

**SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD**  
**amoxicilina + clavulanato de potássio**

**EMS SIGMA PHARMA LTDA**

**Comprimido revestido**

**875 mg +125 mg**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD

amoxicilina + clavulanato de potássio

## MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

### 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 potássio**	148,908 mg
excipiente*** q.s.p.	1 com rev

\*equivalente a 875 mg de amoxicilina.

\*\*equivalente a 125 mg de ácido clavulânico.

\*\*\*povidona, amidoglicolato de sódio, hipromelose, macrogol, etilcelulose, talco, estearato de magnésio, dióxido de titânio, celulose microcristalina e dióxido de silício.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** deve ser utilizado de acordo com as diretrizes locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

**SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** 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.

**SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** para administração oral, duas vezes ao dia, é indicado 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 ao **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** 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 ao **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD**, 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 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 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

##### 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 I 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 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 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, 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 T<sub>1/2</sub> ou a C<sub>máx</sub> da amoxicilina após normalização nas diferentes doses administradas. De forma similar, não se observa nenhuma diferença nos valores de T<sub>1/2</sub>, C<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub>, T<sub>máx</sub>, T<sub>1/2</sub> 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 <sub>máx</sub> (mg/L)	T <sub>máx</sub> * (horas)	AUC (mg.h/L)	T <sub>1/2</sub> (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-hidroxitano-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

**SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a betalactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas.

**SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** é também contraindicado para pacientes com histórico prévio de icterícia/disfunção hepática associadas a seu uso ou ao uso de penicilina.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar o tratamento com **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** deve-se fazer uma pesquisa cuidadosa sobre reações prévias de hipersensibilidade a penicilinas e cefalosporinas ou a outros alérgenos.

Há relatos de reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações adversas severas anafilactoides e cutâneas) em pacientes que receberam tratamento com penicilina. Essas reações ocorrem, mais provavelmente, em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina (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”). Se uma reação alérgica ocorrer, a terapia com **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** deve ser descontinuada e uma terapia alternativa apropriada deve ser estabelecida. Reações anafiláticas sérias requerem tratamento emergencial imediato com adrenalina. Pode ser requerido também tratamento com oxigênio, esteroides intravenosos (I.V.), e gerenciamento das vias aéreas (incluindo intubação).

Deve-se evitar o uso de **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** em pacientes sob suspeita de mononucleose, uma vez que a ocorrência de rash cutâneo de aspecto morbiliforme tem sido associada à amoxicilina.

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

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

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

Observaram-se alterações nos testes de função hepática em alguns pacientes sob tratamento com **SIGMA-CLAV** amoxicilina + clavulanato de potássio. A significância clínica dessas alterações é incerta, mas **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** deve ser usado com cautela em pacientes que apresentam evidências de disfunção hepática.

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

Para os pacientes com insuficiência renal, deve-se ajustar a dosagem de **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** de acordo com o grau de disfunção (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Nos pacientes que apresentaram redução da diurese, raramente se observou cristalúria, que ocorreu sobretudo com terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de amoxicilina, é recomendável que se mantenha ingestão adequada de líquidos para reduzir a possibilidade de cristalúria associada 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

Estudos sobre reprodução em animais (camundongos e ratos) nos quais **SIGMA-CLAV** amoxicilina + clavulanato de potássio foi administrado por via oral e parenteral não demonstraram efeitos teratogênicos. Em um único estudo, feito em mulheres que haviam tido parto prematuro com ruptura precoce da bolsa amniótica, relatou-se que o uso profilático de **SIGMA-CLAV** 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 **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** deve ser evitado na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que o médico o considere essencial.

**SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** 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 **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** pode resultar em aumento e prolongamento dos níveis da amoxicilina no sangue, mas não do ácido clavulânico.

O uso concomitante de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reações alérgicas da pele. Não há dados sobre o uso concomitante de **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** e alopurinol.

Tal como ocorre com outros antibióticos, **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** pode afetar a flora intestinal, levando à menor reabsorção de estrógenos e reduzindo, assim, a 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 tratamento com amoxicilina. Se a coadministração for necessária, o tempo de protrombina e a INR devem ser cuidadosamente monitorados com adição ou retirada de **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD**.

