

Claxam[®]

Bula do Profissional

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda

(amoxicilina + clavulanato de potássio)

500 mg + 125 mg Comprimido revestido

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**Claxam[®]****amoxicilina + clavulanato de potássio**

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Claxam[®] (amoxicilina + clavulanato de potássio) 500 mg + 125 mg. Embalagem contendo 14 ou 21 comprimidos revestidos.

USO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 12 ANOS)****COMPOSIÇÃO****Cada comprimido revestido de 500 mg + 125 mg contém:**

amoxicilina (na forma de amoxicilina tri-hidratada)500 mg

ácido clavulânico (na forma de clavulanato de potássio)125 mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

(dióxido de silício, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, citrato de trietila, hipromelose, talco, etilcelulose, dióxido de titânio).

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Claxam[®], deve ser utilizado de acordo com as diretrizes locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

Claxam[®] é indicado para tratamento das infecções bacterianas causadas por germes sensíveis aos componentes da fórmula.

Claxam[®], 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 ao **Claxam[®]** 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 **Claxam[®]** seja indicado apenas para os processos infecciosos referidos anteriormente, as infecções causadas por germes sensíveis à amoxicilina (ampicilina) também podem ser tratadas com **Claxam[®]**, 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 a 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

Claxam® 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.

Este medicamento 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 com o 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 β-hemolíticos)*†.
- **anaeróbias:** *Clostridium sp.*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus spp.*

Bactérias gram-negativas

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

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

Espécies que a resistência adquirida pode se tornar um problema

Bactérias gram- negativas:

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

Bactérias gram-positivas:

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

Organismos inerentemente resistentes

Bactérias gram-negativas:

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

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

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

† microrganismos que não produzem betalactamase. Se um microrganismo isolado é sensível a amoxicilina, pode ser considerado sensível a **Claxam**[®].

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	C_{máx}	T_{máx}	AUC	T_{1/2}
Tratamento	(mg)	(mg/L)	(h)	(mg.h/L)	(h)
amoxicilina					
amoxicilina - clavulanato 250/125 mg	250	3,7	1,1	10,9	1,0
amoxicilina - clavulanato 250/125 mg x 2	500	5,8	1,5	20,9	1,3
amoxicilina- clavulanato 500/125 mg	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 às aquelas 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-hidroxi-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 (ver Interações Medicamentosas).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Claxam[®] é contraindicado para pacientes com história de reações alérgicas, hipersensibilidade a penicilinas e disfunção hepática/ictérica associadas a este medicamento ou a outras penicilinas.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar o tratamento com **Claxam**[®], deve-se fazer uma pesquisa cuidadosa sobre as reações prévias de hipersensibilidade a penicilinas e cefalosporinas ou a outros alérgenos.

Há relatos de reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais em pacientes (incluindo reações adversas anafilactoides e cutâneas) que recebem tratamento com derivados penicilânicos (ver Contraindicações). Essas reações ocorrem, mais provavelmente, em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina e/ou a múltiplos alérgenos. Caso haja reação alérgica, recomenda-se descontinuar imediatamente o uso de **Claxam**[®] e instituir uma terapia alternativa adequada. As reações anafiláticas graves requerem tratamento de emergência com epinefrina. Se necessário, pode-se também instituir oxigênio, esteroides intravenosos (i.v) e assistência respiratória, inclusive intubação.

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

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

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

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

Podem ser necessários ajustes de dose de anticoagulantes orais para manter o nível desejado de anticoagulação.

Observaram-se mudanças da função hepática em alguns pacientes sob tratamento com amoxicilina + clavulanato de potássio. A importância clínica dessas mudanças é incerta, mas amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser usado com cautela em pacientes que apresentam evidência de disfunção hepática.

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

Para os pacientes com disfunção renal, deve-se ajustar a dosagem (ver Posologia e Modo de Usar).

