

†microrganismos que não produzem betalactamase. Se um microrganismo isolado é sensível a amoxicilina, pode ser considerado sensível a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio.

**Propriedades farmacocinéticas**

**Absorção**

Os componentes amoxicilina e ácido clavulânico, são totalmente solúveis em solução aquosa com pH fisiológico. Ambos são rapidamente e bem absorvidos, por administração via oral.

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

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

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

Os valores médios de  $C_{máx}$ ,  $T_{máx}$ ,  $T_{1/2}$  e ASC da amoxicilina e do ácido clavulânico são apresentados abaixo e se referem a uma dose de 875/125mg de amoxicilina/ácido clavulânico administrada no início da refeição.

**Parâmetros farmacocinéticos médios**

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

\* Valores médios.

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

#### **Distribuição**

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

Nem a amoxicilina nem o ácido clavulânico possuem alta ligação a proteínas; estudos demonstram que cerca de 25% do ácido clavulânico e de 18% da amoxicilina do teor total da droga no plasma são ligados a proteínas.

Pelos estudos feitos com animais, não há evidências sugestivas que nenhum dos componentes se acumule nos órgãos.

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

Estudos sobre reprodução em animais demonstraram que a amoxicilina e o ácido clavulânico penetram na barreira placentária. No entanto, não se detectou nenhuma evidência de comprometimento da fertilidade nem de dano ao feto.

#### **Metabolismo**

A amoxicilina também é parcialmente eliminada pela urina, como ácido peniciloico inativo, em quantidades equivalentes à proporção de 10% a 25% da dose inicial. O ácido clavulânico é extensivamente metabolizado no homem para 2,5-di-hidro-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-1H-pirol-3-ácido carboxílico e 1-amino-4-hidroxi-butano-2-ona e eliminado pela urina, pelas fezes e, como dióxido de carbono, no ar expirado.

#### **Eliminação**

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

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

O uso concomitante de probenecida retarda a excreção de amoxicilina, mas não a excreção renal de ácido clavulânico (ver Item 6. ‘‘Interações Medicamentosas’’).

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

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

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

**Categoria B de risco na gravidez.**

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

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Antes de iniciar o tratamento com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio, deve-se fazer uma pesquisa cuidadosa sobre reações prévias de hipersensibilidade a penicilinas, 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 item 4. CONTRAINDICAÇÕES). Se uma reação alérgica ocorrer, a terapia com amoxicilina tri-hidratada + 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 tri-hidratada + 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 (aumento da razão normalizada internacional, INR) em alguns pacientes que receberam tratamento com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio e anticoagulantes orais. Deve-se efetuar 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 de alguns pacientes em tratamento com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio. A significância clínica dessas alterações é incerta, mas amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio deve ser usada 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 dose de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio de acordo com o grau de disfunção (ver item 8. “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 ao uso da amoxicilina (ver item 10. “Superdose”).

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

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

#### **Gravidez e lactação**

Estudos sobre reprodução com animais (camundongos e ratos) nos quais amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio foram administrados por via oral e parenteral não demonstraram efeitos teratogênicos. Em um único estudo, feito em mulheres que haviam tido parto prematuro com

ruptura precoce da bolsa amniótica, relatou-se que o uso profilático de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio pode estar associado ao aumento do risco de o neonato apresentar enterocolite necrotizante.

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

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

#### **Categoria B de risco na gravidez.**

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

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O uso concomitante de probenecida não é recomendável. A probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. O uso concomitante com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio pode resultar em aumento e prolongamento dos níveis da amoxicilina no sangue, mas não do ácido clavulânico.

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

Tal como ocorre com outros antibióticos, amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio pode afetar a flora intestinal, levando à menor reabsorção de estrógenos e reduzindo, assim a eficácia de contraceptivos orais combinados.

