

deve ser descontinuado se um destes distúrbios ocorrer. Em comum com outros antibióticos betalactâmicos, angioedema e anafilaxia foram relatados. Nefrite intersticial pode ocorrer raramente.

Efeitos hematológicos

Assim como com outros β-lactâmicos, leucopenia transitória, trombocitopenia e anemia hemolítica foram raramente relatadas. Prolongamento do tempo de sangramento e tempo de protrombina também foram raramente relatados.

Efeitos sobre o SNC

Efeitos sobre o SNC foram observados muito raramente. Tais efeitos incluem hiperatividade reversível, vertigem, cefaleia e convulsões. Convulsões podem ocorrer com a função renal comprometida ou naqueles pacientes recebendo altas dosagens.

Outras

A descoloração superficial dos dentes foi raramente relatada em crianças. Como a descoloração pode geralmente ser removida com a escovação, uma boa higiene oral pode ajudar a prevenir a descoloração dos dentes.

Posologia:

Posologia para o tratamento de infecções:

Adultos e crianças acima de 12 anos.

Infecções graves: um comprimido 2 vezes ao dia.

Insuficiência renal

Para pacientes com TFG > 30 ml/min, nenhum ajuste na dosagem é necessário. Para pacientes com TFG < 30 ml/min, amoxicilina + clavulanato de potássio não é recomendado.

Insuficiência hepática

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

Método de administração

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

Para minimizar uma potencial intolerância gastrointestinal, administre no início da refeição. A absorção de amoxicilina + clavulanato de potássio é otimizada quando administrado no início da refeição. A duração do tratamento deve ser apropriada para a indicação e não deve exceder 14 dias sem revisão. O tratamento pode ser iniciado por via parenteral e continuado com uma preparação oral.

Superdosagem:

É pouco provável que, em caso de superdosagem de amoxicilina + clavulanato de potássio, ocorram problemas. Se ocorrerem, sintomas gastrointestinais e distúrbios no balanço hidroeletrólito, podem ser evidentes. Eles podem ser tratados sintomaticamente, com atenção para o balanço de água / eletrólitos. A amoxicilina + clavulanato de potássio pode ser removida da circulação por hemodiálise.

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 + clavulanato de potássio antecipa este mecanismo de defesa, bloqueando as enzimas β-lactamase e neutralizando, desta forma, os micro-organismos sensíveis ao rápido efeito bactericida da amoxicilina em concentrações prontamente atingidas no corpo.

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

A farmacocinética dos dois componentes de amoxicilina + clavulanato de potássio é quase equivalente. O pico dos níveis séricos das duas substâncias ocorre cerca de 1 hora após a administração oral. A absorção de amoxicilina + clavulanato de potássio é otimizada no início da refeição. Tanto o clavulanato quanto a amoxicilina têm baixos níveis de ligação sérica: cerca de 70% permanecem livres no soro. Duplicando-se a dose de amoxicilina + clavulanato de potássio, aproximadamente duplicam-se os níveis séricos alcançados.

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

Farm. Resp.: Dr. Alexandre Leandro Seixas
CRF-SP nº 41.501
Reg. MS. nº 1.6773.0075

Registrado por:
LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.
Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08
Bairro Chácara Assay
CEP 13186-901 - Hortolândia/SP
CNPJ: 05.944.984/0001-26
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: EMS S/A.
S.B. do Campo/SP

Número do lote, fabricação e validade: vide cartucho



Cód. Material: 088846

Dimensões:200 x 162 mm F/V

Material:Papel sulfite 56 g/m2

Cor:Pantone 2757 C

Nº da Arte:BU-1718

Cód. LAETUS: ..107

Arquivo:.....amox+clav875+125.QXP

Programa:QuarkXpress 8 (MAC)

Prova nº:04 FINAL 05/01/11

Designer:Ana Paula **Legrand**

amoxicilina + clavulanato de potássio

Forma farmacêutica e apresentações

Comprimidos Revestidos.

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

Legrand

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

USO ORAL

Composição:

Cada comprimido revestido contém:

amoxicilina tri-hidratada* 1004,40 mg

clavulanato de potássio** 148,908 mg

excipiente*** q.s.p. 1 com.rev.

