

Clavulin

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

500mg + 125mg



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Clavulin®

amoxicilina + clavulanato de potássio

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido: embalagens com 21 e 30 unidades de 500 mg + 125 mg

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 12 ANOS)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

amoxicilina (na forma de amoxicilina triidratada) 500 mg

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

excipientes* q.s.p. 1 comprimido

* Excipientes: estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, sílica coloidal anidra, celulose microcristalina, dióxido de titânio, hipromelose, polietilenoglicol, dimeticona.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

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

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

Clavulin® 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

tenham 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.

Clavulin® 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 em **Clavulin®** 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, **Clavulin®** 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.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Yersinia enterocolitica*

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

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

† microrganismos que não produzem beta-lactamase. Se um microrganismo isolado é sensível a amoxicilina, pode ser considerado sensível a **Clavulin®**.

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 **Clavulin®** são similares às produzidas pela administração de dosagens equivalentes e isoladas desse fármaco. A meia-vida da amoxicilina após a administração de **Clavulin®** 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 (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 àquelas produzidas pela administração oral de doses equivalentes de amoxicilina isolada.

Distribuição

Estudos de reprodução em animais demonstraram que tanto a amoxicilina quanto o ácido clavulânico penetram na barreira placentária. No entanto, não foi detectada nenhuma evidência de diminuição da fertilidade ou dano ao feto.

Nenhum dos componentes de **Clavulin®** apresenta forte ligação protéica; o percentual de ligação protéica 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 **Clavulin®** se acumulam em algum órgão.

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

Metabolismo

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

Eliminação

Como com outras penicilinas, a principal via de eliminação da amoxicilina é através dos rins, enquanto que para clavulanato os mecanismos de eliminação são renal e não-renal.

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 **Clavulin®**.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Clavulin® é contraindicado para pacientes com história de reações alérgicas, hipersensibilidade a penicilinas e disfunção hepática/ictéria 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 **Clavulin®**, 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 (anafilactoides) graves e ocasionalmente fatais em pacientes 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 **Clavulin®** e instituir uma terapia adequada. As reações anafilactoides graves requerem tratamento de emergência com epinefrina. Se necessário, pode-se também instituir oxigênio, esteroides intravenosos e assistência respiratória, inclusive intubação.

Deve-se evitar o uso de **Clavulin®** 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 **Clavulin®** 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 **Clavulin®**. A importância clínica dessas mudanças é incerta, mas **Clavulin®** 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 **Clavulin®**, 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 **Clavulin®** (ver Posologia e Modo de Usar).

Embora **Clavulin®** tenha a característica de baixa toxicidade do grupo dos antibióticos penicilânicos, recomenda-se, durante tratamentos prolongados, o acompanhamento periódico das funções orgânicas, inclusive renais, hepáticas e hematopoiéticas.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

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

Gravidez e lactação

Gravidez

Estudos sobre reprodução em animais (camundongos e ratos) nos quais **Clavulin®** 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 **Clavulin®** 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 **Clavulin®** na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que o médico o considere essencial.

Lactação

Clavulin® 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 o de **Clavulin®** 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 **Clavulin®** e alopurinol. Da mesma forma que outros antibióticos, **Clavulin®** pode afetar a flora intestinal e assim reduzir a reabsorção de estrógenos. Com isso, se **Clavulin®** é usado em combinação com contraceptivos orais, estes podem ter sua eficácia reduzida.

A ingestão de álcool deve ser evitada durante e vários dias após o tratamento com **Clavulin®**.

Clavulin® não deve ser administrado junto com dissulfiram.

Relatou-se prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina em alguns pacientes tratados com **Clavulin®**. 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 **Clavulin®**.

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

Conserva o produto ao abrigo 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.

Apenas remova o envelope para o uso do produto. Os comprimidos devem ser utilizados em até 14 dias após a abertura do envelope.

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 oval, biconvexo, com revestimento de cor branca, que pode ser gravado.

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

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

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

Posologia para tratamento de infecções

Tabela posológica de Clavulin®		
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 **Clavulin®** fornece 20 mg de amoxicilina e 5 mg de ácido clavulânico.

