

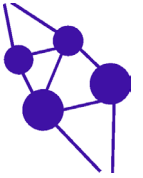
Eugia Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

amoxicilina + clavulanato de potássio

Pó para solução injetável

1g + 200mg

Bula para o profissional de saúde



amoxicilina + clavulanato de potássio

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

amoxicilina + clavulanato de potássio

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Pó para solução injetável.

Apresentado em embalagem com 10 frascos-ampola de 1,2g (1 g + 200 mg).

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 1 g + 200 mg contém:

amoxicilina sódica 1060 mg* (equivalente a 1000mg de amoxicilina)

clavulanato de potássio 238 mg** (equivalente a 200mg de ácido clavulânico)

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

I. INDICAÇÕES

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

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

Infecções do trato respiratório superior (inclusive ouvido, nariz e garganta), como amigdalite, sinusite e otite média;

Infecções do trato respiratório inferior, como bronquite aguda e crônica, pneumonia lobar e broncopneumonia;

Infecções do trato geniturinário, como cistite, uretrite, pielonefrite e infecções genitais femininas;

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

Infecções dos ossos e das articulações, como osteomielite;

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

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

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

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

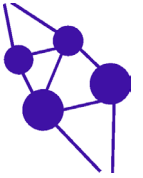
Ref.: Magin EC, et al. Efficacy of Short-Term Intravenous Antibiotic in Neonates With Urinary Tract Infection. *Pediatric Emergency Care* 2007; 23(2): 83-86.

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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



O medicamento amoxicilina + clavulanato de potássio é um antibiótico de amplo espectro que possui a propriedade de atuar contra microrganismos gram-positivos e gram-negativos, produtores ou não de betalactamases.

A amoxicilina é uma penicilina semissintética com amplo espectro de ação e deriva do núcleo básico da penicilina, o ácido 6-aminopenicilânico. O ácido clavulânico é uma substância produzida pela fermentação do *Streptomyces clavuligerus*, que tem a propriedade especial de inativar de modo irreversível as enzimas betalactamases, permitindo, dessa forma, que os microrganismos se tornem sensíveis à rápida ação bactericida da amoxicilina. Ambos os sais possuem propriedades farmacocinéticas muito equivalentes. Tanto a amoxicilina quanto o clavulanato de potássio são bem absorvidos não apenas pela via entérica como também pela parenteral. As concentrações séricas da amoxicilina alcançadas com o uso de amoxicilina + clavulanato de potássio são similares às produzidas pela administração de dosagens equivalentes e isoladas desse fármaco. A meia-vida da amoxicilina após a administração de amoxicilina + clavulanato de potássio é de 1,3 hora e a do ácido clavulânico é de 1,0 hora.

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

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

A amoxicilina, como a maioria das penicilinas, pode ser detectada no leite materno. Com relação ao ácido clavulânico, não existem dados disponíveis a esse respeito.

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

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

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

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

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

Espécies comumente sensíveis

Bactérias gram-positivas:

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

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

Bactérias gram-negativas:

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

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

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

Espécies que a resistência adquirida pode se tornar um problema

Bactérias gram-negativas:

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

Bactérias gram-positivas:

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

Organismos inerentemente resistentes

Bactérias gram-negativas:

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

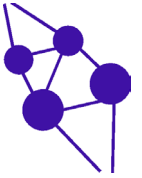
Outras: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia sp.*, *Coxiella burnetti*, *Mycoplasma sp.*

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

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

Propriedades Farmacocinéticas

Os resultados dos estudos de farmacocinética nos quais amoxicilina + clavulanato de potássio foi administrado a grupos de indivíduos saudáveis como 100/200 (1,2g) por injeção I.V. em bolus ou 2000/200 (2,2g) como infusão I.V por 30 minutos são apresentados abaixo.



a) Injeção I.V. em bolus

Dose administrada	Parâmetros farmacocinéticos médios: amoxicilina				
	Dose de amoxicilina	Pico de concentração sérica média (µ/mL)	t _{1/2} (h)	AUC (h.mg/L)	Recuperação na urina (%; 0 a 6 h)
1000 mg de amoxicilina – 200 mg de clavulanato	1 g	105,4	0,9	76,3	77,4

Dose administrada	Parâmetros farmacocinéticos médios: clavulanato				
	Dose de clavulanato	Pico de concentração sérica média (µ/mL)	t _{1/2} (h)	AUC (h.mg/L)	Recuperação na urina (%; 0 a 6 h)
1000 mg de amoxicilina – 200 mg de clavulanato	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8

b) Infusão intravenosa por 30 min

Dose administrada	Parâmetros farmacocinéticos médios:				
	Dose	Pico de concentração sérica média (µ/mL)	t _{1/2} (h)	AUC (h.mg/L)	Recuperação na urina (%; 0 a 6 h)
amoxicilina					
2000 mg de amoxicilina – 200 mg de ácido clavulânico	2 g	108,3	-	119,3	74,4
clavulanato					
2000 mg de amoxicilina – 200 mg de ácido clavulânico	200 mg	13,9	-	18,2	1,4

Absorção

Não aplicável.