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

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

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

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

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

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

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

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

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

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

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Modo de usar**

### **Uso oral**

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

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

### **Posologia**

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

### **Pacientes com insuficiência renal**

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

### **Pacientes com insuficiência hepática**

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

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

**Este medicamento não deve ser mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

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

Utilizou-se a seguinte convenção para classificar as reações de acordo com a frequência: muito comuns ( $>1/10$ ), comuns ( $>1/100$  e  $<1/10$ ), incomuns ( $>1/1.000$  e  $<1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  e  $<1/1.000$ ) 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 em 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 de hipersensibilidade e doença do soro;
- hiperatividade reversível e convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com função renal prejudicada ou naqueles que recebem altas doses);
- colite associada a antibióticos (inclusive colite pseudomembranosa e hemorrágica) (ver item 5. “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 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 item 10. “Superdose”);
- língua pilosa negra;
- meningite asséptica.

\*A náusea está mais associada a altas doses orais; se forem evidentes, as reações gastrintestinais podem ser reduzidas administrando-se amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio no início de uma refeição.

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

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

**Em casos de eventos adversos, notifique 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 superdose de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio. Caso sintomas gastrintestinais e distúrbios do balanço hidroeletrólítico se tornem evidentes, deve-se instituir tratamento sintomático, com atenção para o balanço de água/eletrólitos.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio pode ser removida da circulação por hemodiálise.

Observou-se cristalúria associada ao uso de amoxicilina.

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

### **Informações adicionais**

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

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

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

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

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

#### **DIZERES LEGAIS**

M.S. nº 1.0370.0706

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659



#### **Fabricado por:**

**MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA.**

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

#### **Registrado por:**

**LABORATÓRIO TEUTO**

**BRASILEIRO S/A.**

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

Indústria Brasileira



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

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

## HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

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



# **amoxicilina tri-hidratada clavulanato de potássio**

**Pó para suspensão oral 400mg+57mg/5mL**

---

# amoxicilina tri-hidratada clavulanato de potássio

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

---

## APRESENTAÇÃO

### Pó para suspensão oral 400mg+57mg/5mL

Embalagem contendo 1 frasco com 70mL após reconstituição + seringa dosadora.

## USO ORAL

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 MESES

## COMPOSIÇÃO

Cada 5mL da suspensão oral contém:

amoxicilina tri-hidratada (equivalente a 400mg de amoxicilina anidra).....459,2mg

clavulanato de potássio (equivalente a 57mg de ácido clavulânico).....67,887mg

Veículo q.s.p.....5mL

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

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

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

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio em administração oral, duas vezes ao dia, é indicada para tratamento de curta duração de infecções bacterianas nos casos citados a seguir, quando se suspeita que as cepas produtoras de betalactamase resistentes à amoxicilina sejam a causa dessas infecções. Em outras situações, deve-se considerar a administração isolada de amoxicilina.

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

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

-Infecções do trato geniturinário, em particular cistite (especialmente se for recorrente ou complicada, excluindo-se prostatite).

Essas infecções são frequentemente causadas por *Enterobacteriaceae* (sobretudo *Escherichia coli*\*), *Staphylococcus saprophyticus* e espécies de *Enterococcus*\*.

