amoxicilina + clavulanato de potássio

EMS S/A

Comprimido revestido

500 mg + 125 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
amoxicilina + clavulanato de potássio
"Medicamento Genérico, Lei n°. 9.787, de 1999"

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 500 mg + 125 mg. Embalagem contendo 12, 18, 21, 30* ou 42* unidades.
*Embalagem fracionável

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 500 mg + 125 mg contém:
amoxicilina tri-hidratada*.....573,950 mg
clavulanato de potássio***.....148,907 mg
excipiente*** q.s.p*.....1 com rev
*equivalente a 500 mg de amoxicilina.
**equivalente a 125 mg de ácido clavulânico.
***amido, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de silício, etilcelulose, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
A amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser utilizada de acordo com as diretrizes locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.
A amoxicilina + clavulanato de potássio é indicada para tratamento das infecções bacterianas causadas por germes sensíveis aos componentes da fórmula.
A amoxicilina + clavulanato de potássio, bactericida que atua contra ampla gama de microrganismos, é efetivo nas seguintes condições:
- **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 e pielonefrites;
- **infecções de pele e tecidos moles**, como furúnculos, abscessos, celulite e ferimentos infectados;
- **infecções de ossos e articulações**, como osteomielite;
- outras infecções, como aborto séptico, sepse puerperal e sepse intra-abdominal.

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.
Embora a amoxicilina + clavulanato de potássio seja indicada apenas para os processos infecciosos referidos anteriormente, as infecções causadas por germes sensíveis à amoxicilina (ampicilina) também podem ser tratadas com amoxicilina + clavulanato de potássio, devido à presença da amoxicilina em sua fórmula. Assim, as infecções mistas causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina e por microrganismos produtores de betalactamases sensíveis à amoxicilina + clavulanato de potássio não devem exigir a adição de outro antibiótico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Dados recentes indicam que as taxas de sucesso clínico para a amoxicilina/clavulanato no tratamento da infecção do trato respiratório e otite média aguda (OMA) são mantidas 90%. A amoxicilina/clavulanato é, portanto, um tratamento de grande valia para as infecções do trato respiratório, em especial porque o médico muitas vezes não é capaz de determinar o patógeno causador subjacente, e nestes casos faz-se necessária a terapia empírica. (White AR, Kaye C, et al. Augmentin® (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2004) 53, Suppl. S1, i3–i20).
Em um estudo duplo-cego envolvendo 324 pacientes com evidência clínica de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) ou uma exacerbação aguda da bronquite crônica, que foram randomizados para receber tratamento de 10 dias com amoxicilina/clavulanato 875/125 mg duas vezes ao dia ou

amoxicilina/ácido clavulânico 500/125 mg três vezes ao dia. No final da terapia, as taxas de sucesso clínico foram de 92,4% para o regime de duas vezes por dia e 94,2% para o
de três vezes ao dia. (Balgos AA, Rodriguez-Gomez G, et al. Efficacy of twice-daily amoxycillin/clavulanate in lower respiratory tract infections. Int J Clin Pract. 1999; 53(5):325-30.)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas
Código ATC J01CR02

Mecanismo de ação
A 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 possui 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: os níveis máximos ocorrem 1 hora após a administração oral, têm baixa ligação proteica e podem ser administrados com as refeições porque permanecem estáveis na presença do ácido clorídrico do suco gástrico.
A amoxicilina + clavulanato de potássio contém como princípios ativos a amoxicilina, quimicamente D-(-)-alfa-amino- p-hidroxibenzilpenicilina, e o clavulanato de potássio, sal potássico do ácido clavulânico.
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.
A formulação da amoxicilina + ácido clavulânico protege a amoxicilina da degradação das enzimas betalactamases e estende de forma efetiva o espectro antibiótico desse fármaco por abranger muitas bactérias normalmente resistentes a esse e a outros antibióticos betalactâmicos. Assim, amoxicilina + clavulanato de potássio possui a propriedade única de antibiótico de amplo espectro e de inibidor de betalactamases.
A amoxicilina é um antibiótico com largo espectro de atividade bactericida contra muitos microrganismos gram- positivos e gram-negativos. É, todavia, suscetível à degradação por betalactamases; portanto, seu espectro de atividade não inclui os organismos que produzem essas enzimas.

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

Espécies comumente sensíveis
Bactérias gram-positivas:
- aeróbias – *Staphylococcus aureus* (sensível a meticilina)*, *Staphylococcus saprophyticus* (sensível a meticilina), *Staphylococcus* coagulase-negativo (sensível a meticilina), *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*†*, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Streptococcus agalactiae*†, Streptococcus spp.* (outros beta- hemolíticos)*†.
- anaeróbias – *Clostridium sp., Peptococcus niger, Peptostreptococcus magnus, Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus spp.*

Bactérias gram-negativas:
- aeróbias – *Bordetella pertussis, Haemophilus influenzae*, Haemophilus parainfluenzae, Helicobacter pylori, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Vibrio cholerae, Pasteurella multocida.*
- anaeróbias – *Bacteroides spp.* (inclusive *B. fragilis*), *Capnocytophaga spp., Eikenella corrodens, Fusobacterium spp. (*inclusive *F. nucleatum), Porphyromonas spp. Prevotella spp.*

Outras: *Borrelia burgdorferi, Leptospira ictterohaemorrhagiae, 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 enterolitica*
Outras: *Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia spp., Coxiella burnetti, Mycoplasma spp.*

*a eficácia clínica de amoxicilina-ácido clavulânico foi demonstrada em estudos clínicos
† microrganismos que não produzem beta-lactamase. Se um microrganismo isolado é sensível a amoxicilina, pode ser considerado sensível à amoxicilina + clavulanato de potássio.

Propriedades Farmacocinéticas Absorção
Os dois componentes, de amoxicilina-clavulanato, amoxicilina e ácido clavulânico são totalmente dissociados em solução aquosa em pH fisiológico. Ambos os componentes são rapidamente e bem absorvidos por administração via oral. Absorção de amoxicilina-clavulanato é otimizada quando tomado no início de uma refeição.
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 de 1,0 hora.
São apresentados na tabela abaixo, os resultados farmacocinéticos de dois estudos separados, em que a amoxicilina- clavulanato 250/125 (375) ou 2 x 250/125 e 500/125 (625) mg em comprimidos (em comparação com os dois ativos dados separadamente) foram administrados em jejum.