Os comprimidos de **Clavulin®** não são recomendados para crianças menores de 12 anos.

Posologia para insuficiência renal

Adultos

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

Crianças

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

* Cada dose de 18,75 mg de **Clavulin®** fornece 15 mg de amoxicilina e 3,75 mg de ácido clavulânico.

Posologia para insuficiência hepática

O tratamento deve ser cauteloso; monitore a função hepática em intervalos regulares.

Em casos de infecção grave, deve-se aumentar a posologia.

No caso de crianças que pesam 40 kg ou mais, deve-se aplicar a posologia para adultos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto 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 e <1/10), incomuns (>1/1.000 e <1/100), raras (>1/10.000 e <1/1.000) e muito raras (<1/10.000).

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

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

- candidíase mucocutânea
- náusea e vômitos (em adultos)*
- diarreia, náusea e vômitos (em crianças)*
- vaginite

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)

- 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 exfoliativa bolhosa e exantema pustuloso generalizado agudo
- nefrite intersticial e cristalúria

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 o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

É pouco provável que ocorram problemas causados por superdosagem de **Clavulin®**. 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 em **Clavulin®** 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 **Clavulin®**, torna-se um agente antibiótico de amplo espectro e de larga aplicação em hospitais e na clínica geral.

Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde Clavulin® comprimidos revestidos



A farmacocinética dos dois componentes de **Clavulin®** é quase equivalente. O pico dos níveis séricos das duas substâncias ocorre cerca de 1 hora após a administração oral. A absorção de **Clavulin®** 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 **Clavulin®** pode aumentar os níveis séricos a valores proporcionalmente mais altos.

III) DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0107.0076

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: SmithKline Beecham Pharmaceuticals

Clarendon Road, West Sussex, Worthing – Inglaterra

Registrado e importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

C.N.P.J.: 33.247.743/0001-10



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Clavulin_comrev_GDS21_IPI12_L0096



Clavulin

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Suspensão oral

100ml

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® pó para suspensão oral



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Clavulin®

amoxicilina + clavulanato de potássio

APRESENTAÇÕES

Pó para suspensão oral: embalagens com frasco de 100 mL (125 mg + 31,25 mg/5 mL ou 250 mg + 62,50 mg/5 mL) de suspensão. Contém 1 copo dosador.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 2 MESES DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Pó para suspensão oral

Cada dose de 5 mL de suspensão oral de 125 mg + 31,25 mg contém:

amoxicilina (na forma de amoxicilina triidratada)	125 mg
ácido clavulânico (na forma de clavulanato de potássio)	31,25 mg
veículo* q.s.p.	5 mL

Cada dose de 5 mL de suspensão oral de 250 mg + 62,50 mg contém:

amoxicilina (na forma de amoxicilina triidratada)	250 mg
ácido clavulânico (na forma de clavulanato de potássio)	62,50 mg
veículo* q.s.p.	5 mL

* Veículo: goma xantana, aspartame, ácido succínico, sílica coloidal anidra, hipromelose, aroma de laranja, aroma de framboesa, aroma de caramelo e dióxido de silício.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Clavulin®, deve ser utilizado de acordo com as diretrizes locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade

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

Clavulin®, 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, sepsse puerperal e sepsse intra-abdominal.

A sensibilidade ao Clavulin® 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 Clavulin® seja indicado apenas para os processos infecciosos referidos anteriormente, as infecções causadas por germes sensíveis à amoxicilina (ampicilina) também podem ser tratadas com o medicamento devido à presença desse fármaco em sua fórmula. Assim, as infecções mistas causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina e por microrganismos produtores de betalactamases sensíveis a Clavulin® 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. SI, 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 diária 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

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® pó para suspensão oral

Clavulin® 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.

Clavulin® 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 em **Clavulin®** 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, **Clavulin®** 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*), *Canpnoctophaga 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 beta-lactamase. Se um microrganismo isolado é sensível a amoxicilina, pode ser considerado sensível a **Clavulin®**.

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 tomada no início de uma refeição.