Nos pacientes que apresentaram redução do volume de produção de urina, muito raramente se observou cristalúria, que ocorreu, sobretudo com terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de **Claxam**[®], deve-se manter ingestão adequada de líquidos, assim como eliminação normal de urina, a fim de minimizar a possibilidade de cristalúria.

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 **Claxam**[®] (ver Posologia e Modo de Usar).

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

Claxam[®] comprimidos não contém sacarose, tartrazina ou quaisquer outros corantes azo.

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) 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, 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 **Claxam**[®] na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que o médico o considere essencial.

Lactação

Claxam[®] 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 nocivos para a criança. Categoria B de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A probenecida retarda a excreção renal da amoxicilina. Seu uso concomitante com **Claxam**[®] pode resultar em aumento e prolongamento do nível de amoxicilina no sangue, mas não de ácido clavulânico, não sendo, portanto, recomendável. A administração concomitante de alopurinol e amoxicilina aumenta consideravelmente a incidência de *rash* em comparação ao uso isolado de amoxicilina. Não se sabe se essa potencialização do efeito da amoxicilina se deve ao alopurinol ou à hiperuricemia presente nesses casos. Não há dados sobre a administração concomitante de amoxicilina + clavulanato de potássio e alopurinol. Da mesma forma que outros antibióticos, amoxicilina + clavulanato de potássio pode afetar a flora intestinal e assim reduzir a reabsorção de estrógenos. Com isso, se amoxicilina + clavulanato de potássio é usado em combinação com contraceptivos orais, estes podem ter sua eficácia reduzida.

Claxam[®] não deve ser administrado junto com dissulfiram.

Relatou-se prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina em alguns pacientes tratados com amoxicilina + clavulanato de potássio. Assim, este medicamento deve ser usado com cautela nos pacientes sob tratamento com anticoagulantes.

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Claxam[®] não deve ser tomado após o fim do prazo de validade descrito na embalagem. Este deve ser armazenado em sua embalagem original em um local seco para protegê-lo da umidade e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem do produto.

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

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

Aspecto físico/características organolépticas

Comprimido revestido de coloração branca a ligeiramente amarelada, oblongo, biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Claxam[®] destina-se apenas para uso oral.

Modo de usar

Para minimizar a potencial intolerância gastrointestinal, recomenda-se administrar o medicamento no início da refeição. Essa forma de administração favorece a absorção de **Claxam**[®].

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 500 mg + 125 mg	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 **Claxam**[®] fornece 20 mg de amoxicilina e 5 mg de ácido clavulânico.

Os comprimidos de **Claxam**[®] não são recomendados para crianças menores de 12 anos.

Posologia para insuficiência renal

Adulto

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

*Cada dose de 18,75 mg de **amoxicilina + clavulanato de potássio** forece 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 ($\geq 1/10$): diarreia (em adultos).

Reações comuns ($\geq 1/100$ 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)

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

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000)

- leucopenia reversível (inclusive neutropenia) e trombocitopenia;
- eritema multiforme.

Reações muito raras (<1/10.000)

- agranulocitose reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina;
- edema angioneurótico, anafilaxia, síndrome semelhante à doença do soro e vasculite de hipersensibilidade;
- hiperatividade reversível e convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com função renal reduzida ou naqueles que tomam altas doses);
- colite associada a antibióticos (entre elas, colite pseudomembranosa e hemorrágica) (ver Advertências e Precauções);
- língua pilosa negra;
- hepatite e icterícia colestática (esses eventos foram observados também com outros penicilínicos e cefalosporínicos)**;
- síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite esfoliativa bolhosa, exantema pustuloso generalizado agudo e reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS);

- nefrite intersticial e cristalúria;
- meningite asséptica.

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. Caso reações gastrintestinais se tornem evidentes, é possível minimizá-las administrando-se a dose do produto no início das refeições.

** Houve relatos de eventos hepáticos, predominantemente em homens e idosos, que podem estar associados a tratamentos prolongados. São muito raros os relatos desses eventos em crianças.