Média dos parâmetros farmacocinéticos					
Ativo	**Dose**	**Cmáx**	**Tmáx**	**AUC**	**T1/2**
Tratamento	**(mg)**	**(mg/L)**	**(h)**	**(mg.h/L)**	**(h)**
amoxicilina					
amoxicilina-clavulanato 250/125mg	250	3.7	1.1	10.9	1.0
amoxicilina-clavulanato 250/125mg x 2	500	5.8	1.5	20.9	1.3
amoxicilina-clavulanato 500/125mg	500	6.5	1.5	23.2	1.3
amoxicilina 500 mg	500	6.5	1.3	19.5	1.1
clavulanato					
amoxicilina-clavulanato 250/125 mg	125	2.2	1.2	6.2	1.2
amoxicilina-clavulanato 500/125 mg	125	2.8	1.3	7.3	0.8
ácido clavulânico 125 mg	125	3.4	0.9	7.8	0.7
amoxicilina-clavulanato 250/125 mg x 2	250	4.1	1.3	11.8	1.0

As concentrações séricas de amoxicilina obtidas com amoxicilina-clavulanato são semelhantes àquelas produzidas pela administração oral de doses equivalentes de amoxicilina isolada.

Distribuição
Estudos de reprodução em animais demonstraram que tanto a amoxicilina quanto o ácido clavulânico penetram na barreira placentária.
No entanto, não foi detectada nenhuma evidência de diminuição da fertilidade ou dano ao feto.
Nenhum dos componentes de amoxicilina + clavulanato de potássio apresenta forte ligação proteica; o percentual de ligação proteica do ácido clavulânico é de aproximadamente 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. Traços de clavulanato também podem ser detectados. Com exceção do risco de sensibilização associado a esta excreção, não são conhecidos efeitos nocivos ao lactente.

Os estudos de reprodução em animais demonstraram que tanto a amoxicilina quanto o ácido clavulânico penetram na barreira placentária.
No entanto, nenhuma evidência de diminuição da fertilidade ou dano ao feto foi detectado.
Não há evidências em estudos animais que os componentes do amoxicilina + clavulanato de potássio se acumulam em algum órgão.
A amoxicilina distribui-se rapidamente nos tecidos e fluidos do corpo, mas não no cérebro e seus fluidos.
Os resultados de experimentos que envolveram a administração do ácido clavulânico em animais sugerem que essa substância, do mesmo modo que a amoxicilina, é bem distribuída pelos tecidos corporais.

Metabolismo
A amoxicilina é parcialmente excretada na urina na forma de ácido penicilóico em quantidades equivalentes a 10- 25% da dose inicial. O ácido clavulânico é amplamente metabolizado em 2,5 – diidro-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-1H-pirrol-3 ácido carboxílico e 1-amino-4-hidroxi-butan-2-ona sendo eliminado na urina e fezes.

Eliminação
Como com outras penicilinas, a principal via de eliminação da amoxicilina é através dos rins, enquanto que para clavulanato os mecanismos de eliminação são renais e não renais.
Aproximadamente 60% a 70% de amoxicilina e 40% a 65% de ácido clavulânico são excretados sem modificações na urina durante as primeiras 6 horas após a administração de dose única de um comprimido de 500 mg ou de 10 mL de suspensão oral de 250 mg de amoxicilina + clavulanato de potássio.
O uso concomitante de probenecida retarda a excreção de amoxicilina, mas não a excreção renal de ácido clavulânico (vide "Interações Medicamentosas").

4. CONTRAINDICAÇÕES
A amoxicilina + clavulanato de potássio é contraindicada para pacientes com histórico de hipersensibilidade a betalactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas. A amoxicilina + clavulanato de potássio é também contraindicada para pacientes com histórico prévio de icterícia/disfunção hepática associada ao uso de amoxicilina + clavulanato de potássio.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Antes de iniciar o tratamento com amoxicilina + clavulanato de potássio, deve-se fazer uma pesquisa cuidadosa sobre as reações prévias de hipersensibilidade a penicilinas e cefalosporinas ou a outros alérgenos.
Houve relatos de reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações adversas anafilactoides e cutâneas) em pacientes que recebem tratamento com penicilina (ver "Contraindicações"). As reações de hipersensibilidade também podem progredir para a síndrome de Kounis, uma reação alérgica grave que pode resultar em infarto do miocárdio. Os sintomas destas reações podem incluir dor torácica que ocorre em associação com uma reação alérgica à amoxicilina-clavulanato (ver "Reações Adversas"). A síndrome de enterocolite induzida por medicamentos foi relatada principalmente em crianças recebendo amoxicilina (ver "Reações Adversas"). A síndrome de enterocolite induzida por medicamentos é uma reação alérgica cujo sintoma principal é o vômito prolongado (1-4 horas após a administração do medicamento) na ausência de sintomas alérgicos na pele ou respiratórios. Outros sintomas podem incluir dor abdominal, letargia, diarreia, hipotensão ou leucocitose com neutrofilia. Em casos graves, a síndrome de enterocolite induzida por medicamentos pode evoluir para choque. Se uma reação alérgica ocorrer, amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser descontinuado e uma terapia alternativa apropriada deve ser instituída. Reações anafiláticas graves requerem tratamento de emergência com adrenalina. Oxigênio, esteroides intravenosos (i.v) e manejo das vias aéreas, incluindo intubação, podem também ser requeridos.

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

Pacientes que apresentarem esses sinais e sintomas devem ser avaliados imediatamente, e o diagnóstico

de HLH/MAS deve ser considerado. A terapia com amoxicilina-clavulanato deve ser descontinuada, a menos que uma etiologia alternativa para HLH/MAS possa ser estabelecida.

A amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser evitada em pacientes sob suspeita de mononucleose, uma vez que a ocorrência de erupção cutânea de aspecto morbiliforme tem sido associada ao uso de amoxicilina.
O uso prolongado também pode, ocasionalmente, resultar em crescimento excessivo de microrganismos não susceptíveis.
Foi relatada colite pseudomembranosa com o uso de antibióticos, que pode ter gravidade variada entre leve e risco à vida. Portanto, é importante considerar o seu diagnóstico em pacientes que desenvolvam diarreia durante ou após o uso de antibióticos. Se ocorrer diarreia prolongada ou significativa, ou o paciente sentir cólicas abdominais, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente e a condição do paciente investigada.
Em geral, a combinação amoxicilina/clavulanato é bem tolerada e apresenta a baixa toxicidade característica dos antibióticos do grupo das penicilinas. Durante terapia prolongada, recomenda-se a avaliação periódica da função renal, hepática e hematopoiética.
Houve relatos raros de prolongamento anormal do tempo de protrombina (aumento da razão normalizada internacional, INR) em alguns pacientes que receberam tratamento com amoxicilina + clavulanato de potássio e anticoagulantes orais. Deve-se fazer o monitoramento apropriado em caso de prescrição concomitante com anticoagulantes.
Podem ser necessários ajustes de dose de anticoagulantes orais para manter o nível desejado de anticoagulação.
A amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser usado com precaução em pacientes com evidência de insuficiência hepática.
Observaram-se alterações nos testes de função hepática em alguns pacientes sob tratamento com amoxicilina + clavulanato de potássio. A significância clínica dessas alterações é incerta, mas amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser usada com cautela em pacientes que apresentam evidência de disfunção hepática. Raramente se relatou icterícia colestática, que pode ser grave, mas geralmente é reversível. Os sinais e sintomas podem não se tornar aparentes até seis semanas após a interrupção do tratamento.
Para os pacientes com insuficiência renal, deve-se ajustar a dosagem de acordo com o grau de disfunção (vide "Posologia e Modo de Usar").
Os relatos de cristalúria em pacientes com diurese reduzida foram raros e ocorreram predominantemente naqueles sob 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 (vide "Superdose").
A insuficiência renal não retarda a excreção do clavulanato de potássio nem da amoxicilina. Contudo, para os pacientes com insuficiência renal moderada ou grave, deve-se ajustar a dose de amoxicilina + clavulanato de potássio (vide "Posologia e Modo de Usar").
Embora a 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 renais, hepáticas e hematopoiéticas.
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.

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.

Gravidez e Lactação
Gravidez
Estudos sobre reprodução em animais (camundongos e ratos em doses até dez vezes da dose humana) nos quais amoxicilina + clavulanato de potássio foi administrado por via oral e parenteral não demonstraram efeitos teratogênicos. Em um único estudo, feito com mulheres que haviam tido parto prematuro com ruptura precoce da bolsa amniótica (pPROM), relatou-se que o uso profilático de amoxicilina + clavulanato de potássio pode estar associado ao aumento do risco de o neonato apresentar enterocolite necrotizante. Como ocorre com todos os medicamentos, deve-se evitar o uso de amoxicilina + clavulanato de potássio na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a não ser que o médico o considere essencial.

Lactação
A amoxicilina + clavulanato de potássio pode ser administrado durante o período de lactação. Com exceção do risco de sensibilidade associado à excreção de pequenas quantidades da droga no leite materno, não existem efeitos prejudiciais para as crianças.

Categoria B de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O uso concomitante de probenecida não é recomendável. A probenecida diminui a secreção tubular renal de amoxicilina. O uso concomitante com amoxicilina + clavulanato de potássio pode resultar em aumento e prolongamento dos níveis sanguíneos da amoxicilina, mas não do ácido clavulânico.
O uso concomitante de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reações alérgicas da pele. Não há dados sobre a administração concomitante de amoxicilina + clavulanato de potássio e alopurinol.
Tal como ocorre com outros antibióticos, amoxicilina + clavulanato de potássio pode afetar a flora intestinal levando à menor reabsorção de estrógenos e redução da eficácia de contraceptivos orais combinados.
A amoxicilina + clavulanato de potássio não deve ser administrado junto com dissulfiram.
Há, na literatura, raros casos de aumento da INR em pacientes em uso de acenocumarol ou varfarina que recebem um ciclo com amoxicilina. Se a coadministração for necessária, o tempo de protrombina e a INR devem ser cuidadosamente monitorados com adição ou remoção de amoxicilina.
Em pacientes que receberam micofenolato de mofetila, foi relatada uma redução na concentração do metabólito ativo ácido micofenólico (MPA) de cerca de 50% após o início do uso de amoxicilina + ácido clavulânico. A mudança no nível pré-dose pode não representar com precisão alterações na exposição global ao MPA.
As penicilinas podem reduzir a excreção de metotrexato causando um potencial aumento na toxicidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30ºC). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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 na cor branca, oblongo, biconvexo e monossectado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A amoxicilina + clavulanato de potássio destina-se apenas para uso oral.

Modo de usar
Para minimizar a potencial intolerância gastrintestinal, recomenda-se administrar o medicamento no início da refeição. Essa forma de administração favorece a absorção de amoxicilina + clavulanato de potássio.
O tratamento não deve ser estendido por mais de 14 dias sem revisão.

Posologia para tratamento de infecções

Tabela posológica de amoxicilina + clavulanato de potássio		
Idade	**Apresentação**	**Dosagem**
Adultos e crianças acima de 12 anos*	Comprimidos revestidos de 500mg + 125mg	1 comprimido três vezes ao dia

*A dose diária usual recomendada é de 25 mg**/kg, divididos, de 8 em 8 horas.
A posologia deve ser aumentada a critério médico, nos casos de infecções graves, usando-se até 50 mg/kg/dia, divididos, de 8 em 8 horas.
**Cada dose de 25 mg de amoxicilina + clavulanato de potássio fornece 20 mg de amoxicilina e 5 mg de ácido clavulânico.
Os comprimidos de amoxicilina + clavulanato de potássio não são recomendados para crianças menores de 12 anos.

Posologia para insuficiência renal Adultos

Insuficiência leve (clearance de creatinina > 30 mL/min)	**Insuficiência moderada (clearance de creatinina 10-30 mL/min)**	**Insuficiência grave (clearance de creatinina < 10 mL/min)**
Sem alterações de dosagem	1 comprimido de 500 mg + 125 mg de 12 em 12 horas	Os comprimidos de 500 mg + 125 mg não são recomendados

Crianças

Insuficiência leve (clearance de creatinina > 30 mL/min)	**Insuficiência moderada (clearance de creatinina 10-30 mL/min)**	**Insuficiência grave (clearance de creatinina < 10 mL/min)**
Sem alterações de dosagem	18,75 mg*/kg duas vezes ao dia (máximo de duas doses de 625mg ao dia)	18,75 mg*/kg em dose única diária (máximo de 625mg)

*Cada dose de 18,75 mg de amoxicilina + clavulanato de potássio fornece 15 mg de amoxicilina e 3,75 mg de ácido clavulânico.