As concentrações séricas da amoxicilina alcançadas com o uso de **Clavulin®** são similares às produzidas pela administração de dosagens equivalentes e isoladas desse fármaco. A meia-vida da amoxicilina após a administração de **Clavulin®** 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.

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® pó para suspensão oral

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 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 **Clavulin®** apresenta forte ligação protéica; o percentual de ligação protéica 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 **Clavulin®** se acumulam em algum órgão.

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

Metabolismo

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

Eliminação

Como com outras penicilinas, a principal via de eliminação da amoxicilina é através dos rins, enquanto que para clavulanato os mecanismos de eliminação são renal e não-renal.

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 **Clavulin®**.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Clavulin® é contraindicado para pacientes com história de reações alérgicas, hipersensibilidade a penicilinas e disfunção hepática/ictéria 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 **Clavulin®**, 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 (anafilactoides) graves e ocasionalmente fatais em pacientes que recebem tratamento com derivados penicilínicos (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

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® pó para suspensão oral

de **Clavulin®** e instituir uma terapia adequada. As reações anafilactoides graves requerem tratamento de emergência com epinefrina. Se necessário, pode-se também instituir oxigênio, esteroides intravenosos e assistência respiratória, inclusive entubação.

Deve-se evitar o uso de **Clavulin®** 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 suscetíveis.

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 **Clavulin®** 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 **Clavulin®**. A importância clínica dessas mudanças é incerta, mas **Clavulin®** 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 **Clavulin®**, 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 **Clavulin®** (ver Posologia e Modo de Usar).

Embora **Clavulin®** 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.

Clavulin® em suspensão contém 12,5 mg de aspartame por dose de 5 mL. Como o aspartame é fonte de fenilalanina, deve-se usar **Clavulin®** suspensão com cautela nos pacientes que têm fenilcetonúria.

Atenção, fenilcetonúricos: este medicamento contém fenilalanina.

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 **Clavulin®** 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 **Clavulin®** 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 **Clavulin®** na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que o médico o considere essencial.

Lactação

Clavulin® 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 o de **Clavulin®** 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 **Clavulin®** e alopurinol. Da mesma forma que outros antibióticos, este medicamento pode afetar a flora intestinal e assim reduzir a reabsorção de estrógenos. Por isso, se **Clavulin®** for usado em combinação com contraceptivos orais, a eficácia destes últimos pode reduzir-se.

A ingestão de álcool deve ser evitada durante e vários dias após o tratamento com **Clavulin®**.

Clavulin® não deve ser administrado junto com dissulfiram.

Relatou-se prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina em alguns pacientes tratados com **Clavulin®**. Assim, este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes sob tratamento com anticoagulantes.

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® pó para suspensão oral

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 a adição ou interrupção da terapia com **Clavulin®**. 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

Conserve o produto ao abrigo 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.

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

Sem refrigeração, a suspensão escurece gradativamente, apresentando coloração amarelo-escura após 48 horas e marrom-tijolo em 96 horas. Depois de oito dias, mesmo guardada em 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 por sete dias em geladeira.

Aspecto físico/características organolépticas

Pó fino de cor branca, com odor e sabor de laranja, isento de partículas estranhas.

Tanto o pó quanto a suspensão apresentam, imediatamente após a reconstituição, uma coloração que pode variar do branco ao creme.

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

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

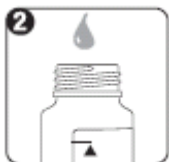
O tratamento não deve ser estendido por mais de 14 dias sem revisão.

Instruções para reconstituição

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



1. Clavulin® tem uma tampa de alumínio. Para abri-la, gire-a no sentido anti-horário, conforme a Figura 1.



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

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



3. 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.

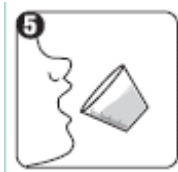
Agite novamente e espere até que o produto (sem espuma) atinja a marca indicada no frasco. Repita o procedimento quantas vezes forem necessárias até que o produto atinja o nível correto.