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

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

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

As infecções mistas causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina em conjunto com microrganismos produtores de betalactamase sensíveis a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio podem ser tratadas com o produto. Essas infecções não devem necessitar da adição de outro antibiótico resistente às betalactamases.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos avaliaram pacientes adultos com diagnóstico de infecção do trato respiratório superior (inclusive sinusite e amigdalite recorrente) ou inferior, assim como infecção da pele e do tecido subcutâneo, e compararam a eficácia clínica e bacteriológica de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (200mg + 28,5mg/5mL e 400mg + 57mg/5mL) e amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (125mg + 31,25mg/5mL ou 250mg + 62,50mg/5mL) administrada três vezes ao dia. Não se observou nenhuma diferença significativa nas taxas de sucesso clínico e bacteriológico entre os grupos testados, em todas as indicações avaliadas. Notou-se uma pequena redução da incidência de diarreia, como evento adverso, no grupo que recebeu amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (200mg + 28,5mg/5mL e 400mg + 57mg/5mL) em comparação ao que recebeu amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (125mg + 31,25mg/5mL ou 250mg + 62,50mg/5mL) três vezes ao dia.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (200mg + 28,5mg/5mL e 400mg + 57mg/5mL) foi comparado a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (125mg + 31,25mg/5mL ou 250mg + 62,50mg/5mL) três vezes ao dia para pacientes pediátricos com diagnóstico de otite média aguda, amigdalite recorrente e infecção do trato respiratório inferior. Os resultados clínicos observados foram equivalentes entre os grupos testados. Observou-se melhor tolerabilidade a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (200mg + 28,5mg/5mL e 400mg + 57mg/5mL) em comparação a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (125mg + 31,25mg/5mL ou 250mg + 62,50mg/5mL) administrado três vezes ao dia, especialmente com relação à incidência de diarreia (26,7% dos pacientes do grupo de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (200mg + 28,5mg/5mL e 400mg + 57mg/5mL) versus 9,6% dos que receberam amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (125mg + 31,25mg/5mL ou 250mg + 62,50mg/5mL) três vezes ao dia;  $p < 0,0001$ ).

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

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades farmacodinâmicas**

Código ATC J01CR02

#### **Mecanismo de ação**

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

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

O ácido clavulânico é um betalactâmico estruturalmente relacionado às penicilinas que tem a capacidade de inativar grande variedade de enzimas betalactamases, comumente produzidas por microrganismos resistentes às penicilinas e às cefalosporinas.

Tem, em particular, boa atividade contra o plasmídeo mediador das betalactamases, clinicamente importante e frequentemente responsável pela transferência de resistência à droga. É, em geral, menos eficaz contra betalactamases do tipo 1 mediadas por cromossomos.

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

#### **Propriedades farmacocinéticas**

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

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

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

#### **Efeitos Farmacodinâmicos**

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

#### **Espécies comumente sensíveis**

#### **Bactérias gram-positivas:**

**-aeróbias** – *Staphylococcus aureus* (sensível a meticilina)\*, *Staphylococcus saprophyticus* (sensível a meticilina), *Staphylococcus coagulase-negativo* (sensível a meticilina) *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*\*†, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus agalactiae*\* *Streptococcus spp.* (outros β--hemolíticos)\*†.

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

#### **Bactérias gram-negativas:**

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

**-anaeróbias** – *Bacteroides spp.* (inclusive *B. fragilis*), *Capnocytophaga spp.*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium spp.* (inclusive *F. Nucleatum*), *Porphyromonas spp.* *Prevotella spp.*

**Outras:** *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Treponema pallidum*.

#### **Espécies que a resistência adquirida pode se tornar um problema**

#### **Bactérias gram-negativas:**

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

#### **Bactérias gram-positivas:**

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

#### **Organismos inerentemente resistentes**

#### **Bactérias gram-negativas:**

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

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

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

† microrganismos que não produzem betalactamase. Se um microrganismo isolado é sensível a amoxicilina, pode ser considerado sensível a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio.

#### **Propriedades farmacocinéticas**

##### **Absorção**

Os dois componentes de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio, são totalmente solúveis em solução aquosa com pH fisiológico. Ambos são rapidamente e bem absorvidos, por administração via oral. Absorção de amoxicilina-clavulanato é otimizada quando tomada no início de uma refeição.

##### **Distribuição**

Após a administração intravenosa, pode-se detectar concentrações terapêuticas da amoxicilina e do ácido clavulânico nos tecidos e no fluido intersticial. Foram encontradas concentrações terapêuticas de ambas as drogas na vesícula biliar, tecido abdominal, pele, tecido adiposo e tecidos musculares; no que se refere aos fluidos, elas foram observadas no sinovial, no peritoneal, na bile e no pus.