Crianças e adultos: alguns sinais e sintomas usualmente ocorrem durante o tratamento ou logo após, mas em certos casos podem não se tornar aparentes até várias semanas depois do término da terapia. São normalmente reversíveis. Os eventos hepáticos podem ser graves; em circunstâncias extremamente raras, houve relatos de mortes. Estas ocorreram quase sempre entre pacientes com doença subjacente grave ou que faziam uso de outros medicamentos com conhecido potencial para provocar efeitos hepáticos indesejáveis.

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

10. SUPERDOSE

É pouco provável que ocorram problemas causados por superdosagem de **Claxam**[®]. Caso sintomas gastrintestinais e distúrbios do balanço hidreletrolítico se tornem evidentes, deve-se instituir tratamento sintomático.

A amoxicilina pode ser removida da circulação por hemodiálise. O peso molecular, o grau de ligação proteica e o perfil farmacocinético do ácido clavulânico, em conjunto com informações sobre um paciente com insuficiência renal, sugerem que essa droga também pode ser removida por hemodiálise.

Observou-se cristalúria causada pelo uso de amoxicilina, que em alguns casos levou à falência renal (ver Advertências e Precauções).

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

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

A resistência a muitos dos antibióticos é causada por enzimas bacterianas que os destroem antes que eles possam agir sobre o patógeno.

O clavulanato existente no **Claxam**[®] antecipa esse mecanismo de defesa bloqueando as enzimas betalactamases e, dessa forma, neutralizando os organismos sensíveis ao rápido efeito bactericida da amoxicilina em concentrações prontamente atingidas no corpo.

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

A farmacocinética dos dois componentes de **Claxam**[®] 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 favorecida no início da refeição. Tanto o clavulanato quanto a amoxicilina têm baixos níveis de ligação sérica; cerca de 70% permanecem livres no soro.

A duplicação da dosagem de **Claxam**[®] pode aumentar os níveis séricos a valores proporcionalmente mais altos.

III) DIZERES LEGAIS

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

Reg. M.S.: 1.0047.0452

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF-PR nº 17.379

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

Fabricado por:

Sandoz GmbH

Kundl – Áustria

Registrado e Importado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920 Cambé - PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Histórico de Alteração da Bula Profissional da Saúde
Claxam 500 mg + 125 mg Comprimido Revestido

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	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/08/2013	0667518132	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2013	0667518132	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2013	Versão Inicial	VPS01	500 + 125 mg – comprimido revestido
29/01/2014	0067295145	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2014	0067295145	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2014	Adequação ao medicamento referência	VPS02	500 + 125 mg – comprimido revestido
13/05/2015	0423319151	Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade- RDC 58	13/05/2015	0423319151	Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade- RDC 58	13/05/2015	Inclusão da frase de intercambialidadee alteração do Responsável Técnico	VPS03	500 + 125 mg – comprimido revestido
14/11/2017	2202913173	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2017	2202913173	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2017	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS04	500 + 125 mg – comprimido revestido
23/01/2019	0069642191	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/01/2019	0069642191	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/01/2019	Advertências e precauções Interações medicamentosas Cuidados de armazenamento do medicamento Posologia e modo de usar Dizeres legais (endereçoamento) Layout	VPS05	500 + 125 mg – comprimido revestido
27/11/2019	3277404194	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2019	3277404194	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2019	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS06	500 + 125 mg – comprimido revestido

22/01/2021	0287790212	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2021	0287790212	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2021	NA	VPS06	500 + 125 mg – comprimido revestido
25/02/2021	0752522212	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/02/2021	0752522212	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/02/2021	NA	VPS06	500 + 125 mg – comprimido revestido
08/03/2021	–	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2021	–	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS07	500 mg +125mg comprimido revestido

Claxam[®]

Bula do Profissional

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda

(amoxicilina + clavulanato de potássio)