*equivalente a 875 mg de amoxicilina

**equivalente a 125 mg de ácido clavulânico

***(povidona, amido glicolato de sódio, hipromelose + macrogol, etilcelulose, talco, estearato de magnésio, dióxido de titânio, celulose microcristalina, dióxido de silício, cloreto de metileno, álcool etílico, água purificada).

INFORMAÇÃO AO PACIENTE:

Ação esperada do medicamento: a amoxicilina + clavulanato de potássio age em infecções bacterianas comuns, onde o tratamento com antibióticos é indicado.

Cuidados de armazenamento: manter à temperatura ambiente (15°C a 30 °C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Prazo de validade: as datas de fabricação e validade estão gravadas na embalagem externa do produto.

NÃO USE MEDICAMENTOS COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.

Gravidez e lactação: caso ocorra gravidez durante ou logo após o tratamento com amoxicilina + clavulanato de potássio, suspenda a medicação e comunique imediatamente ao seu médico.

Cuidados de administração: siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: informe ao médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como diarreia, indigestão, náusea, vômito, prurido vaginal e urticária.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: informe ao seu médico se estiver fazendo uso de outros medicamentos.

Contraindicações e precauções: o uso de amoxicilina + clavulanato de potássio é contraindicado para pacientes com história de hipersensibilidade à penicilina.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS:

Propriedades farmacodinâmicas

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

Microbiologia

A amoxicilina é um antibiótico semi-sintético de amplo espectro de ação antibacteriana contra muitos micro-organismos gram-positivos e gram-negativos. A amoxicilina é, no entanto, suscetível à degradação por betalactamases e, portanto, o espectro de ação da amoxicilina sozinha não inclui os micro-organismos que produzem estas enzimas.

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

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

Gram-positivos

Aeróbios: *Enterococcus faecalis**, *Enterococcus faecium**, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus**, *Staphylococcus coagulase negativos** (incluindo *Staphylococcus epidermidis**), espécies de *Corynebacterium*, *Bacillus anthracis**, *Listeria monocytogenes*.

Anaeróbios: Espécies de *Clostridium*, espécies de *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*.

Gram-negativos

Aeróbios: *Haemophilus influenzae**, *Moraxella catarrhalis**, *Escherichia coli**, *Proteus mirabilis**, *Proteus vulgaris**, espécies de *Klebsiella**, espécies de *Salmonella**, espécies de *Shigella**, *Bordetella pertussis*, espécies de *Brucella*, *Neisseria gonorrhoeae**, *Neisseria meningitidis**, *Vibrio cholerae*, *Pasteurella multocida*.

Anaeróbios: Espécies de Bacteroides*, incluindo *B. fragilis*.

*Algumas cepas dessas espécies de bactérias produzem betalactamases, tornando-as resistentes à amoxicilina sozinha.

Propriedades farmacocinéticas

BU-1718 LAETUS 107

088846

MARKETING _____ / /
REGISTRO _____ / /
DES. EMBALAGEM _____ / /
GALÊNICO _____ / /

Absorção

Os dois componentes de amoxicilina + clavulanato de potássio, amoxicilina e ácido clavulânico, são inteiramente decompostos em solução aquosa com pH fisiológico. Ambos os componentes são rapidamente e bem absorvidos pela via de administração oral. A absorção de amoxicilina + clavulanato de potássio é otimizada quando administrado no início da refeição.

Farmacocinética

Estudos farmacocinéticos foram realizados em crianças, incluindo um estudo que comparou amoxicilina + clavulanato de potássio 3 vezes ao dia e 2 vezes ao dia. Todos estes dados indicam que a farmacocinética de eliminação observada em adultos também se aplica a crianças com função renal madura.

Os valores médios de AUC para amoxicilina são essencialmente os mesmos após administração duas vezes ao dia do comprimido de 875 mg, ou administração três vezes ao dia do comprimido de 500 mg, em adultos. Nenhuma diferença entre os esquemas posológicos de 875 mg (2 vezes ao dia) e 500 mg (3 vezes ao dia) é observada quando se compara T_{1/2} ou C_{max} de amoxicilina após normalização para as diferentes doses de amoxicilina administradas. De forma similar, nenhuma diferença é observada para os valores de T_{1/2}, C_{max} ou AUC de clavulanato após normalização apropriada da dose.