4. Abra novamente a tampa de Clavulin® e encha o copo dosador até a dosagem prescrita. As doses estão discriminadas em mL no copo dosador.

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® pó para suspensão oral



5. Vire o copo para verter todo o medicamento na boca (Figura 5). Lave bem o copo dosador após a utilização.

Lembre-se de guardar o produto na geladeira pelo período máximo de sete dias e de AGITAR O FRASCO TODA VEZ QUE ADMINISTRAR AS DOSES.

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 DDG 0800 701 22 33.

Tanto o pó quanto a suspensão apresentam, imediatamente após a reconstituição, uma coloração que pode variar do branco ao creme. A suspensão oral, após a reconstituição, ficará estável por sete dias, devendo, para isso, ser conservada em geladeira (2°C a 8°C). Sem refrigeração, a suspensão escurece gradativamente, apresentando coloração amarelo-escura após 48 horas e marrom-tijolo em 96 horas. Depois de oito dias, mesmo guardada em geladeira, a suspensão torna-se amarelo-escura e, em dez dias, passa a marrom-tijolo. Portanto, após sete dias, o produto deve ser descartado.

Posologia para tratamento de infecções

Tabela posológica de Clavulin®		
Idade	Apresentação	Dosagem
Crianças abaixo de 1 ano	Suspensão oral 125 mg + 31,25 mg/5 mL	2,5 mL três vezes ao dia*
1-6 anos (10-18 kg)	Suspensão oral 125 mg + 31,25 mg/5 mL	5 mL três vezes ao dia
6-12 anos (18-40 kg)	Suspensão oral 250 mg + 62,50 mg/5 mL	5 mL três vezes ao dia
Adultos e crianças acima de 12 anos*	Suspensão oral 250 mg + 62,50 mg/5 mL	10 mL 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 Clavulin® fornece 20 mg de amoxicilina e 5 mg de ácido clavulânico.

- Posologia para insuficiência renal

. Adultos

Insuficiência leve (clearance de creatinina >30 mL/min)	Insuficiência moderada (clearance de creatinina 10-30 mL/min)	Insuficiência grave (clearance de creatinina <10 mL/min)
Sem alterações de dosagem	1 dose de 500 mg + 125 mg duas vezes ao dia,	500 mg + 125 mg não é recomendado

. Crianças

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

* Cada dose de 18,75 mg de Clavulin® fornece 15 mg de amoxicilina e 3,75 mg de ácido clavulânico. A suspensão de 125 mg + 31,25 mg/5 mL fornece 18,75 mg de Clavulin® a cada 0,6 mL de suspensão. A suspensão de 250 mg + 62,50 mg/5 mL fornece 18,75 mg de Clavulin® a cada 0,3 mL de suspensão.

- Posologia para insuficiência hepática

O tratamento deve ser cauteloso; monitore a função hepática em intervalos regulares.

Em casos de infecção grave, a posologia deve ser aumentada de acordo com as instruções médicas.

Em crianças que pesam 40 kg ou mais, deve-se aplicar a posologia para adultos.

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.

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® pó para suspensão oral

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

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

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

- candidíase mucocutânea
- náusea e vômitos (em adultos)*
- diarreia, náusea e vômitos (em crianças)*
- vaginite

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)

- tonteira
- 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)
- houve relatos muito raros de descoloração superficial dos dentes em crianças; uma boa higiene oral pode ajudar a prevenir a descoloração dos dentes, já que o produto é normalmente removido pela escovação
- 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 exfoliativa bolhosa e exantema pustuloso generalizado agudo
- nefrite intersticial e cristalúria

Outras reações adversas

- trombocitopenia púrpura
- ansiedade, insônia e confusão mental
- glossite

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

* A náusea está comumente associada a altas dosagens orais. Caso reações gastrointestinais 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 causar efeitos hepáticos indesejáveis.

Em casos de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

É pouco provável que ocorram problemas causados por superdosagem de **Clavulin®**. Caso sintomas gastrointestinais 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 de 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 em **Clavulin®** 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 **Clavulin®**, produz um agente antibiótico de amplo espectro e de larga aplicação em hospitais e na clínica geral.