400 mg/ 5 mL + 57 mg/ 5 mL

Pó para suspensão oral

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**Claxam[®]****amoxicilina + clavulanato de potássio**

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES**Claxam[®]** (amoxicilina + clavulanato de potássio) pó para suspensão oral 400 mg + 57 mg/5mL. Embalagem contendo 1 frasco de 70 mL + dosador.**USO ORAL****USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 2 MESES DE IDADE)****COMPOSIÇÃO****Cada 5 mL de Claxam[®] suspensão oral de 400 mg + 57 mg contém:**

amoxicilina tri-hidratada	459,2 mg
(equivalente a 400 mg de amoxicilina)	
clavulanato de potássio	67,9 mg
(equivalente a 57 mg de ácido clavulânico)	
veículo q.s.p.	5 mL
(ácido cítrico, citrato de sódio, celulose microcristalina, carmelose sódica, goma xantana, dióxido de silício, manitol, sacarina sódica, flavorizante cereja e limão)	

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Claxam[®]** deve ser utilizado de acordo com os guias locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.**Claxam[®]** é um agente antibiótico com espectro de ação notavelmente amplo contra os patógenos bacterianos de ocorrência comum na clínica geral e em hospitais. A ação inibitória da betalactamase do clavulanato estende o espectro da amoxicilina, abrangendo uma variedade maior de microrganismos, muitos deles resistentes a outros antibióticos betalactâmicos.**Claxam[®]** em administração oral, duas vezes ao dia, é indicado para tratamento de curta duração de infecções bacterianas nos casos citados a seguir, quando se suspeita que as cepas produtoras de betalactamase resistentes à amoxicilina sejam a causa dessas infecções. Em outras situações, deve-se considerar a administração isolada de amoxicilina.

- Infecções do trato respiratório superior (inclusive ouvido, nariz e garganta), em particular sinusite, otite média e amigdalite recorrente. Essas infecções são frequentemente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae**, *Moraxella catarrhalis** e *Streptococcus pyogenes*.
- Infecções do trato respiratório inferior, em particular exacerbações agudas de bronquite crônica (especialmente se for considerada grave) e broncopneumonia. Essas infecções são frequentemente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae** e *Moraxella catarrhalis**.
- Infecções do trato geniturinário, em particular cistite (especialmente se for recorrente ou complicada, excluindo-se prostatite). Essas infecções são frequentemente causadas por *Enterobacteriaceae* (sobretudo *Escherichia coli**), *Staphylococcus saprophyticus* e espécies de *Enterococcus**.
- Infecções da pele e dos tecidos moles, em particular celulite, mordidas de animais e abscesso dentário grave com celulite disseminada. Essas infecções são frequentemente causadas por *Staphylococcus aureus**, *Streptococcus pyogenes* e espécies de *Bacteroides**.

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

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

A amoxicilina + clavulanato 400 mg + 57 mg foi comparado a amoxicilina + clavulanato 250 mg + 62,5 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 400 mg + 57 mg em comparação a amoxicilina + clavulanato 250 mg + 62,5 mg administrado três vezes ao dia, especialmente com relação à incidência de diarreia (26,7% dos pacientes do grupo de amoxicilina + clavulanato 400 mg + 57 mg *versus* 9,6% dos que receberam amoxicilina + clavulanato 250 mg + 62,5 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 contém como princípios ativos a amoxicilina, quimicamente D-(-)-alfa-amino-p hidroxibenzilpenicilina, e o clavulanato de potássio, sal potássico do ácido clavulânico.

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

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

A presença do ácido clavulânico na fórmula de amoxicilina + clavulanato 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 tem as propriedades características de antibiótico de amplo espectro e de inibidor de betalactamases.