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 armazenamento**

**SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** não deve ser tomado após o fim do prazo de validade descrito na embalagem. O medicamento deve ser mantido na embalagem original.

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 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 gastrointestinal, deve-se administrar o medicamento no início da refeição. A absorção de **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** é ideal quando a administração se dá no início da refeição.

### **Posologia**

Um comprimido de **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** 875 mg + 125 mg, duas vezes ao dia.

### **Pacientes com insuficiência renal**

Para pacientes com TFG  $\geq 30$  mL/min, nenhum ajuste de dosagem é necessário. Para pacientes com TFG  $< 30$  mL/min, **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** 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 viaparenteral 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 ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e muito raras ( $< 1/10.000$ ).

### Reação muito comum ( $\geq 1/10$ )

- 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 ( $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ )

- vertigem e cefaleia;
- indigestão;
- aumento moderado de AST ou ALT em pacientes sob tratamento com antibióticos betalactâmicos\*\*; o significado desse achado ainda não está claro;
- rash cutâneo, prurido e urticária (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado).

### Reações raras ( $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ )

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

### Reações muito raras ( $< 1/10.000$ )

- agranulocitose reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina;
- edema angioneurótico, anafilaxia, vasculite por hipersensibilidade e doença do soro;
- Síndrome de Kounis (vide “Advertências e Precauções”);
- hiperatividade reversível e convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com função renal prejudicada ou naqueles que recebem altas dosagens);
- colite associada a antibióticos (inclusive colite pseudomembranosa e hemorrágica) (vide “Advertências e Precauções”);
- hepatite e icterícia colestática\*\* (esses eventos também ocorrem com outras penicilinas ou cefalosporinas);
- síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, dermatite bolhosa e esfoliativa, exantema pustuloso generalizado agudo (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado) e reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS);
- nefrite intersticial e cristalúria (vide “Superdose”);
- língua pilosa negra;
- meningite asséptica.

\*A náusea está mais associada com altas dosagens orais; se forem evidentes, as reações gastrintestinais podem ser reduzidas administrando-se **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** no início de uma refeição.

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

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

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

## 10. SUPERDOSE

É pouco provável que ocorram problemas causados por superdosagem de **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD**. Caso sintomas gastrintestinais e distúrbios do balanço hidroeletrólítico se tornem evidentes, deve-se instituir tratamento sintomático, com atenção para o balanço de água/eletrolitos.

**SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** pode ser removido da circulação por hemodiálise. Observou-se cristalúria associada ao uso de

amoxicilina.

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

### **INFORMAÇÕES ADICIONAIS**

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

O clavulanato isolado possui baixa atividade antibacteriana; entretanto, em associação com a amoxicilina, como em **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD**, ele produz um agente antibiótico de amplo espectro e de larga aplicação em hospitais e na clínica geral.

A farmacocinética dos dois componentes de **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** é quase equivalente. O pico dos níveis séricos das duas substâncias ocorre cerca de 1 hora após a administração oral.

A absorção de **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** 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 **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** pode aumentar os níveis séricos a valores proporcionalmente mais altos.

### **III - DIZERES LEGAIS**

MS-1.3569.0714

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF-SP nº 22.883

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 00.923.140/0001-31

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

Jaguariúna/SP

Comercializado por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

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



**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/05/2022.**

**bula-prof-521212-SIG-180522**

**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
07/06/2017	1126589/17-2	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	Identificação do medicamento	VP/VPS	Embalagem contendo 10, 12, 14, 20, 30, 42 (embalagem fracionável) e 60 comprimidos revestidos.
25/08/2017	1799219/17-2	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VP/VPS	Embalagem contendo 10, 12, 14, 20, 30, 42* ou 60 comprimidos revestidos. *Embalagem Fracionável
13/12/2017	2282146/17-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	Embalagem contendo 10, 12, 14, 20, 30, 42* ou 60 comprimidos revestidos. *Embalagem Fracionável
							8. Quais os males que este medicamento pode me causar?		
							5. Advertências e precauções	VPS	
							9. Reações adversas		
21/12/2018	1204075/18-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	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	VP / VPS	Embalagem contendo 10, 12, 14, 20, 30, 42* ou 60 comprimidos revestidos. *Embalagem Fracionável
							7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS Dizeres Legais		