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® pó para suspensão oral

A farmacocinética dos dois componentes de **Clavulin®** é quase equivalente. O pico dos níveis séricos das duas substâncias ocorre cerca de 1 hora após a administração oral. A absorção de **Clavulin®** 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 **Clavulin®** pode aumentar os níveis séricos a valores proporcionalmente mais altos.

III) DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0107.0076

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: SmithKline Beecham Pharmaceuticals

Clarendon Road, West Sussex, Worthing – Inglaterra

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

C.N.P.J.: 33.247.743/0001-10



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

CLAVULIN_POSUSORAL_GDS21_IPI12_L0095



Clavulin

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Injetável

500mg+100mg ou 1g+200mg

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® injetável



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Clavulin®

amoxicilina + clavulanato de potássio

APRESENTAÇÕES

Pó líofilo injetável.

Apresentado em embalagens com 10 frascos-ampola de 500 mg + 100 mg ou de 1 g + 200 mg.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO INTRAVENOSO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 500 mg + 100 mg contém:

amoxicilina (na forma sódica)500 mg
ácido clavulânico (na forma de clavulanato de potássio)100 mg

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

amoxicilina (na forma sódica) 1.000 mg
ácido clavulânico (na forma de clavulanato de potássio)200 mg

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Clavulin® IV deve ser utilizado de acordo com os guias locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

Clavulin® IV é indicado para tratamentos de curta duração de infecções bacterianas dos seguintes sítios:

- **infecções do trato respiratório superior** (inclusive ouvido, nariz e garganta), como amigdalite, sinusite e otite média;
- **infecções do trato respiratório inferior**, como bronquite aguda e crônica, pneumonia lobar e broncopneumonia;
- **infecções do trato geniturinário**, como cistite, uretrite, pielonefrite e infecções genitais femininas;
- **infecções da pele e dos tecidos moles**, como furúnculos, abscessos, celulite e ferimentos infectados;
- **infecções dos ossos e das articulações**, como osteomielite;
- **outras infecções**, como aborto séptico, sepse puerperal, sepse intra-abdominal, sepse, peritonite e infecções pós-cirúrgicas.

Clavulin® IV também é indicado para profilaxia de infecções que podem ser associadas a procedimentos cirúrgicos de grande porte, tais como gastrintestinais, pélvicos, de cabeça e pescoço, cardíacos, renais, de restauração de articulações e do trato biliar.

Embora este medicamento seja indicado apenas para as condições listadas acima, as infecções causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina também podem ser tratadas com **Clavulin®** devido à presença desse fármaco em sua fórmula. Assim, as infecções mistas causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina e por microrganismos produtores de betalactamases sensíveis a **Clavulin®** não devem exigir a adição de outro antibiótico.

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

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

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

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

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® injetável

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Clavulin® é um antibiótico de amplo espectro que possui a propriedade de atuar contra microrganismos gram-positivos e gram-negativos, produtores ou não de betalactamases.

A amoxicilina é uma penicilina semissintética com amplo espectro de ação e deriva do núcleo básico da penicilina, o ácido 6-aminopenicilânico. O ácido clavulânico é uma substância produzida pela fermentação do *Streptomyces clavuligerus*, que tem a propriedade especial de inativar de modo irreversível as enzimas betalactamases, permitindo, dessa forma, que os microrganismos se tornem sensíveis à rápida ação bactericida da amoxicilina. Ambos os sais possuem propriedades farmacocinéticas muito equivalentes.

Tanto a amoxicilina quanto o clavulanato de potássio são bem absorvidos não apenas pela via entérica como também pela parenteral.

As concentrações séricas da amoxicilina alcançadas com o uso de **Clavulin®** são similares às produzidas pela administração de dosagens equivalentes e isoladas desse fármaco. A meia-vida da amoxicilina após a administração de **Clavulin®** é de 1,3 hora e a do ácido clavulânico é de 1,0 hora.

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

Nenhum dos componentes de **Clavulin®** apresenta forte ligação proteica; o índice de ligação proteica do ácido clavulânico é de 25%, enquanto o da amoxicilina é de 18%.