Propriedades farmacocinéticas

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

O momento da administração de amoxicilina + clavulanato em relação ao início da refeição não tem efeitos marcantes sobre a farmacocinética da amoxicilina em pacientes adultos. Em um estudo sobre biodisponibilidade, o momento de administração em relação ao início da refeição teve efeito marcante sobre a

farmacocinética do clavulanato. No que se refere à AUC e à $C_{\text{máx}}$ do clavulanato, os valores médios mais altos e as menores variabilidades interpaciais foram atingidos com a administração de amoxicilina + clavulanato no início da refeição em comparação ao estado de jejum ou ao período de 30 ou 150 minutos após o início da refeição.

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

Efeitos Farmacodinâmicos

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

Espécies comumente sensíveis

Bactérias gram-positivas:

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

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

Bactérias gram-negativas:

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

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

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

Espécies que a resistência adquirida pode se tornar um problema

Bactérias gram-negativas:

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

Bactérias gram-positivas:

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

Organismos inerentemente resistentes

Bactérias gram-negativas:

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

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

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

† microrganismos que não produzem betalactamase. Se um microrganismo isolado é sensível a amoxicilina, pode ser considerado sensível a **Claxam**[®].

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Os dois componentes de amoxicilina + clavulanato, 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. Absorção de amoxicilina-clavulanato é otimizada quando tomada no início de uma refeição.

Distribuição

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

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

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

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

Metabolismo

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

Eliminação

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Claxam[®] é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a betalactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas.

Claxam[®] é também contraindicado para pacientes com histórico prévio de icterícia/disfunção hepática associadas ao seu uso ou ao uso de penicilina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar o tratamento com **Claxam**[®], deve-se fazer uma pesquisa cuidadosa sobre reações prévias de hipersensibilidade a penicilinas, cefalosporinas ou a outros alérgenos.

Houve relatos de reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações adversas severas anafilactoides e cutâneas) em pacientes que receberam tratamento com penicilina. Essas reações ocorrem, mais provavelmente, em indivíduos com histórico de hipersensibilidade à penicilina. Se houver reação alérgica, deve-se interromper o tratamento com **Claxam**[®] e instituir terapias alternativas adequadas. As reações anafiláticas graves requerem tratamento emergencial imediato com adrenalina. Pode ser requerido também tratamento com oxigênio, esteroides intravenosos (i.v), e gerenciamento das vias aéreas (incluindo intubação).

Deve-se evitar o uso de **Claxam**[®] em pacientes sob suspeita de mononucleose, uma vez que a ocorrência de *rash* cutâneo de aspecto morbiliforme tem sido associada à amoxicilina (ver Contraindicações).

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

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

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

Observaram-se alterações nos testes de função hepática de alguns pacientes sob tratamento com **Claxam**[®]. A significância clínica dessas alterações é incerta, mas este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes que apresentam evidências de disfunção hepática.

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

Claxam[®] em suspensão oral não é recomendável para pacientes com insuficiência renal moderada ou grave.

Os relatos de cristalúria em pacientes com diurese reduzida foram raros e ocorreram predominantemente naqueles 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 (ver Superdose).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

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

Gravidez e Lactação

Estudos sobre reprodução com animais (camundongos e ratos) que receberam amoxicilina + clavulanato em administração oral e parenteral não demonstraram efeitos teratogênicos. Em um único estudo, feito com mulheres que tiveram parto prematuro e ruptura precoce da bolsa amniótica, relatou-se que o uso profilático de amoxicilina + clavulanato pode estar associado ao aumento do risco de o recém-nascido apresentar enterocolite necrotizante. Assim como todos os medicamentos, o uso de amoxicilina + clavulanato deve ser evitado na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que o médico o considere essencial. **Claxam**[®] pode ser administrado durante o período de lactação. Com exceção do risco de sensibilidade associado à excreção de pequenas quantidades da droga no leite materno, não há efeitos nocivos conhecidos para o bebê lactente.

Categoria B de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de probenecida não é recomendável. A probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. O uso concomitante com **Claxam**[®] pode resultar no aumento e no prolongamento dos níveis de amoxicilina no sangue, mas não de ácido clavulânico.