Distribuição

Após a administração I.V., as concentrações terapêuticas de amoxicilina e ácido clavulânico podem ser detectadas nos tecidos e fluidos intersticiais. As concentrações terapêuticas de ambos fármacos foram encontradas na vesícula biliar, tecidos abdominais, pele, tecido adiposo e muscular. Entre os fluidos em que foram encontrados níveis terapêuticos, estão os fluidos sinoviais e peritonias, bile e pus.

Nem a amoxicilina ou o ácido clavulânico são altamente ligáveis a proteínas. Estudos mostram que aproximadamente de 13% a 20% do conteúdo do fármaco plasmático total de cada componente é ligado a proteínas.

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

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

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

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

No entanto, não há evidências de danos a fertilidade ou ao feto.

Eliminação

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

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

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

Metabolismo

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

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

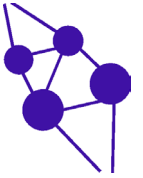
4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

Categoria B de risco na gravidez.

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



5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

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

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

Para os pacientes com insuficiência renal, deve-se ajustar a dose de amoxicilina + clavulanato de potássio conforme se recomenda no item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gravidez e lactação

Gravidez

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

Lactação

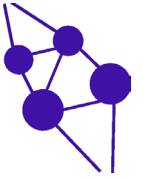
O medicamento amoxicilina + clavulanato de potássio pode ser administrado durante o período de lactação. Com exceção do risco de sensibilização, associado à excreção de pequenas quantidades da droga no leite materno, não existem efeitos nocivos para a criança.

Categoria B de risco na gravidez.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

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



6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

Em pacientes que recebem 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 conservação

O medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (15°C e 30°C) e protegido da luz e umidade.

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

Para informações sobre a estabilidade de amoxicilina + clavulanato de potássio após a reconstituição, ver em item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Estabilidade e Compatibilidade.

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

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

Aspecto físico/características organolépticas:

O medicamento amoxicilina + clavulanato de potássio pó para solução injetável apresenta-se em frasco-ampola na forma de pó. As soluções reconstituídas são normalmente incolores ou de cor esbranquiçada a amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administração

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

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

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

Injeção intravenosa

A estabilidade da solução de amoxicilina + clavulanato de potássio depende da concentração; assim, amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser usada imediatamente após a reconstituição e administrada por injeção intravenosa lenta pelo período de 3 a 4 minutos. O medicamento amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser usado no período de 20 minutos após a reconstituição. Não congele. A solução pode ser injetada diretamente na veia ou através de equipo.

Infusão intravenosa

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

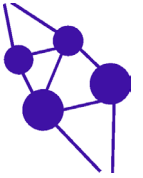
O medicamento amoxicilina + clavulanato de potássio não deve ser misturado a derivados do sangue, a outros fluidos proteináceos, tais como proteínas hidrolisadas, nem a emulsões de lipídeo intravenosas.

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

O tratamento pode ter início por via parenteral e continuar com uma preparação oral. O tratamento não deve ser prolongado além de 14 dias sem revisão.

Estabilidade e compatibilidade

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



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

As soluções reconstituídas não devem ser congeladas.

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

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

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

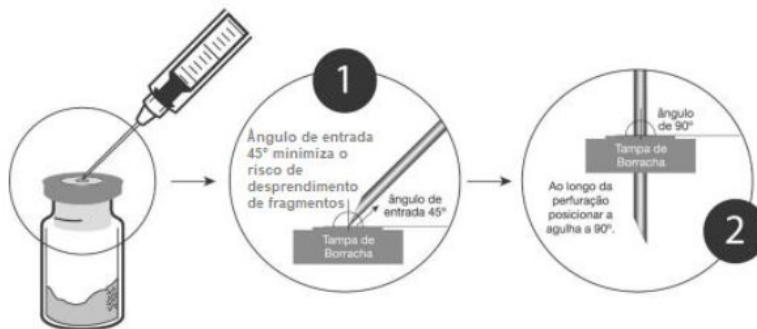
As condições informadas para o armazenamento das soluções reconstituídas e diluídas garantem somente os aspectos físico-químicos das preparações.

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

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

Orientações quanto à perfuração da tampa butílica

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



- Se houver necessidade de mais perfurações, estas também devem ocorrer no círculo central, mas não no mesmo local perfurado anteriormente;
- É recomendado não perfurar mais de 4 vezes a área demarcada (círculo central).

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

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

Posologia para tratamento de infecção

Adultos e crianças acima de 12 anos

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

Crianças de 3 meses a 12 anos

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

Crianças de 0 a 3 meses

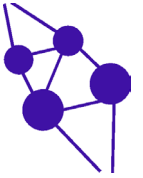
A dose é de 30 mg/kg* a cada 12 horas para crianças prematuras ou recém-nascidas durante o período perinatal, aumentando para intervalos de 8 em 8 horas posteriormente.