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

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

Cada frasco-ampola de **Clavulin®** 500 mg + 100 mg contém 0,63 mEq de potássio e cada frasco-ampola de **Clavulin®** 1 g + 200 mg contém 1,26 mEq de potássio.

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

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

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

Espécies comumente sensíveis

Bactérias gram-positivas:

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

Bactérias gram-negativas:

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

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

Espécies que a resistência adquirida pode se tornar um problema

Bactérias gram-negativas:

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

Bactérias gram-positivas:

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

Organismos inerentemente resistentes

Bactérias gram-negativas:

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

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

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® injetável

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

† microrganismos que não produzem beta-lactamase. Se um microrganismo isolado é sensível a amoxicilina, pode ser considerado sensível a **Clavulin®**.

Propriedades Farmacocinéticas

Os resultados dos estudos de farmacocinética nos quais **Clavulin®** foi administrado a grupos de indivíduos sadios como 500/100 (600) mg ou 100/200 (1,2g) por injeção i.v em bolus ou 2000/200 (2,2g) como infusão i.v por 30 minutos são apresentados abaixo.

a) Injeção i.v. em bolus

Dose administrada	Parâmetros farmacocinéticos médios: amoxicilina				
	Dose de amoxicilina	Pico de concentração sérica média (µ/mL)	t _{1/2} (h)	AUC (h.mg/L)	Recuperação na urina (% 0 to 6 h)
500 mg de amoxicilina – 100 mg de clavulanato	500 mg	32.2	1.07	25.5	66.5
1000 mg de amoxicilina – 200 mg de clavulanato	1 g	105.4	0.9	76.3	77.4

Dose administrada	Parâmetros farmacocinéticos médios: clavulanato				
	Dose de clavulanato	Pico de concentração sérica média (µ/mL)	t _{1/2} (h)	AUC (h.mg/L)	Recuperação na urina (% 0 to 6 h)
500 mg de amoxicilina – 100 mg de clavulanato	100 mg	10.5	1.12	9.2	46.0
1000 mg de amoxicilina – 200 mg de clavulanato	200 mg	28.5	0.9	27.9	63.8

(b) Infusão intravenosa por 30 min

Dose administrada	Parâmetros farmacocinéticos médios				
	Dose	Pico de concentração sérica média (µ/mL)	t _{1/2} (h)	AUC (h.mg/L)	Recuperação na urina (% 0 to 6 h)
amoxicilina					
2000 mg de amoxicilina – 200 mg de ácido clavulânico	2 g	108.3	-	119.3	74.4
clavulanato					
2000 mg de amoxicilina – 200 mg de ácido clavulânico	200 mg	13.9	-	18.2	1.4

Absorção

Não aplicável.

Distribuição

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

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

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

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

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

Estudos de reprodução em animais mostraram que tanto a amoxicilina quanto o ácido clavulânico penetram a barreira placentária. No entanto, não há evidências de danos a fertilidade ou ao feto.

Eliminação

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

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® injetável

Aproximadamente de 60 a 70 % da amoxicilina e aproximadamente 40 a 65% do ácido clavulânico são excretados inalterados na urina durante as primeiras seis horas após a administração de uma administração única de 500/100 mg ou 1000/200 mg por injeção i.v. em bolus.

O uso concomitante de probenecida e **Clavulin®** atrasa a excreção renal da amoxicilina mas não do clavulanato (ver Interações).

Metabolismo

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Há relatos de reações de hipersensibilidade (anafilactoides) graves e ocasionalmente fatais em pacientes que recebem tratamento com derivados penicilânicos. Essas reações ocorrem, mais provavelmente, em indivíduos com história de hipersensibilidade a penicilina (ver Contraindicações).

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

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

Para os pacientes com insuficiência renal, deve-se ajustar a dose de **Clavulin®** conforme se recomenda no item Posologia e Modo de Usar.

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

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

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

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

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

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

Em pacientes com oligúria, muito raramente se observou cristalúria, predominantemente com terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de **Clavulin®**, deve-se manter ingestão de líquidos e diurese adequadas a fim de minimizar a possibilidade de cristalúria (ver Superdosagem).