O uso de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reações alérgicas da pele. Não há dados sobre o uso de **Claxam**[®] com alopurinol.

Tal como ocorre com outros antibióticos, **Claxam**[®] pode afetar a flora intestinal, levando à menor reabsorção de estrógenos, e assim reduzir a eficácia dos contraceptivos orais combinados.

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de Conservação

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

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

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

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

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

A suspensão oral, após a reconstituição, ficará estável por sete dias, devendo, para isso, ser conservada no refrigerador (2°C a 8°C). Não congelar (ver Modo de Usar, em Posologia e Modo de Usar). Se não for mantida na geladeira, a suspensão escurece gradativamente, apresentando coloração amarelo-escura após 48 horas e marrom-tijolo em 96 horas. Depois de oito dias, mesmo guardada na geladeira, a suspensão torna-se amarelo-escura e, em dez dias, passa a marrom-tijolo. Portanto, após sete dias, o produto deve ser descartado.

Após o preparo, manter sob refrigeração em temperatura de 2°C a 8°C por sete dias.

Aspectos físico/Características organolépticas

Pó para suspensão oral - pó cristalino de coloração branca a branca amarelada.

Suspensão reconstituída - suspensão homogênea de coloração quase branca a amarela.

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

Agite a suspensão antes de usá-la.

Para minimizar uma potencial intolerância gastrointestinal, administre o medicamento no início da refeição. A absorção de **Claxam®** torna-se ideal quando ele é administrado no início da refeição. A duração do tratamento deve adequar-se à indicação e não deve exceder 14 dias sem revisão. O tratamento pode ter início por via parenteral e continuar com uma preparação oral.

Instruções para reconstituição

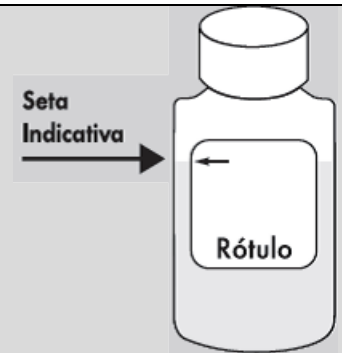
O volume de água necessário para realizar a reconstituição e atingir a marca indicada no rótulo está detalhado abaixo:

- Claxam (amoxicilina + clavulanato de potássio) suspensão oral 400 mg + 57 mg/5 mL:

Volume de água a ser adicionado para reconstituição (mL)	Volume final da suspensão oral reconstituída (mL)
62	70

IMPORTANTE: AGITE O FRASCO ANTES DE ABRI-LO, ATÉ DEIXAR O PÓ SOLTO. ISSO FACILITARÁ A RECONSTITUIÇÃO.

1. Inicialmente, agite o frasco para dispersar o pó;
2. Retire a tampa do frasco. Após aberto o frasco, verifique se o lacre da tampa está intacto. Não use se não estiver intacto;
3. Para preparar a suspensão, adicione cuidadosamente água filtrada (em temperatura ambiente) até atingir a marca indicada por uma seta no rótulo do frasco (observe a indicação na localização da linha no desenho ao lado);
4. Recoloque a tampa e agite bem até que o pó se misture totalmente com a água;
5. Espere a espuma baixar e veja se a suspensão atinge realmente a marca indicada no frasco. Se não atingir exatamente a marca, adicione mais água filtrada (em temperatura ambiente) até chegar ao nível certo. Agite novamente e espere até que o produto (sem espuma) atinja a marca indicada no frasco. Repita essa operação quantas vezes forem necessárias até que o produto atinja o nível correto.



6. Coloque a suspensão no dosador na quantidade (mL) indicada pelo médico. Caso a quantidade ultrapasse a marca desejada recoloque o excesso no frasco. Lave bem o dosador após a utilização.
7. A **amoxicilina + clavulanato** deve ser administrada duas vezes ao dia, de 12 em 12 horas. Lembre-se de mantê-la na geladeira pelo período máximo de sete dias e de agitar o frasco toda vez que uma dose for administrada. Após sete dias, o produto deve ser descartado.