Posologia para insuficiência hepática
O tratamento deve ser cauteloso; monitore a função hepática em intervalos regulares. Em casos de infecção grave, deve-se aumentar a posologia.
No caso de crianças que pesam 40 kg ou mais, deve-se aplicar a posologia para adultos.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

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).

Reações muito comuns (> 1/10):
- diarreia (em adultos).

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10):
- candidíase mucocutânea;
- náusea e vômitos (em adultos)*;
- diarreia, náusea e vômitos (em crianças)*;
- vaginite.

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100):
- vertigem;
- cefaleia;

- indigestão;
- aumento moderado de AST e/ou ALT em pacientes sob tratamento com antibióticos betalactâmicos**, mas a significância desse achado ainda é desconhecido;
- erupção cutânea, prurido e urticária (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado).

Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000):
- leucopenia reversível (incluindo neutropenia) e trombocitopenia;
- eritema multiforme (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado).

Reações muito raras (< 1/10.000):
- agranulocitose reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina;
- Síndrome de linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH)/ativação de macrófagos (MAS), anafilaxia, edema angioneurótico (vide "Advertências e Precauções"), síndrome semelhante à doença do soro e vasculite por hipersensibilidade;
- hiperatividade reversível, meningite asséptica convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com função renal prejudicada ou naqueles que recebem altas doses);
- Síndrome de Kounis (vide "Advertências e Precauções");
- colite associada a antibióticos (incluindo colite pseudomembranosa e hemorrágica),síndrome de enterocolite induzida por medicamentos (vide "Advertências e Precauções");
- língua pilosa negra;
- hepatite e icterícia colestática** (esses eventos também ocorreram com outras penicilinas ou cefalosporinas);
- síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite bolhosa esfoliativa, exantema pustuloso generalizado agudo (AGEP), reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), exantema intertriginoso e flexural simétrico relacionado ao medicamento (SDRIFE) (síndrome de baboon) e doença de IgA linear (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado);
- nefrite intersticial e cristalúria (vide "Superdose").

Outras reações adversas
- trombocitopenia e púrpura;
- ansiedade, insônia e confusão mental (relatos raros);
- glossite.

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

*A náusea está comumente associada a altas dosagens orais; se forem evidentes, as reações gastrintestinais podem ser reduzidas administrando-se a dose do produto 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.
Crianças e adultos: alguns sinais e sintomas de toxicidade hepática usualmente ocorrem durante ou logo após o tratamento, mas em alguns casos podem não se tornar aparentes até várias semanas após sua interrupção, sendo normalmente reversíveis. Os eventos hepáticos podem ser graves, e em circunstâncias extremamente raras houve relatos de mortes. Estas ocorreram quase sempre entre pacientes com grave doença subjacente ou que faziam uso de outros medicamentos com conhecido potencial para causar efeitos hepáticos indesejáveis.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas
Sintomas gastrointestinais e distúrbios do equilíbrio hidroeletrolítico podem ser evidenciados.
Foi observada cristalúria por uso de amoxicilina, em alguns casos levando à insuficiência renal (ver Advertências e Precauções).

Tratamento
Os sintomas gastrointestinais podem ser tratados sintomaticamente, com atenção ao equilíbrio hídrico/eletrolítico. A amoxicilina + clavulanato de potássio pode ser removido da circulação por hemodiálise.

Um estudo prospectivo de 51 pacientes pediátricos em um centro de controle de intoxicações sugeriu que superdosagens inferiores a 250 mg/kg de amoxicilina não estão associadas a sintomas clínicos significativos e não requerem esvaziamento gástrico.

Abuso e dependência
Dependência, vício e abuso recreativo não foram relatados para este medicamento.

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

III - DIZERES LEGAIS
Registro: 1.0235.0532

Registrado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
Indústria Brasileira

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

Ou

Produzido por: **MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
São Jerônimo/RS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA

SAC: 0800 019 19 14



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

bula-prof-024229-EMS-v5

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
23/07/2013	0597768/13-1	(10457) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimidos revestidos. Caixas com 12 e 18 comprimidos revestidos. Embalagem fracionável com 30 e 42 comprimidos.
27/08/2014	0712731/14-6	(10452) – GENÉRICO - Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimidos Revestidos. Caixas com 12 e 18 comprimidos revestidos. Embalagem fracionável com 30 e 42 comprimidos.
							6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
26/10/2016	2427462/16-3	(10452) - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO - COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA - ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	(VP/VPS)	Comprimidos Revestidos. Caixas com 12 e 18 comprimidos revestidos. Embalagem fracionável com 30 e 42 comprimidos.
13/12/2017	2282106/17-6	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimidos Revestidos. Caixas com 12 e 18 comprimidos revestidos. Embalagem fracionável com 30 e 42 comprimidos.
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	

13/12/2018	2282106/17-6	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VPS	Comprimidos Revestidos. Caixas com 12 e 18 comprimidos revestidos. Embalagem fracionável com 30 e 42 comprimidos.
21/12/2018	1204003/18-7	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO -INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - DIZERES LEGAIS	VP	Comprimidos Revestidos. Caixas com 12 e 18 comprimidos revestidos. Embalagem fracionável com 30 e 42 comprimidos.
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS - Dizeres Legais	VPS	

22/11/2019	3226481/19-0	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos Revestidos. Caixas com 12 e 18 comprimidos revestidos. Embalagem fracionável com 30 e 42 comprimidos.
15/04/2021	1444615/21-4	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS III) DIZERES LEGAIS 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III) DIZERES LEGAIS	VPS VP	Comprimidos revestidos de 500 mg + 125 mg. Embalagem contendo 12, 18, 30* e 42* unidades. Embalagem fracionável.
17/05/2022	2734675/22-6	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 500 mg + 125 mg. Embalagem contendo 12, 18, 21,30* ou 42* unidades. *Embalagem fracionável
03/06/2022	4250946/22-3	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VPS VP	Comprimido revestido de 500 mg + 125 mg. Embalagem contendo 12, 18, 21,30* ou 42* unidades. *Embalagem fracionável