Nem a amoxicilina nem o ácido clavulânico possuem alta ligação a proteínas; estudos demonstram que, do total dessas drogas no plasma, cerca de 25% do ácido clavulânico e 18% da amoxicilina são ligados a proteínas. Segundo estudos feitos com animais, não há evidências de que algum dos componentes se acumule em qualquer órgão.

A amoxicilina, como a maioria das penicilinas, pode ser detectada no leite materno, que também contém traços de clavulanato. Com exceção do risco de sensibilização associado com essa excreção, não existem efeitos prejudiciais conhecidos para o recém-nascido lactente.

Estudos sobre reprodução realizados com animais demonstraram que a amoxicilina e o ácido clavulânico penetram na barreira placentária. No entanto, não se detectou nenhuma evidência de comprometimento da fertilidade nem de dano ao feto.

### **Metabolismo**

A amoxicilina também é parcialmente eliminada pela urina, como ácido peniciloico inativo, em quantidades equivalentes à proporção de 10% a 25% da dose inicial. O ácido clavulânico é extensivamente metabolizado no homem para 2,5-di-hidro-4-(2-hidroxi-5-oxo-1H-pirol-3-ácido carboxílico e 1-amino-4-hidroxi-butano-2-ona e eliminado pela urina e pelas fezes como dióxido de carbono no ar expirado.

### **Eliminação**

Assim como outras penicilinas, a amoxicilina tem como principal via de eliminação os rins. Já o clavulanato é eliminado tanto por via renal como não renal.

O uso concomitante de probenecida retarda a excreção de amoxicilina, mas não a excreção renal de ácido clavulânico (ver item 6. “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

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

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

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

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

Houve relatos de reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações adversas severas anafilactóides e cutâneas) em pacientes que receberam tratamento com penicilina. Essas reações ocorrem, mais provavelmente, em indivíduos com histórico de hipersensibilidade à penicilina. Se houver reação alérgica, deve-se interromper o tratamento com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio e instituir terapias alternativas adequadas. As reações anafiláticas graves requerem tratamento emergencial imediato com adrenalina. Pode ser requerido também tratamento com oxigênio, esteróides intravenosos (I.V), e gerenciamento das vias aéreas (incluindo intubação).

Deve-se evitar o uso de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio em pacientes sob suspeita de mononucleose, uma vez que a ocorrência de rash cutâneo de aspecto morbiliforme tem sido associada à amoxicilina (ver item 4. “CONTRAINDICAÇÕES”).

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

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

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

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

Raramente se relatou icterícia colestática, que pode ser grave, mas geralmente é reversível. Os sinais e sintomas de icterícia talvez surjam tardiamente e só se manifestem várias semanas após a interrupção do tratamento.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio em suspensão oral não é recomendável para pacientes com insuficiência renal moderada ou grave.

Os relatos de cristalúria em pacientes com diurese reduzida foram raros e ocorreram predominantemente naqueles em terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de amoxicilina, recomenda-se manter ingestão adequada de líquidos para reduzir a possibilidade de cristalúria associada ao uso da amoxicilina (ver item 10. “SUPERDOSE”).

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 400mg + 57mg/5mL contém 2,0 mg de aspartamo por dose de 5mL. Como o aspartamo é fonte de fenilalanina, deve-se usar amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio suspensão com cautela nos pacientes que têm fenilcetonúria.

**Atenção, fenilcetonúricos: este medicamento contém fenilalanina.**

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

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

**Gravidez e lactação**

Estudos sobre reprodução com animais (camundongos e ratos) que receberam amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio em administração oral e parenteral não demonstraram efeitos teratogênicos. Em um único estudo, feito com mulheres que tiveram parto prematuro e ruptura precoce da bolsa amniótica, relatou-se que o uso profilático de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio pode estar associado ao aumento do risco de o recém-nascido apresentar enterocolite necrotizante. Assim como todos os medicamentos, o uso de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio deve ser evitado na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que o médico o considere essencial.