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

Os valores médios de C_{max}, T_{max}, T_{1/2} e AUC para amoxicilina e ácido clavulânico são apresentados abaixo, para uma dose de 875/125 mg de amoxicilina/ácido clavulânico administrada no início da refeição.

Administração do fármaco amoxicilina + clavulanato de potássio	Parâmetros farmacocinéticos médios				
	Dose (mg)	C _{max} (mg/l)	T _{max} * (horas)	AUC (mg.h/l)	T _{1/2} (horas)
amoxicilina	875 mg	12,4	1,5	29,9	1,36
ácido clavulânico	125 mg	3,3	1,3	6,88	0,92

* Valores médios

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

Distribuição

Após administração intravenosa, as concentrações terapêuticas de amoxicilina e ácido clavulânico podem ser detectadas nos tecidos e fluido intersticial. As concentrações terapêuticas das duas drogas foram encontradas na vesícula biliar, tecido abdominal, pele, gordura e tecidos musculares; fluidos considerados como tendo níveis terapêuticos incluem fluidos sinovial e peritoneal, bile e pus.

Nem amoxicilina nem ácido clavulânico possuem alta ligação a proteínas; estudos demonstram que cerca de 25% de ácido clavulânico e 18% de amoxicilina do teor total de droga no plasma são ligados a proteínas. Pelos estudos em animais, não há evidências sugerindo que qualquer dos componentes se acumule em qualquer órgão.

A amoxicilina, como a maioria das penicilinas, pode ser detectada no leite materno. Não há dados disponíveis sobre a passagem do ácido clavulânico pelo leite materno.

Estudos de reprodução em animais demonstraram que amoxicilina e o ácido clavulânico penetram na barreira placentária. No entanto, nenhuma evidência de comprometimento da fertilidade ou dano ao feto foram detectados.

Eliminação

Assim como com outras penicilinas, a principal via de eliminação da amoxicilina é através do rim, enquanto que para o clavulanato, a eliminação é por mecanismos não-renal e renal. Aproximadamente 60%-70% de amoxicilina e aproximadamente 40%-65% de ácido clavulânico são excretados de forma inalterada pela urina, durante as primeiras 6 horas após a administração de uma dose única de um comprimido.

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

Indicações:

A amoxicilina + clavulanato de potássio é um agente antibiótico com um espectro de ação notavelmente amplo contra os patógenos bacterianos, de ocorrência comum na clínica geral e em hospitais. A ação inibitória da β-lactamase do clavulanato estende o espectro da amoxicilina, abrangendo uma variedade maior de micro-organismos, incluindo muitos resistentes a outros antibióticos β-lactâmicos.

A amoxicilina + clavulanato de potássio para administração oral, duas vezes ao dia, é indicado no tratamento de curta duração de infecções bacterianas nos seguintes casos, quando suspeita-se que a causa sejam cepas produtoras de betalactamase resistentes à amoxicilina. Em outras situações, a amoxicilina sozinha deve ser considerada.

- **Infecções do trato respiratório superior (incluindo ouvido, nariz e garganta):** em particular, sinusite, otite média, tonsilite recorrente. Estas 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 considerada grave), broncopneumonia. Estas infecções são frequentemente causadas por Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* e Moraxella catarrhalis*.

- **Infecções do trato urinário:** em particular, cistite (especialmente quando recorrente ou complicada - excluindo-se prostatite). Estas infecções são frequentemente causadas por Enterobacteriaceae* (principalmente Escherichia coli*), Staphylococcus saprophyticus, espécies de Enterococcus*.

- **Infecções da pele e tecidos moles:** em particular, celulite, mordidas de animais e abscesso dentário grave com celulite disseminada. Estas

infecções são frequentemente causadas por Staphylococcus aureus*, Streptococcus pyogenes e espécies de Bacteroides*.

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

Infecções mistas, causadas por microrganismos suscetíveis à amoxicilina juntamente com microrganismos produtores de betalactamase suscetíveis à amoxicilina + clavulanato de potássio, podem ser tratadas com o produto. Estas infecções não devem necessitar da adição de outro antibiótico resistente às betalactamases.