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

Posologia para profilaxia cirúrgica

. Adultos

A profilaxia cirúrgica com amoxicilina + clavulanato de potássio deve ter como objetivo proteger o paciente durante o período de risco de infecções. Dessa forma, para adultos, procedimentos que durem menos de 1 hora podem ser cobertos por 1,2 g (1 g + 200



mg) de amoxicilina + clavulanato de potássio administrada na indução da anestesia. Cirurgias mais longas requerem doses subsequentes de 1,2 g (1 g + 200 mg) de amoxicilina + clavulanato de potássio (até quatro doses em 24 horas). Essas doses são geralmente administradas em intervalos de 0, 8, 16 (e 24) horas. Pode-se continuar com tal esquema posológico durante vários dias se o procedimento aumentar significativamente o risco de infecções.

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

Posologia para insuficiência renal

Adultos

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

Crianças

Reduções similares de dose podem ser feitas para crianças.

Posologia para insuficiência hepática

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

- candidíase mucocutânea, diarreia

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)

- tontura, dor de cabeça
- náusea, vômito, indigestão
- aumento moderado de AST e/ou ALT (em pacientes tratados com antibióticos betalactâmicos, mas o significado desse achado ainda é desconhecido)
- rash, prurido, urticária

Reações raras (>1/10.000 e <1.000)

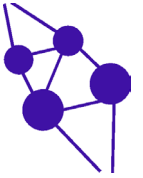
- leucopenia reversível (inclusive neutropenia) e trombocitopenia
- tromboflebite no sítio de administração
- eritema multiforme

Reações muito raras (<1/10.000)

- agranulocitose reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina;
- edema angioneurótico, anafilaxia, síndrome semelhante à doença do soro e vasculite de hipersensibilidade;
- convulsões (que podem ocorrer em pacientes com disfunção renal ou naqueles que recebem altas doses);
- agitação, ansiedade, insônia e confusão mental (reações raramente relatadas);
- colites associadas a antibióticos, inclusive colite pseudomembranosa e hemorrágica (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), menos prováveis após administração parenteral;
- hepatite e icterícia colestática (eventos notados com outros penicilânicos e cefalosporínicos); os eventos hepáticos reportados ocorreram predominantemente em homens e idosos e podem estar associados a tratamento prolongado. Em geral, os sinais e sintomas (normalmente reversíveis) ocorrem durante ou logo depois do tratamento, mas em alguns casos podem não ser aparentes até várias semanas após o término do tratamento. As reações hepáticas podem ser graves, mas os relatos de morte são extremamente raros. Os óbitos ocorreram quase sempre em pacientes com doença subjacente grave ou que faziam uso de outros medicamentos cujo potencial de efeitos hepáticos indesejáveis era conhecido.
- síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, dermatite esfoliativa bolhosa, exantema pustuloso generalizado agudo e reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS);
- nefrite intersticial, cristalúria (ver item 10. Superdose)
- meningite asséptica.

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

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



10. SUPERDOSE

É pouco provável que ocorram problemas causados por superdose de amoxicilina + clavulanato de potássio. Caso sintomas gastrintestinais e distúrbios do balanço hidreletrolítico se tornem evidentes, deve-se instituir tratamento sintomático. Observou-se cristalúria causada pelo uso de amoxicilina, que em alguns casos levou à falência renal (ver o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

O medicamento amoxicilina + clavulanato de potássio pode ser removido da circulação por hemodiálise. Houve relatos de casos em que a amoxicilina precipitou em cateteres vesicais após administração intravenosa de altas doses. Nessas condições, a drenagem pelo cateter vesical deve ser checada regularmente.

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

Informações adicionais

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

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

A farmacocinética dos dois componentes (amoxicilina + clavulanato de potássio) é quase equivalente. Tanto o clavulanato quanto a amoxicilina têm baixos níveis de ligação sérica; cerca de 70% permanecem livres no soro.

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

III) DIZERES LEGAIS

M.S. - 1.7420.0009

Farmacêutica Responsável: Rosane Barreto Neto Carvalho - CRF-GO nº 21.122

Fabricado por:

Aurobindo Pharma Limited
Bachupally, Telangana – Índia

Importado e Registrado por:

Eugia Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.
Via Principal 06-E, Qd. 09, Mód. 12-15, Bloco A – DAIA
Anápolis-Goiás
CNPJ: 44.639.493/0001-80



USO RESTRITO A HOSPITAIS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 15/04/2021.

Histórico de Alterações da Bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
06/09/2023	N/A	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/05/2023	0446910236	GENÉRICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	05/06/2023	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA. III) Dizeres legais	VP/VPS	(1000 + 200) MG PO SOL INJ IV CT 10 FA VD TRANS

- VPS – Via para o profissional de saúde;
- VP – Via para o paciente