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

**Categoria B de risco na gravidez.**

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

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O uso concomitante de probenecida não é recomendável. A probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. O uso concomitante com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de

potássio pode resultar no aumento e no prolongamento dos níveis de amoxicilina no sangue, mas não de ácido clavulânico.

O uso de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reações alérgicas da pele. Não há dados sobre o uso de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio com alopurinol.

Tal como ocorre com outros antibióticos, amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio pode afetar a flora intestinal, levando à menor reabsorção de estrógenos, e assim reduzir a eficácia dos contraceptivos orais combinados.

Há, na literatura, casos raros de aumento da INR em pacientes que usam acenocumarol ou varfarina e recebem um ciclo de tratamento com amoxicilina. Se a coadministração for necessária, o tempo de protrombina e a INR devem ser cuidadosamente monitorados, ao início ou na interrupção da terapia com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio.

Em pacientes que receberam micofenolato de mofetila, foi relatada uma redução na concentração do metabólito ativo ácido micofenólico de cerca de 50% após o início do uso de amoxicilina tri-hidratada + 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**

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

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

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

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

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

A suspensão oral, após o preparo (reconstituição), ficará estável por sete dias. Para isso, você deve conservá-la no refrigerador (em temperatura de 2°C a 8°C). Se não for mantida na geladeira, a suspensão escurece gradativamente e fica amarelo-escura em 48 horas e marrom-tijolo após 96 horas. Depois de oito dias, mesmo guardada na geladeira, a suspensão se torna amarelo-escura e, em dez dias, passa a marrom-tijolo. Portanto, após sete dias, o produto deve ser descartado.

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

**Características físicas e organolépticas:**

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

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

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

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

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

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Modo de usar**

**Uso oral**

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

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

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

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

**Agite a suspensão antes de usá-la.**

Para minimizar uma potencial intolerância gastrointestinal, administre o medicamento no início da refeição. A absorção de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio torna-se ideal quando ela é administrada no início da refeição. A duração do tratamento deve adequar-se à indicação e não deve exceder 14 dias sem revisão. O tratamento pode ter início por via parenteral e continuar com uma preparação oral.

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

**Instruções para reconstituição**

**IMPORTANTE:** Agite bem o frasco antes de adicionar a água.

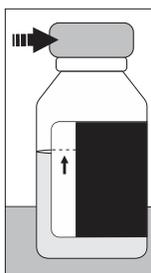
1. Antes de abrir o frasco agite-o para dispersar o pó, conforme figura 1.



**Figura 1**

2. A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio possui tampa de plástico de perfeita vedação e segurança.

Para abrir, gire a tampa no sentido anti-horário conforme a figura 2.



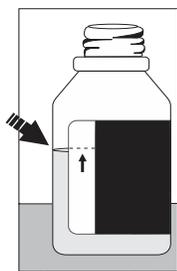
**Figura 2**

3. Adicione água filtrada até a marca indicada no rótulo (seta). Recoloque a tampa e agite o vidro até o pó misturar-se totalmente. Espere a espuma baixar e verifique se a mistura atingiu a marca indicada no rótulo, conforme mostram as figuras 3 e 4. **ISTO É IMPORTANTE!** Caso

contrário, adicione mais água até a marca e torne a agitar o líquido, para que se forme uma suspensão homogênea. Observação: você poderá utilizar a seringa dosadora para adicionar água no frasco.



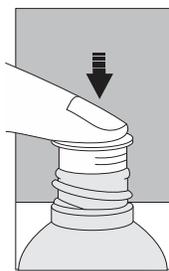
**Figura 3**



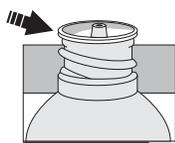
**Figura 4**

4. Abra novamente a tampa de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio, retire a seringa dosadora da embalagem, pegue o batoque que vem acoplado na ponta da seringa dosadora e encaixe firmemente na boca do frasco, conforme mostram as figuras 5 e 6.