22/11/2019	3232889/19-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem contendo 10, 12, 14, 20, 30, 42* ou 60 comprimidos revestidos. *Embalagem Fracionável
13/04/2021	1415124/21-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	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	2735990/22-2	(10450) – SIMILAR – 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
		(10450) – SIMILAR – 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

**SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD**  
**amoxicilina + clavulanato de potássio**

**EMS SIGMA PHARMA LTDA**

**Pó para suspensão oral**

**400 mg/5 mL + 57 mg/5 mL**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD

amoxicilina + clavulanato de potássio

### MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

### APRESENTAÇÃO

Pó para suspensão oral 400 mg/5 mL + 57 mg/5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 70 mL, acompanhado de um copo dosador e seringa dosadora.

### USO ORAL

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 MESES DE IDADE

### COMPOSIÇÃO

Cada dose de 5 mL de suspensão oral após reconstituição contém:

amoxicilina tri-hidratada*	459,155 mg
clavulanato de potássio**	67,902 mg
veículo*** q.s.p.	5 mL

\*equivalente a 400 mg de amoxicilina.

\*\*equivalente a 57 mg de ácido clavulânico.

\*\*\*goma xantana, sucralose, essência de laranja, ácido succínico, dióxido de silício, manitol.

Cada mL da suspensão oral (após reconstituição) contém 80,000 mg de amoxicilina e 11,400 mg de ácido clavulânico (ou, em 5 mL da suspensão oral contém 400 mg de amoxicilina e 57 mg de ácido clavulânico).

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** deve ser utilizado de acordo com os guias locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

**SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** 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.

**SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** 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 **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** 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 ao **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** 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 de potássio 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 em comparação ao que recebeu amoxicilina + clavulanato de potássio três vezes ao dia.

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

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

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

A presença do ácido clavulânico na fórmula do medicamento 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 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 de potássio em administração de três vezes ao dia com o uso duas vezes ao dia. Todos esses dados indicam que a farmacocinética de eliminação observada em adultos também se aplica a crianças com função renal madura.

O momento da administração de amoxicilina + clavulanato de potássio em relação ao início da refeição não tem efeitos marcantes sobre a farmacocinética da amoxicilina em pacientes adultos. Em um estudo sobre biodisponibilidade, o momento de administração em relação ao início da refeição teve efeito marcante sobre a farmacocinética do clavulanato. No que se refere à AUC e à  $C_{máx}$  do clavulanato, os valores médios mais altos e as menores variabilidades interpacientes foram atingidos com a administração de 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.

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

#### Efeitos Farmacodinâmicos

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

#### Espécies comumente sensíveis

##### Bactérias gram-positivas:

- **aeróbias** – *Staphylococcus aureus* (sensível a meticilina)\*, *Staphylococcus saprophyticus* (sensível a meticilina), *Staphylococcus coagulase-negativo* (sensível a meticilina), *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*\*†, *Bacillus*

*anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus agalactiae*\*<sup>†</sup>, *Streptococcus spp.* (outros beta-hemolíticos)\*<sup>†</sup>.

- **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*\*<sup>†</sup>, *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

<sup>†</sup> microrganismos que não produzem betalactamase. Se um microrganismo isolado é sensível a amoxicilina, pode ser considerado sensível à 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. 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 (vide “Interações Medicamentosas”).

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**SIGMA-CLAV® BD** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a betalactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas.

**SIGMA-CLAV® BD** também é 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 **SIGMA-CLAV® BD**, 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 (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”). Essas reações ocorrem, mais provavelmente, em indivíduos com histórico de hipersensibilidade à penicilina. Se houver reação alérgica, deve-se interromper o tratamento com **SIGMA-CLAV® BD** 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 **SIGMA-CLAV® BD** em pacientes sob suspeita de mononucleose, uma vez que a ocorrência de rash cutâneo de aspecto morbiliforme tem sido associada à amoxicilina (vide “Contraindicações”).