Contraindicações:

A amoxicilina + clavulanato de potássio é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à penicilina e com histórico prévio de icterícia/distúrbio hepática associadas ao amoxicilina + clavulanato de potássio ou à penicilina.

Deve ser dada atenção à possível sensibilidade cruzada com outros antibióticos betalactâmicos, ex.: cefalosporinas.

Advertências e precauções:

Alterações nos testes de função hepática foram observadas em alguns pacientes recebendo amoxicilina + clavulanato de potássio. A significância clínica destas alterações é incerta, mas amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser usado com cautela em pacientes com evidências de disfunção hepática.

Icterícia colestática, que pode ser grave mas geralmente é reversível, foi raramente relatada. Os sinais e sintomas podem não ser aparentes por várias semanas após o tratamento ter sido descontinuado.

Em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave, amoxicilina + clavulanato de potássio não é recomendado.

Reações de hipersensibilidade (anafilatoxides) sérias e ocasionalmente fatais foram relatadas em pacientes recebendo tratamento com penicilina. Estas reações são mais prováveis de ocorrer em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina.

Rashes eritematosos foram associados à febre glandular em pacientes recebendo amoxicilina.

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

Gravidez e lactação

Uso na gravidez

Estudos de reprodução em animais (camundongos e ratos), com amoxicilina + clavulanato de potássio administrado por via oral e parenteral, não demonstraram quaisquer efeitos teratogênicos. A experiência é limitada sobre o uso de amoxicilina + clavulanato de potássio na gravidez humana. Assim como com todos os medicamentos, o uso de amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser evitado na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que seja considerado essencial pelo médico.

Uso na lactação

A amoxicilina + clavulanato de potássio pode ser administrado durante o período de lactação. Com exceção do risco de sensibilidade associada à excreção de pequenas quantidades pelo leite materno, não há efeitos nocivos conhecidos para o bebê lactente.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas

Os efeitos adversos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas não foram observados.

Interações medicamentosas:

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

Prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina foram relatados em alguns pacientes que estavam recebendo amoxicilina + clavulanato de potássio. A amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser usado com cautela em pacientes sob tratamento com anticoagulantes. Tal como ocorre com outros antibióticos de amplo espectro, amoxicilina + clavulanato de potássio pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais e as pacientes devem ser adequadamente advertidas.

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

Reações adversas:

Os efeitos colaterais são incomuns e principalmente de natureza leve e transitória.

Reações gastrointestinais

Diarreia, indigestão, náusea, vômito e candidíase mucocutânea foram relatados. Colite associada a antibióticos (incluindo colite pseudomembranosa e colite hemorrágica) foi raramente relatada. Náusea, embora rara, é mais frequentemente associada a altas doses orais. se efeitos colaterais gastrointestinais ocorrerem com o tratamento oral, eles podem ser reduzidos pela ingestão de amoxicilina + clavulanato de potássio no início das refeições.

Efeitos geniturinários

Prurido vaginal, ulceração e secreção podem ocorrer.

Efeitos hepáticos

Aumentos moderados e assintomáticos em tgo e/ou tga e fosfatases alcalinas foram ocasionalmente relatados. A hepatite e icterícia colestática foram raramente relatadas. Estas reações hepáticas foram relatadas com mais frequência com amoxicilina + clavulanato de potássio do que com outras penicilinas.

Após administração de amoxicilina + clavulanato de potássio, reações hepáticas foram relatadas com mais frequência em homens e em pacientes idosos, particularmente naqueles acima de 65 anos, o risco aumenta quando a duração do tratamento é superior a 14 dias. Estas reações foram raramente relatadas em crianças, os sinais e sintomas geralmente ocorrem durante ou logo após o tratamento, mas, em alguns casos, pode não ocorrer até várias semanas após o término do tratamento. As reações hepáticas são geralmente reversíveis, mas podem ser graves e, muito raramente, mortes foram relatadas.

Reações de hipersensibilidade

Rashes eritematosos e urticária algumas vezes ocorrem, raramente eritema multiforme, síndrome de stevens-johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite exfoliativa bolhosa, síndrome semelhante à doença do soro e vasculite de hipersensibilidade foram relatados. O tratamento

MARKETING _____ / /

REGISTRO _____ / /

DES.EMBALAGEM _____ / /

GALÊNICO _____ / /

088846