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

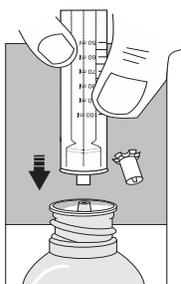


**Figura 5**



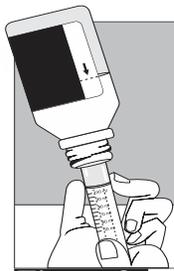
**Figura 6**

5. Abra a tampa do frasco, retire a tampa da seringa dosadora e encaixe-a na boca do frasco, conforme indicado na figura 7.



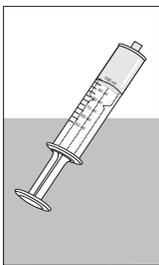
**Figura 7**

6. Segure o frasco de cabeça para baixo, com uma das mãos segure o dosador e com a outra puxe o êmbolo da seringa dosadora até a medida indicada no corpo do mesmo, conforme indicado na figura 8.



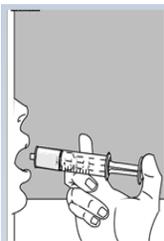
**Figura 8**

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



**Figura 9**

8. Insira a seringa dosadora na boca da criança e pressione o êmbolo, devagar, para que o líquido não saia com muita força, conforme indicado na figura 10. Lave bem a seringa dosadora após a sua utilização.



**Figura 10**

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

**Após a reconstituição a suspensão apresenta coloração branca à amarelada, homogênea. O medicamento não deve ser utilizado se apresentar coloração alaranjada ou marrom.**



**AGITAR O FRASCO E RETIRAR O AR DO DOSADOR ANTES DE ADMINISTRAR CADA DOSE.**

**Agite a suspensão antes de usá-la.**

**EM CASO DE DÚVIDA NA PREPARAÇÃO/ADMINISTRAÇÃO OU PARA OBTER MAIS INFORMAÇÕES, ENTRE EM CONTATO COM O SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR (SAC) ATRAVÉS DO 0800 621800.**

### **Posologia**

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

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

Para minimizar a potencial intolerância gastrointestinal, administre no início de uma refeição. A absorção de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio é otimizada quando tomado no início de uma refeição. O tratamento não deve ser estendido por mais de 14 dias sem revisão.

A terapia pode ser iniciada por via parenteral e continuada por via oral.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio pó para suspensão oral é apresentado em frascos que contêm uma seringa dosadora. Para a preparação das suspensões, ver Modo de Usar, acima.

### **Adultos e Crianças**

A dose diária usualmente recomendada é:

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

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

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

Não há dados clínicos com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio suspensão oral 200mg + 28,5mg/5mL e 400mg + 57mg/5mL para recomendar uma posologia para crianças com menos de 2 meses de idade.

### **Insuficiência renal**

Para pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) >30mL/min), nenhum ajuste de dose é necessário. Para pacientes com TFG <30mL/min, amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio não é recomendável.

## **Insuficiência hepática**

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

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

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

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

### **Reação muito comum (>1/10):**

-diarreia (em adultos).

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

-candidíase mucocutânea;

-náusea e vômito (em adultos) \*;

-diarreia, náusea e vômitos (em crianças) \*.

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

-tontura;

-dor de cabeça;

-indigestão;

-aumento moderado de AST ou ALT em pacientes sob tratamento com antibióticos betalactâmicos, mas o significado desse achado ainda é desconhecido\*\*;

-rash cutâneo, prurido e urticária (se ocorrer qualquer reação dermatológica de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado).