31/07/2023	0796103/23-2	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VP / VPS	Comprimido revestido de 500 mg + 125 mg. Embalagem contendo 12, 18, 21,30* ou 42* unidades. *Embalagem fracionável
26/02/2024	0225770/24-5	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR 4.CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9.REAÇÕES ADVERSAS 10.SUPERDOSE	VP / VPS	Comprimido revestido de 500 mg + 125 mg. Embalagem contendo 12, 18, 21,30* ou 42* unidades. *Embalagem fracionável
19/08/2025	1117402/25-8	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III - DIZERES LEGAIS	VP	Comprimido revestido de 500 mg + 125 mg. Embalagem contendo 12, 18, 21,30* ou 42* unidades. *Embalagem fracionável
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS III - DIZERES LEGAIS	VPS	
12/02/2026	0145247/26-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2026	0070112/26-6	11022 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de fabricação demedicamento de	N/A	DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Comprimido revestido de 500 mg + 125 mg. Embalagem contendo 12, 18, 21,30* ou 42* unidades. *Embalagem fracionável

					liberação convencional				
-	-	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	Comprimido revestido de 500 mg + 125 mg. Embalagem contendo 12, 18, 21,30* ou 42* unidades. *Embalagem fracionável

amoxicilina + clavulanato de potássio

EMS S/A

Comprimido revestido

875 mg + 125 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
amoxicilina + clavulanato de potássio
"Medicamento Genérico, Lei n°. 9.787, de 1999"

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 875 mg + 125 mg. Embalagem contendo 10, 12, 14, 20, 30, 42* ou 60 unidades.
*Embalagem fracionável

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 875 mg + 125 mg contém:
amoxicilina tri-hidratada*.....1004,400 mg
clavulanato de potassio**.....148,908 mg
excipiente*** q.s.p.....1 com rev
*equivalente a 875 mg de amoxicilina.
**equivalente a 125 mg de ácido clavulânico.
*** dióxido de silício, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, etilcelulose, dióxido de titânio, povidona, amidoglicolato de sódio e talco.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
A amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser utilizada de acordo com as diretrizes locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.
A amoxicilina + clavulanato de potássio é um agente antibiótico com espectro de ação notavelmente amplo contra os patógenos bacterianos de ocorrência comum na clínica geral e em hospitais. A ação inibitória da betalactamase do clavulanato estende o espectro da amoxicilina, abrangendo uma variedade maior de microrganismos, entre eles muitos dos que são resistentes a outros antibióticos betalactâmicos.
A amoxicilina + clavulanato de potássio para administração oral, duas vezes ao dia, é indicada para tratamento de curta duração de infecções bacterianas nos casos relacionados abaixo, quando se suspeita que a causa sejam cepas produtoras de betalactamase resistentes à amoxicilina (em outras situações, deve-se considerar o uso isolado da amoxicilina):
- infecções do trato respiratório superior (inclusive ouvido, nariz e garganta), em particular sinusite, otite média e tonsilite recorrente; essas infecções são frequentemente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae**, *Moraxella catarrhalis** e *Streptococcus pyogenes;*
- infecções do trato respiratório inferior, em particular exacerbações agudas de bronquite crônica (especialmente se for grave), e broncopneumonia; essas infecções são frequentemente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae** e *Moraxella catarrhalis*;*
- infecções do trato urinário, em particular cistite (especialmente se for recorrente ou complicada, excluindo-se prostatite); essas infecções são frequentemente causadas por *Enterobacteriaceae** (sobretudo *Escherichia coli**), *Staphylococcus saprophyticus* e espécies de *Enterococcus**;
- infecções de pele e tecidos moles, em particular celulite, mordidas de animais e abscesso dentário grave com celulite disseminada; essas infecções são frequentemente causadas por *Staphylococcus aureus**, *Streptococcus pyogenes* e espécies de *Bacteroides**.

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

A sensibilidade à amoxicilina + clavulanato de potássio irá variar com a região e com o tempo. Sempre que disponíveis, dados de sensibilidade locais devem ser consultados. Sempre que necessário amostragem microbiológica e testes de sensibilidade devem ser realizados.
As infecções mistas, causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina e por microrganismos produtores de betalactamase sensíveis a amoxicilina + clavulanato de potássio, podem ser tratadas com este produto. Essas infecções não devem necessitar da adição de outro antibiótico resistente às betalactamases.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Estudos clínicos avaliaram pacientes adultos com diagnóstico de infecção do trato respiratório superior (inclusive sinusite e amigdalite recorrente) ou inferior, assim como infecção da pele e do tecido subcutâneo, e compararam a eficácia clínica e bacteriológica de amoxicilina + clavulanato de potássio 875 mg + 125 mg e amoxicilina + clavulanato de potássio 500 mg + 125 mg administrada três vezes ao dia. Não se observou nenhuma diferença significativa nas taxas de sucesso clínico e bacteriológico entre os grupos testados, em todas as indicações avaliadas. Notou-se uma pequena redução da incidência de diarreia, como evento adverso, no grupo que recebeu amoxicilina + clavulanato de potássio 875 mg + 125 mg em comparação ao que recebeu amoxicilina + clavulanato de potássio 500 mg + 125 mg três vezes ao dia.
A amoxicilina + clavulanato de potássio 875 mg + 125 mg foi comparada a amoxicilina e clavulanato de potássio 500 mg + 125 mg três vezes ao dia para pacientes pediátricos com diagnóstico de otite média aguda, amigdalite recorrente e infecção do trato respiratório inferior. Os resultados clínicos observados foram equivalentes entre os grupos testados. Observou-se melhor tolerabilidade a amoxicilina + clavulanato de potássio 875 mg + 125 mg em comparação a amoxicilina + clavulanato de potássio

500 mg + 125 mg administrado três vezes ao dia, especialmente com relação à incidência de diarreia (26,7% dos pacientes do grupo de amoxicilina + clavulanato de potássio 875 mg + 125 mg versus 9,6% dos que receberam amoxicilina + clavulanato de potássio 500 mg + 125 mg três vezes ao dia; $p < 0,0001$).
BAX, R. Development of a twice daily dosing regimen of amoxicillin/clavulanate. Int J Antimicrob Agents. 30 Suppl 2: S118-21, 2007.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas
Código ATC J01CR02