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

Embora a anafilaxia seja mais frequente após tratamento parenteral, pode também ocorrer em pacientes que recebem terapia oral.

Há relatos de casos de pacientes com história de hipersensibilidade à penicilina que tiveram graves reações quando tratados com cefalosporinas. Caso ocorra uma reação alérgica, deve-se descontinuar imediatamente o uso de **Clavulin®** e instituir terapia adequada. As reações anafilactoides graves requerem tratamento de emergência com epinefrina. Pode-se também, se necessário, instituir oxigênio, esteroides intravenosos e assistência respiratória, inclusive entubação.

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

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

Gravidez e lactação

Gravidez

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

Lactação

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

Categoria B de risco na gravidez.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® injetável

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

A ingestão de álcool deve ser evitada durante e vários dias após o tratamento com **Clavulin®**.

Clavulin® não deve ser administrado junto com dissulfiram.

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

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

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

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

Conserve o produto ao abrigo da luz e da umidade e em temperatura não superior a 25°C. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem do produto.

Para informações sobre a estabilidade de **Clavulin® IV** após a reconstituição, ver, em Posologia e Modo de Usar, o item Estabilidade e Compatibilidade.

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

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

Aspecto físico/características organolépticas

Frasco de vidro transparente, vedado com uma tampa de borracha de clorobutila e um lacre de alumínio que contém um nominal de 500 ou 1.000 mg de amoxicilina e 100 ou 200 mg de ácido clavulânico. O conteúdo do frasco é um pó cuja cor varia entre o branco e o creme.

Uma coloração rósea transitória pode ou não aparecer durante a reconstituição. As soluções reconstituídas são normalmente incolores ou de cor esbranquiçada a amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administração

Clavulin® pode ser administrado tanto por injeção intravenosa como por infusão intermitente. Não é adequado para administração intramuscular.

- **Clavulin® 500 mg + 100 mg:** para reconstituir, dissolva em 10 mL de água para injeção (volume final 10,5 mL).

- **Clavulin® 1 g + 200 mg:** para reconstituir, dissolva em 20 mL de água para injeção (volume final 20,9 mL).

Uma coloração rósea transitória pode ou não aparecer durante a reconstituição. As soluções reconstituídas são normalmente incolores ou de cor esbranquiçada a amarelada.

Injeção intravenosa

A estabilidade da solução de **Clavulin® IV** depende da concentração; assim, **Clavulin® IV** deve ser usado imediatamente após a reconstituição e administrado por injeção intravenosa lenta pelo período de 3 a 4 minutos. **Clavulin® IV** deve ser usado no período de 20 minutos após a reconstituição. Não congele. A solução pode ser injetada diretamente na veia ou através de equipo.

Infusão intravenosa

Como alternativa, pode-se preparar infusão de **Clavulin® IV** com água para injeção ou injeção intravenosa de cloreto de sódio (0,9% p/v). Acrescente imediatamente o conteúdo de um frasco-ampola de **Clavulin® 500 mg + 100 mg** reconstituído a 50 mL com fluido para infusão ou o conteúdo de um frasco-ampola de **Clavulin® 1,2 g (1 g + 200 mg)** reconstituído a 100 mL com fluido para infusão. A infusão deve ser administrada durante o período de 30 a 40 minutos. As soluções assim reconstituídas, para infusão, quando misturadas com água estéril para injeção ou solução estéril de cloreto de sódio (0,9%) permanecem estáveis por até 4 horas se forem mantidas na temperatura de 25°C. Para obter informações sobre outros fluidos apropriados para infusão, ver (abaixo) o item Estabilidade e Compatibilidade.

Quaisquer soluções residuais de antibiótico devem ser descartadas.

Clavulin® IV não deve ser misturado a derivados do sangue, a outros fluidos proteínicos, tais como proteínas hidrolisadas, nem a emulsões de lipídeo intravenosas.