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

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

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

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

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

**SIGMA-CLAV® BD** 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 (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**

Estudos sobre reprodução com animais (camundongos e ratos) que receberam amoxicilina + clavulanato de potássio em administração oral e parenteral não demonstraram efeitos teratogênicos. Em um único estudo, feito com mulheres que tiveram parto prematuro e ruptura precoce da bolsa amniótica, relatou-se que o uso profilático de amoxicilina + clavulanato de potássio pode estar associado ao aumento do risco de o recém-nascido apresentar enterocolite

necrotizante. Assim como todos os medicamentos, o uso de **SIGMA-CLAV® BD** deve ser evitado na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que o médico o considere essencial.

**SIGMA-CLAV® BD** 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 **SIGMA-CLAV® BD** 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 **SIGMA-CLAV® BD** com alopurinol.

Tal como ocorre com outros antibióticos, **SIGMA-CLAV® BD** 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 **SIGMA-CLAV® BD**.

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**

**SIGMA-CLAV® BD** não deve ser tomado após o fim do prazo de validade descrito na embalagem. Este deve ser armazenado em sua embalagem original.

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

A suspensão oral, após a reconstituição, ficará estável por sete dias, devendo, para isso, ser conservada em refrigerador (2°C a 8°C). Não congelar (vide “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.

**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.**

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

Características físicas e organolépticas:

Pó fino, uniforme, na cor branca a amarelada com odor e sabor de laranja que, após reconstituído, torna-se uma suspensão homogênea, na cor branca a amarelada, com odor e sabor de laranja.

**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**

**SIGMA-CLAV® BD** acompanha um copo dosador e seringa dosadora para medir a dosagem correta.

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

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

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

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

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

Para minimizar uma potencial intolerância gastrointestinal, administre o medicamento no início da refeição. A absorção de **SIGMA-CLAV® BD** 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

1) Antes de abrir, agite o frasco para dispersar o pó.



2) Adicione água filtrada (em temperatura ambiente) até atingir a marca indicada no frasco.



3) Recoloque a tampa e agite bem até que o pó se misture totalmente com a água.



4) 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.



5) **SIGMA-CLAV® BD** deve ser tomado duas vezes ao dia, de 12 em 12 horas. Lembre-se de guardá-la na geladeira pelo período máximo de sete dias.



6) Lembre-se de agitar o frasco antes de cada nova administração.



### Instruções para utilização da seringa dosadora

1) Agite muito bem a suspensão do frasco antes de cada dose.



2) Após realizar a reconstituição do produto, abra de novo a tampa de **SIGMA-CLAV® BD** e encaixe totalmente o batoque (fechado) na boca do frasco.



3) A seringa dosadora não pode conter ar. Para retirá-la, puxe e empurre o êmbolo vazio. Em seguida, encaixe a seringa na boca do frasco. Segure o frasco de cabeça para baixo e puxe o êmbolo do dosador até que a dose prescrita se alinhe com a base do dosador.



4) Introduza o dosador na boca e pressione devagar o êmbolo para que o líquido não saia com muita força. Lave bem o dosador após a utilização.



5) Enxague bem a seringa em água limpa. Deixe a seringa secar completamente antes do próximo uso.

6) Lembre-se de mantê-lo na geladeira pelo período máximo de sete dias, de agitar o frasco e de retirar o ar da seringa toda vez que uma dose for administrada. Após sete dias, o produto deve ser descartado.

### Instruções para utilização do copo dosador

**Agitar bem o frasco sempre que for administrar o produto.**

1) Após realizara reconstituição do produto, retirar do frasco a dose recomendada utilizando o copo dosador.



2) Administrar por via oral.



**SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** 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, 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 0800 0191914.**

### 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 **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** é otimizada quando tomada 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.

**SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** pó para suspensão oral é apresentado em frascos que contêm um copo dosador e uma seringa dosadora. Para a preparação das suspensões, vide “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, **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** 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 < /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;
- Síndrome de Kounis (vide “Advertências e Precauções”);
- 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) (vide “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 penicínicos 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 e 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 **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD**. Caso sintomas gastrintestinais e distúrbios do balanço hidroeletrólítico se tornem evidentes, deve-se instituir tratamento sintomático, com atenção para o balanço de água/eletrolitos.

**SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** 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 **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** 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 **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** se torna um agente antibiótico de amplo espectro e de larga aplicação em hospitais e na clínica geral.

A farmacocinética dos dois componentes, amoxicilina e clavulanato de potássio, é quase equivalente. O pico dos níveis séricos das duas substâncias ocorre cerca de 1 hora após a administração oral. A absorção de **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** 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 **SIGMA-CLAV<sup>®</sup> BD** pode aumentar os níveis séricos a valores proporcionalmente mais altos.

#### **III - DIZERES LEGAIS**

MS-1.3569.0712

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF-SP nº 22.883

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**  
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08  
Bairro Chácara Assay  
Hortolândia/SP – CEP: 13186-901  
CNPJ: 00.923.140/0001-31  
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**  
Jaguariúna/SP

Comercializado por: **EMS S/A**  
Hortolândia/SP

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

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

 **SAC 0800-019 19 14**  
[www.ems.com.br](http://www.ems.com.br)



**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 28/06/2022.**

**bula-prof-521187-SIG-v0**

**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
08/06/2017	1130413/17-8	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	Identificação do medicamento	VP/VPS	Embalagem com frasco de 70 mL, acompanhado de copo dosador e seringa dosadora.
16/08/2017	1728364/17-7	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? Dizeres Legais	VP	Embalagem com frasco de 70 mL, acompanhado de copo dosador e seringa dosadora.
							8. POSOLOGIA E MODO DE USAR Dizeres Legais	VPS	
14/12/2017	2286192/17-1	10450 – SIMILAR – 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	Embalagem com frasco de 70 mL, acompanhado de copo dosador e seringa dosadora.
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
10/08/2018	0793681/18-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Embalagem com frasco de 70 mL, acompanhado de copo dosador e seringa dosadora.
							I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	

21/12/2018	1204243/18-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12de 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? Interações Medicamentosas 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Pó para suspensão oral. Embalagem com frasco de 70 mL, acompanhado de copo dosador e seringa dosadora.
28/05/2019	0473741/19-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	COMPOSIÇÃO	VP	Pó para suspensão oral. Embalagem com frasco de 70 mL, acompanhado de copo dosador e seringa dosadora.
							COMPOSIÇÃO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
17/06/2019	0534769/19-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	COMPOSIÇÃO	VP VPS	Pó para suspensão oral. Embalagem com frasco de 70 mL, acompanhado de copo dosador e seringa dosadora.
20/08/2019	2018120/19-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO APRESENTAÇÕES II) INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Pó para suspensão oral 400 mg/ 5 mL + 57 mg/ 5 mL em embalagem com 1 frasco de 70 mL, acompanhado de um copo dosador e seringa dosadora.

22/11/2019	3226063/19-6	10450 – SIMILAR – 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	Pó para suspensão oral 400 mg/ 5 mL + 57 mg/ 5 mL em embalagem com 1 frasco de 70 mL, acompanhado de um copo dosador e seringa dosadora.
-23/04/2021	-1556707/21-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2018	1095373/18-6	10507 - SIMILAR - Modificação o Pós-Registro - CLONE	06/05/2019	I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS III) DIZERES LEGAIS  I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III) DIZERES LEGAIS	VPS  VP	Pó para suspensão oral 400 mg/ 5 mL + 57 mg/ 5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 70 mL, acompanhado de um copo dosador e seringa dosadora.
17/05/2022	2735797/22-8	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/	N/A	N/A	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS  DIZERES LEGAIS	VP  VPS	Pó para suspensão oral 400 mg/5 mL + 57 mg/5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 70 mL, acompanhado de um copo dosador e seringa dosadora.
03/06/2022	4252573/22-0	(10450) – SIMILAR – 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	Pó para suspensão oral 400 mg/5 mL + 57 mg/5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 70 mL, acompanhado de um copo dosador e seringa dosadora.

31/08/2022	4636040/22-8	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9.REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Pó para suspensão oral 400 mg/5 mL + 57 mg/5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 70 mL, acompanhado de um copo dosador e seringa dosadora.
		(10450) – SIMILAR – 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	Pó para suspensão oral 400 mg/5 mL + 57 mg/5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 70 mL, acompanhado de um copo dosador e seringa dosadora.