Mecanismo de ação
A amoxicilina + clavulanato de potássio contém como princípios ativos a amoxicilina, quimicamente a D-(-)-alfa-amino-p-hidroxibenzilpenicilina, e o clavulanato de potássio, sal potássico do ácido clavulânico.
A amoxicilina é um antibiótico semissintético com amplo espectro de ação antibacteriana contra muitos microrganismos gram-positivos e gram-negativos. É, no entanto, sensível à degradação por betalactamases. Portanto, o espectro de ação da amoxicilina isolada não inclui os microrganismos que produzem essas enzimas.
O ácido clavulânico é um betalactâmico, estruturalmente relacionado às penicilinas, que possui a capacidade de inativar grande variedade de enzimas betalactamases, comumente produzidas por microrganismos resistentes às penicilinas e às cefalosporinas. Tem, em particular, boa atividade contra o plasmídeo mediador das betalactamases, clinicamente importante e frequentemente responsável pela transferência de resistência à droga. É, em geral, menos eficaz contra betalactamases do tipo 1 mediadas por cromossomos.
A presença do ácido clavulânico em amoxicilina + clavulanato de potássio protege a amoxicilina da degradação pelas enzimas betalactamases e estende de forma efetiva o espectro antibacteriano da amoxicilina por incluir muitas bactérias normalmente resistentes a ela e a outras penicilinas e cefalosporinas. Assim, amoxicilina + clavulanato de potássio possui as propriedades características de antibiótico de amplo espectro e de inibidor de betalactamase. A amoxicilina+ clavulanato de potássio é bactericida com relação a ampla variedade de microrganismos.

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

Espécies comumente sensíveis
Bactérias gram-positivas:
- **aeróbias –** *Staphylococcus aureus* (sensível a meticilina)*, *Staphylococcus saprophyticus* (sensível a meticilina)*, Staphylococcus* coagulase-negativo (sensível a meticilina*) Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*†*, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Streptococcus agalactiae*†, Streptococcus spp.* (outros beta-hemolíticos)*†.
- **anaeróbias –** *Clostridium sp., Peptococcus niger, Peptostreptococcus magnus, Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus spp.*

Bactérias gram-negativas:
- **aeróbias –** *Bordetella pertussis, Haemophilus influenzae*, Haemophilus parainfluenzae, Helicobacter pylori, Moraxella catarrhalis*, Neisseria gonorrhoeae, Vibrio cholerae, Pasteurella multocida.*
- **anaeróbias –** *Bacteroides spp.* (inclusive *B. fragilis*), *Capnocytophaga spp.,Eikenella corrodens, Fusobacterium spp. (*inclusive *F. Nucleatum), Porphyromonas spp. Prevotella spp.*

Outras: *Borrelia burgdorferi, Leptospira ictterohaemorrhagiae, 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 enterolitica.*

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 betalactamases. Se um microrganismo isolado é sensível a amoxicilina, pode ser considerado sensível a amoxicilina + clavulanato de potássio.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

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

Os valores médios de AUC da amoxicilina são essencialmente os mesmos após a administração de duas doses diárias do comprimido de 875 mg ou a administração de três doses diárias do comprimido de 500 mg para adultos. Não se observa nenhuma diferença entre os esquemas posológicos de 875 mg (duas vezes ao dia) e de 500 mg (três vezes ao dia) quando se compara o T1/2 ou a $C_{máx}$ da amoxicilina após normalização nas diferentes doses administradas. De forma similar, não se observa nenhuma diferença nos valores de T1/2, $C_{máx}$ ou AUC do clavulanato após normalização apropriada da dose.

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

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

Os valores médios de $C_{máx}$, $T_{máx}$, T1/2 e AUC da amoxicilina e do ácido clavulânico são apresentados abaixo e se referem a uma dose de 875/125 mg de amoxicilina/ácido clavulânico administrada no início da refeição.

Parâmetros farmacocinéticos médios

Administração do fármaco amoxicilina + clavulanato de potássio	**Dose (mg)**	**$C_{máx}$ (mg/L)**	**$T_{máx}$* (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 da amoxicilina atingidas com amoxicilina + clavulanato de potássio são similares às produzidas pela administração oral de doses equivalentes de amoxicilina isolada.

Distribuição

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

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

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

Metabolismo

A amoxicilina também é parcialmente eliminada pela urina, como ácido peniciloico inativo, em quantidades equivalentes à proporção de 10% a 25% da dose inicial. O ácido clavulânico é extensivamente metabolizado no homem para 2,5 -di-hidro-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-1H- pirol-3-ácido carboxílico e 1-amino-4-hidroxibutano-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 (vide "Interações Medicamentosas").

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Houve relatos de reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações adversas severas anafilactoides e cutâneas) em pacientes que receberam tratamento com penicilina (vide Contraindicações). As reações de hipersensibilidade também podem progredir para a síndrome de Kounis, uma reação alérgica grave que pode resultar em infarto do miocárdio. Os sintomas destas reações podem incluir dor torácica que ocorre em associação com uma reação alérgica à amoxicilina-clavulanato (vide Reações Adversas). A síndrome de enterocolite induzida por medicamentos foi relatada principalmente em crianças recebendo amoxicilina (vide Reações Adversas). A síndrome de enterocolite induzida por medicamentos é uma reação alérgica cujo sintoma principal é o vômito prolongado (1-4 horas após a administração do medicamento) na ausência de sintomas alérgicos na pele ou respiratórios. Outros sintomas podem incluir dor abdominal, letargia, diarreia, hipotensão ou leucocitose com neutrofilia. Em casos graves, a síndrome de enterocolite induzida por medicamentos pode evoluir para choque. Se uma reação alérgica ocorrer, a amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser descontinuada e uma terapia alternativa apropriada deve ser instituída. Reações anafiláticas graves requerem tratamento emergencial imediato com adrenalina. Oxigênio, esteroides intravenosos (I.V.), e manejo das vias aéreas, incluindo intubação, podem também ser requeridos.

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

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

A amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser evitada em pacientes sob suspeita de mononucleose, uma vez que a ocorrência de erupção cutânea de aspecto morbiliforme tem sido associada ao uso de amoxicilina.