EM CASO DE DÚVIDA NA PREPARAÇÃO/ADMINISTRAÇÃO OU PARA OBTER MAIS INFORMAÇÕES, ENTRE EM CONTATO COM O SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR (SAC) ATRAVÉS DO NÚMERO 0800 400 91 92.

Agite a suspensão antes de usá-la.

Não use este medicamento se grumos de pó forem visíveis no frasco antes da reconstituição.

Após a reconstituição, o produto não deve ser utilizado se a cor do produto reconstituído for diferente da descrita anteriormente.

Posologia

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

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

Para minimizar a potencial intolerância gastrointestinal, administre no início de uma refeição. A absorção de **amoxicilina + clavulanato de potássio** é otimizada quando tomado no início de uma refeição.

O tratamento não deve ser estendido por mais de 14 dias sem revisão.

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

A **amoxicilina + clavulanato de potássio** pó para suspensão oral é apresentada em frascos que contêm um dosador. Para a preparação das suspensões, ver Modo de Usar, acima.

Adultos e crianças

A dose diária usualmente recomendada é:

- Dose baixa: 25/3,6 a 45/6,4 mg/kg/dia divididos em duas doses para infecções leves a moderadas (infecções do trato respiratório superior, como amigdalite recorrente, infecções do trato respiratório inferior e infecções da pele e dos tecidos moles);
- Dose alta: 45/6,4 a 70/10 mg/kg/dia divididos em duas doses para tratamento de infecções mais graves (infecções do trato respiratório superior, como otite média e sinusite, infecções do trato respiratório inferior, como broncopneumonia, e infecções do trato urinário).

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

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

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

Reações comuns (>1/100 e <1/10):

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

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100):

- tontura;
- dor de cabeça;
- indigestão;
- aumento moderado de AST ou ALT em pacientes sob tratamento com antibióticos betalactâmicos, mas o significado desse achado ainda é desconhecido**;
- *rash* cutâneo, prurido e urticária (se ocorrer qualquer reação dermatológica de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado).

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000):

- leucopenia reversível (inclusive neutropenia) e trombocitopenia;
- eritema multiforme (se ocorrer qualquer reação dermatológica de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado).

Reações muito raras (<1/10.000):

- agranulocitose reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina;
- edema angioneurótico, anafilaxia, síndrome semelhante à doença do soro e vasculite de hipersensibilidade;

- hiperatividade reversível e convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com disfunção renal ou nos que recebem altas dosagens);
- colite associada a antibióticos (inclusive colite pseudomembranosa e hemorrágica) (ver Advertências e Precauções);
- descoloração superficial dos dentes (relatos muito raros em crianças); uma boa higiene oral pode ajudar a prevenir o problema, que normalmente é removido pela escovação;
- língua pilosa negra;
- hepatite e icterícia colestática* (esses eventos foram notados com outros penicilínicos e cefalosporínicos);
- síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, dermatite esfoliativa bolhosa, exantema pustuloso generalizado agudo (se ocorrer qualquer reação dermatológica de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado) e reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS);
- nefrite intersticial e cristalúria (associada ao uso da amoxicilina, em alguns casos pode levar à insuficiência renal);
- prurido vaginal, ulceração e secreção;
- meningite asséptica.

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

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

Os eventos hepáticos podem tornar-se graves e houve, em circunstâncias extremamente raras, relatos de mortes. Elas ocorreram quase sempre entre pacientes com grave doença subjacente ou que usavam concomitantemente medicações de conhecido potencial causador de efeitos hepáticos indesejáveis.

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

10. SUPERDOSE

É pouco provável que ocorram problemas causados por superdosagem de **Claxam**[®]. Caso sintomas gastrintestinais e distúrbios do balanço hidroeletrólítico se tornem evidentes, deve-se instituir tratamento sintomático, com atenção para o balanço de água/eletrólitos.