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

-leucopenia reversível (inclusive neutropenia) e trombocitopenia;

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

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

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

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

-hiperatividade reversível e convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com disfunção renal ou nos que recebem altas doses);

-colite associada a antibióticos (inclusive colite pseudomembranosa e hemorrágica) (ver item 5. “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

-descoloração superficial dos dentes (relatos muito raros em crianças); uma boa higiene oral pode ajudar a prevenir o problema, que normalmente é removido pela escovação;

-língua pilosa negra;

-hepatite e icterícia colestática\* (esses eventos foram notados com outros penicilínicos e cefalosporínicos);

-síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, dermatite esfoliativa bolhosa e exantema pustuloso generalizado agudo (se ocorrer qualquer reação dermatológica de

hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado) e reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS);

-nefrite intersticial e cristalúria (associada ao uso da amoxicilina, em alguns casos pode levar à insuficiência renal);

-prurido vaginal, ulceração e secreção;

-meningite asséptica.

\*a náusea é comumente associada a altas doses orais; caso se evidencie reações gastrintestinais, é possível reduzi-las administrando-se a dose no início das refeições.

\*\*Houve relatos de eventos hepáticos, predominantemente em homens idosos, que podem estar associados a tratamentos prolongados. Esses eventos são muito raros em crianças. Os sinais e sintomas de toxicidade hepática usualmente ocorrem durante ou logo após o tratamento, mas em alguns casos só se manifestam várias semanas após sua interrupção, sendo normalmente reversíveis.

Os eventos hepáticos podem tornar-se graves e houve, em circunstâncias extremamente raras, relatos de mortes.

Elas ocorreram quase sempre entre pacientes com grave doença subjacente ou que usavam concomitantemente medicações de conhecido potencial causador de efeitos hepáticos indesejáveis.

**Em casos de eventos adversos, notifique 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 superdose de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio. Caso sintomas gastrintestinais e distúrbios do balanço hidroeletrólítico se tornem evidentes, deve-se instituir tratamento sintomático, com atenção para o balanço de água/eletrólitos.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio pode ser removida da circulação por hemodiálise.

Observou-se cristalúria associada ao uso de amoxicilina, o que, em alguns casos, levou à insuficiência renal.

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

### **Informações adicionais**

A resistência a muitos antibióticos é causada por enzimas bacterianas que destroem o antibiótico antes que ele possa agir sobre o patógeno. O clavulanato existente na fórmula de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio antecipa esse mecanismo de defesa bloqueando as enzimas betalactamases e permitindo, dessa forma, a neutralização dos microrganismos sensíveis ao rápido efeito bactericida da amoxicilina em concentrações prontamente atingidas no corpo. Usado isoladamente, o clavulanato apresenta baixa atividade antibacteriana; entretanto, em associação com a amoxicilina, como em amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio, se torna um agente antibiótico de amplo espectro e de larga aplicação em hospitais e na clínica geral.

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

O pico dos níveis séricos das duas substâncias ocorre cerca de 1 hora após a administração oral. A absorção de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio torna-se ideal no início da refeição. Tanto o clavulanato quanto a amoxicilina têm baixos níveis de ligação sérica; cerca de

70% permanecem livres no soro. A duplicação da dose de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio pode aumentar os níveis séricos a valores proporcionalmente mais altos.

**DIZERES LEGAIS**

M.S. nº 1.0370.0705

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659



**Fabricado por:**

**MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA.**

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

**Registrado por:**

**LABORATÓRIO TEUTO**

**BRASILEIRO S/A.**

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

Indústria Brasileira



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

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

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 24/08/2019.**

## HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

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

20/08/2019	2018279/19-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	20/08/2019	2018279/19-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	20/08/2019	8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	-80 mg/ml + 11,4 mg/ml po sus or ct fr vd amb x 70 ml + ser dos.
28/11/2019	3290357/19-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	28/11/2019	3290357/19-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	28/11/2019	8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	-80 mg/ml + 11,4 mg/ml po sus or ct fr vd amb x 70 ml + ser dos.
02/03/2020	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	02/03/2020	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	02/03/2020	5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar	VPS	-80mg/ml + 11,4 mg/ml po sus or ct fr vd amb x 70 ml + ser dos.