O uso prolongado pode ocasionalmente resultar em crescimento excessivo de microrganismos não susceptíveis.
Foi relatada colite pseudomembranosa com o uso de antibióticos, que pode ter gravidade variada entre leve e risco à vida. Portanto, é importante considerar o seu diagnóstico em pacientes que desenvolvam diarreia durante ou após o uso de antibióticos. Se ocorrer diarreia prolongada ou significativa, ou o paciente sentir cólicas abdominais, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente e a condição do paciente investigada.

Em geral, a combinação amoxicilina/clavulanato é bem tolerada e apresenta a baixa toxicidade característica dos antibióticos do grupo das penicilinas. Durante terapia prolongada, recomenda-se a avaliação periódica da função renal, hepática e hematopoiética.

Houve relatos raros de prolongamento anormal do tempo de protrombina (e 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 em caso de prescrição concomitante com anticoagulantes. Podem ser necessários ajustes de dose de anticoagulantes orais para manter o nível desejado de anticoagulação.

A amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser usada com precaução em pacientes com evidências de insuficiência hepática.

Observaram-se alterações nos testes de função hepática em alguns pacientes sob tratamento com amoxicilina + clavulanato de potássio. A significância clínica dessas alterações é incerta, mas amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser usado com cautela em pacientes que apresentam evidências de disfunção hepática. Raramente se relatou icterícia colestática, que pode ser grave, mas geralmente é reversível. Os sinais e sintomas podem não se tornar aparentes até seis semanas após a interrupção do tratamento.
Para os pacientes com insuficiência renal, deve-se ajustar a dosagem de amoxicilina + clavulanato de potássio de acordo com o grau de disfunção (vide “Posologia e Modo de Usar”).
Os relatos de cristalúria em pacientes com diurese reduzida foram raros e ocorreram predominantemente naqueles sob terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de amoxicilina, é recomendável que se mantenha ingestão adequada de líquidos para reduzir a possibilidade de cristalúria associada à amoxicilina (vide “Superdose”).

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

Gravidez e lactação
Gravidez
Estudos sobre reprodução em animais (camundongos e ratos em doses até dez vezes da dose humana) com amoxicilina + clavulanato de potássio em administração 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 (pPROM), relatou-se que o uso profilático de amoxicilina + clavulanato de potássio pode estar associado ao aumento do risco de o neonato apresentar enterocolite necrotizante.
Como ocorre com todos os medicamentos, o uso de amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser evitado na gravidez,

especialmente durante o primeiro trimestre, a não ser que o médico o considere essencial.

Categoria B de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação
A amoxicilina + 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 existem efeitos prejudiciais conhecidos para o bebê sendo amamentado.

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

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O uso concomitante de probenecida não é recomendável. A probenecida diminui a secreção tubular renal de amoxicilina. O uso concomitante com amoxicilina + clavulanato de potássio pode resultar em aumento e prolongamento dos níveis sanguíneos da amoxicilina, mas não do ácido clavulânico.
O uso concomitante de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reações alérgicas da pele. Não há dados sobre o uso concomitante de amoxicilina + clavulanato de potássio e alopurinol.
Tal como ocorre com outros antibióticos, amoxicilina + clavulanato de potássio pode afetar a flora intestinal, levando à menor reabsorção de estrógenos e redução da eficácia de contraceptivos orais combinados.
Há, na literatura, raros casos de aumento da INR em pacientes em uso de acenocumarol ou varfarina que recebem um ciclo de amoxicilina. Se a coadministração for necessária, o tempo de protrombina e a INR devem ser cuidadosamente monitorados com adição ou remoção de amoxicilina + clavulanato de potássio**.**
Em pacientes que receberam micofenolato de mofetila, foi relatada uma redução na concentração do metabólito ativo ácido micofenólico (MPA) de cerca de 50% após o início do uso de amoxicilina + ácido clavulânico. A mudança no nível pré-dose pode não representar com precisão alterações na exposição geral ao MPA.
As penicilinas podem reduzir a excreção de metotrexato causando um potencial aumento na toxicidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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 na cor branca, oblongo, biconvexo e monossectado.

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 gastrintestinal, deve-se administrar o medicamento no início da refeição. A absorção de amoxicilina + clavulanato de potássio é ideal quando a administração se dá no início da refeição.

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

Pacientes com insuficiência renal
Para pacientes com TFG ≥ 30 mL/min, nenhum ajuste de dosagem é necessário. Para pacientes com TFG < 30 mL/min, amoxicilina + clavulanato de potássio não é recomendável.

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

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

Este medicamento não deve ser mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações indesejáveis e sua frequência foram definidas com base em dados de estudos clínicos com grande número de pacientes. Do levantamento desses dados, chegou-se às reações classificadas como muito comuns a raras. Já a frequência de todas as outras reações (isto é, daquelas que ocorreram em nível menor que 1/10.000) foi medida principalmente no período 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 a < 1/10), incomuns (> 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) e muito raras (< 1/10.000).

Reação muito comum (≥ 1/10)
- diarreia (em adultos).

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10)
- candidíase mucocutânea;
- náusea e vômito (em adultos)*;
- diarreia, náusea e vômitos (em crianças)*;
- vaginite.

Reações incomuns (≥ 1/1.000 e < /100)
- vertigem;
- cefaleia;
- indigestão;
- aumento moderado de AST e/ou ALT em pacientes sob tratamento com antibióticos betalactâmicos**; mas a significância desse achado ainda é desconhecido;
- erupção cutânea, prurido e urticária (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado).

Reações raras (≥ 1/10.000 e < 1/1.000)
- leucopenia reversível (incluindo neutropenia) e trombocitopenia;
- eritema multiforme (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado).