Claxam[®] pode ser removido da circulação por hemodiálise.

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

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

Informações adicionais

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

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

A farmacocinética dos dois componentes de **Claxam**[®] é quase equivalente. O pico dos níveis séricos das duas substâncias ocorre cerca de 1 hora após a administração oral. A absorção de **Claxam**[®] torna-se ideal no início da refeição. Tanto o clavulanato quanto a amoxicilina têm baixos níveis de ligação sérica; cerca de 70% permanecem livres no soro.

A duplicação da dosagem de **Claxam**[®] pode aumentar os níveis séricos a valores proporcionalmente mais altos.

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Reg. M.S.: 1.0047.0452
Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher
CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 04/02/2021.

Fabricado por:
LEK Pharmaceuticals D.D.
Prevalje - Eslovênia

Registrado e Importado por:
Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua. Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1920 Cambé-PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16
Indústria Brasileira

SANDOZ A Novartis
Division



Histórico de Alteração da Bula – Profissional da Saúde
Claxam 400 mg/5mL + 57 mg/ 5 mL Pó para Suspensão Oral

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
05/08/2013	0640268132	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	05/08/2013	0640268132	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	05/08/2013	Versão Inicial	VPS01	400+57mg/ 5 mL (c/ 01 frasco de 70mL)
29/01/2014	0067295145	Notificação da alteração do texto da Bula – RDC 60	29/01/2014	0067295145	Notificação da alteração do texto da Bula – RDC 60	29/01/2014	Adequação ao medicamento referência	VPS02	400+57mg/ 5 mL (c/ 01 frasco de 70mL)
13/05/2015	0423319151	Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade- RDC 58	13/05/2015	0423319151	Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	13/05/2015	Inclusão da frase de intercambialidade e alteração do Responsável técnico	VPS03	400+57mg/ 5 mL (c/ 01 frasco de 70mL)
11/12/2015	1080805151	Notificação da alteração do texto da Bula – RDC 60	11/12/2015	1080805151	Notificação da alteração do texto da Bula – RDC 60	11/12/2015	Posologia e modo de usar / como devo usar este medicamento?	VPS04	400+57mg/ 5 mL (c/ 01 frasco de 70mL)
07/04/2016	1516424161	Notificação da alteração do texto da Bula – RDC 60	07/04/2016	1516424161	Notificação da alteração do texto da Bula – RDC 60	07/04/2016	Posologia e modo de usar / como devo usar este medicamento?	VPS05	400+57mg/ 5 mL (c/ 01 frasco de 70mL)
14/11/2017	2202913173	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2017	2202913173	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	14/11/2017	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS	VPS06	400+57mg/ 5 mL (c/ 01 frasco de 70mL)
23/01/2019	0069642191	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/01/2019	0069642191	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/01/2019	Advertências e precauções Cuidados de armazenamento do medicamento Posologia e modo de usar Reações adversas Dizeres legais (endereçamento) Layout	VPS07	400+57mg/ 5 mL (c/ 01 frasco de 70mL)
25/07/2019	1023128195	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/07/2019	1023128195	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/07/2019	8.Posologia e modo de usar	VPS08	400+57mg/ 5 mL (c/ 01 frasco de 70mL)

27/11/2019	3277404194	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2019	3277404194	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2019	9.REAÇÕES ADVERSAS	VPS09	400+57mg/ 5 mL (c/ 01 frasco de 70mL)
22/01/2021	0287790212	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2021	0287790212	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2021	8.Posologia e modo de usar	VPS10	400+57mg/ 5 mL (c/ 01 frasco de 70mL)
25/02/2021	0752522212	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/02/2021	0752522212	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/02/2021	8. Posologia e modo de usar 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS11	400+57mg/ 5 mL (c/ 01 frasco de 70mL)
08/03/2021	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2021	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2021	NA	VPS11	400+57mg/ 5 mL (c/ 01 frasco de 70mL)