Reações muito raras (< 1/10.000)
- agranulocitose reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina;
- síndrome de linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH)/ativação de macrófagos (MAS), anafilaxia, edema angioneurótico (vide "Advertências e Precauções"), síndrome semelhante à doença do soro e vasculite por hipersensibilidade;
- hiperatividade reversível, meningite asséptica e convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com função renal prejudicada ou naqueles que recebem altas doses);
- Síndrome de Kounis (vide "Advertências e Precauções");
- colite associada a antibióticos (incluindo colite pseudomembranosa e hemorrágica), síndrome de enterocolite induzida por medicamentos (vide "Advertências e Precauções");
- língua pilosa negra;hepatite e icterícia colestática** (esses eventos também ocorrem com outras penicilinas ou cefalosporinas);
- síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, dermatite bolhosa e esfoliativa, exantema pustuloso generalizado agudo (AGEP), reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), exantema intertriginoso e flexural simétrico relacionado ao medicamento (SDRIFE) (síndrome de baboon) e doença de IgA linear (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado);
- nefrite intersticial e cristalúria (vide "Superdose").

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

*A náusea está mais associada com altas dosagens orais; se forem evidentes, as reações gastrintestinais podem ser reduzidas administrando-se amoxicilina + clavulanato de potássio no início de uma refeição.
**Houve relatos de eventos hepáticos, predominantemente em pacientes homens e idosos, e esses eventos podem estar associados a tratamentos prolongados. Esses eventos são muito raros em crianças.

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

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

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

Sintomas gastrointestinais e distúrbios do equilíbrio hidroeletrolítico podem ser evidenciados.
Foi observada cristalúria por uso de amoxicilina, em alguns casos levando à insuficiência renal (vide "Advertências e Precauções").

Tratamento

Os sintomas gastrointestinais podem ser tratados sintomaticamente, com atenção ao equilíbrio hídrico/eletrolítico. A amoxicilina + clavulanato de potássio pode ser removida da circulação por hemodiálise.

Um estudo prospectivo de 51 pacientes pediátricos em um centro de controle de intoxicações sugeriu que superdosagens inferiores a 250 mg/kg de amoxicilina não estão associadas a sintomas clínicos significativos e não requerem esvaziamento gástrico.

Abuso e dependência

Dependência, vício e abuso recreativo não foram relatados para este medicamento.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro:1.0235.0845

Registrado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP – CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
Indústria Brasileira

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

Jaguariúna/SP

ou

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

São Jerônimo/RS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA

SAC: 0800 – 019 19 14

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

bula-prof-189327-EMS-v5

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
23/07/2013	0597882/13-3	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/07/2013	N/A	N/A	N/A	Não houve alteração notexto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do textode bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP / VPS	Embalagem com blister de alumínio/alumínio com 10, 12, 14, 20, 30 e 60 comprimidos revestidos Embalagem fracionável com blister de alumínio/alumínio com 42 comprimidos revestidos
15/08/2014	N/A	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2014	0517663/14-8	GENÉRICO - Inclusão de Local de Fabricação do Medicamentode Liberação Convencionalcom Prazo de Análise	11/08/2014	Dizeres Legais	VP / VPS	Embalagem com blister de alumínio/alumínio com 10, 12, 14, 20, 30 e 60 comprimidos revestidos Embalagem fracionável com blister de alumínio/alumínio com 42 comprimidos revestidos
25/08/2017	1798822/17-5	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	Embalagem com blister de alumínio/alumínio com 10, 12, 14, 20, 30 e 60 comprimidos revestidos Embalagem fracionável com blister de alumínio/alumínio com 42 comprimidos revestidos
13/12/2017	2281777/17-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto deBula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABERANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODEME CAUSAR?	VP	Embalagem com blister de alumínio/alumínio com 10, 12, 14, 20, 30 e 60 comprimidos revestidos Embalagem fracionável com blister de alumínio/alumínio com 42 comprimidos revestidos
							5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	

21/12/2018	1204105/18-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? Interações Medicamentosas Dizeres Legais	VP	Embalagem com blister de alumínio/alumínio com 10, 12,14, 20, 30 e 60 comprimidos revestidos. Embalagem fracionável com blister de alumínio/alumínio com 42 comprimidos revestidos
							7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS Dizeres Legais	VPS	
22/11/2019	3225956/19-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP	Embalagem com blister de alumínio/alumínio com 10, 12,14, 20, 30 e 60 comprimidos revestidos. Embalagem fracionável com blister de alumínio/alumínio com 42 comprimidos revestidos
13/04/2021	1414698/21-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS III) DIZERES LEGAIS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III) DIZERES LEGAIS	VPS / VP	Comprimidos revestidos de 875 mg + 125 mg. Embalagem contendo 10, 12, 14, 20, 30, 42* ou 60 unidades. *Embalagem Fracionável.

17/05/2022	2735566/22-6	(10452) – GENÉRICO– Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 875 mg + 125 mg. Embalagem contendo 10, 12, 14, 20, 30, 42* ou 60 unidades. *Embalagem fracionável
03/06/2022	4250806/22-7	(10452) – GENÉRICO– Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VPS / VP	Comprimido revestido de 875 mg + 125 mg. Embalagem contendo 10, 12, 14, 20, 30, 42* ou 60 unidades. *Embalagem fracionável
31/07/2023	0796148/23-6	(10452) – GENÉRICO– Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS / VP	Comprimido revestido de 875 mg + 125 mg. Embalagem contendo 10, 12, 14, 20, 30, 42* ou 60 unidades. *Embalagem fracionável
26/02/2024	0225210/24-0	(10452) – GENÉRICO– Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR 4.CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9.REAÇÕES ADVERSAS 10.SUPERDOSE	VPS / VP	Comprimido revestido de 875 mg + 125 mg. Embalagem contendo 10, 12, 14, 20, 30, 42* ou 60 unidades. *Embalagem fracionável
24/06/2025	0829822/25-9	(10452) – GENÉRICO– Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	30/05/2025	0734399/25-0	11022 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	30/05/2025	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III - DIZERES LEGAIS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III - DIZERES LEGAIS	VPS / VP	Comprimido revestido de 875 mg + 125 mg. Embalagem contendo 10, 12, 14, 20, 30, 42* ou 60 unidades. *Embalagem fracionável

18/08/2025	1112266/25-9	(10452) – GENÉRICO– Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III - DIZERES LEGAIS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III - DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Comprimido revestido de 875 mg + 125 mg. Embalagem contendo 10, 12, 14, 20, 30, 42* ou 60 unidades. *Embalagem fracionável
-	-	(10452) – GENÉRICO– Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	Comprimido revestido de 875 mg + 125 mg. Embalagem contendo 10, 12, 14, 20, 30, 42* ou 60 unidades. *Embalagem fracionável