Se **Clavulin® IV** for prescrito em conjunto com um aminoglicosídeo, os antibióticos não devem ser misturados na seringa, no frasco de fluido intravenoso nem através de equipo, uma vez que pode ocorrer perda de atividade do aminoglicosídeo em tais condições.

O tratamento pode ter início por via parenteral e continuar com uma preparação oral.

O tratamento não deve ser prolongado além de 14 dias sem revisão.

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® injetável

Estabilidade e compatibilidade

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

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

As soluções reconstituídas não devem ser congeladas.

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

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

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

Posologia para tratamento de infecção

• Adultos e crianças acima de 12 anos

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

• Crianças de 3 meses a 12 anos

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

• Crianças de 0 a 3 meses

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

* Cada dose de 30 mg de **Clavulin®** fornece 5 mg de ácido clavulânico e 25 mg de amoxicilina.

Posologia para profilaxia cirúrgica

• Adultos

A profilaxia cirúrgica com **Clavulin®** deve ter como objetivo proteger o paciente durante o período de risco de infecções. Dessa forma, para adultos, procedimentos que durem menos de 1 hora podem ser cobertos por 1,2 g (1 g + 200 mg) de **Clavulin® IV** administrado na indução da anestesia. Cirurgias mais longas requerem doses subsequentes de 1,2 g (1 g + 200 mg) de **Clavulin® IV** (até quatro doses em 24 horas). Essas doses são geralmente administradas em intervalos de 0, 8, 16 (e 24) horas. Pode-se continuar com tal esquema posológico durante vários dias se o procedimento aumentar significativamente o risco de infecções.

Sinais clínicos claros de infecção na cirurgia requerem um curso normal de terapia intravenosa ou oral com **Clavulin®** no pós-operatório.

Posologia para insuficiência renal

• Adultos

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

• Crianças

Reduções similares de dose podem ser feitas para crianças.

Posologia para insuficiência hepática

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® injetável

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

- candidíase mucocutânea, diarreia

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)

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

Reações raras (>1/10.000 e <1.000)

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

Reações muito raras (<1/10.000)

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

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

Em casos de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

Clavulin® pode ser removido da circulação por hemodiálise.

Houve relatos de casos em que a amoxicilina precipitou em cateteres vesicais após administração intravenosa de altas doses. Nessas condições, a drenagem pelo cateter vesical deve ser checada regularmente.

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

Informações adicionais

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

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

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

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

III) DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0107.0076

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Clarendon Road, West Sussex, Worthing – Inglaterra

Registrado e importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde
Clavulin® injetável

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

CLAVULIN_POLIOFINJ_GDS28_IP109_L0094



Clavulin ES

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Suspensão oral

500ml ou 100ml



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Clavulin® ES

amoxicilina + clavulanato de potássio

APRESENTAÇÕES

Pó para suspensão oral: embalagem com frasco de 50 mL ou 100 mL (600 mg + 42,9 mg/5 mL) de suspensão. Contém 1 seringa dosadora.

USO PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 3 MESES)

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada dose de 5 mL da suspensão oral reconstituída contém:

amoxicilina (na forma de amoxicilina triidratada)	600 mg
ácido clavulânico (na forma de clavulanato de potássio)	42,9 mg
excipientes* q.s.p.	5 mL

* Excipientes: dióxido de silício, goma xantana, aspartame, sílica coloidal anidra, carmelose sódica e aromatizante morango.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Clavulin® ES deve ser utilizado de acordo com os guias locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

Clavulin® ES é indicado para tratamento de pacientes pediátricos com otite média aguda recorrente ou persistente causada por *Streptococcus pneumoniae* (concentração inibitória mínima (CIM) de penicilina menor ou igual a 4 µg/mL), *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. Esses pacientes são frequentemente caracterizados pelo uso de antibióticos nos três meses anteriores e têm até 2 anos de idade ou convivem com outras crianças.

A sensibilidade ao **Clavulin® ES** irá variar com a região e com o tempo. Sempre que disponíveis, dados de sensibilidade locais devem ser consultados. Sempre que necessário, amostragem microbiológica e testes de sensibilidade devem ser realizados.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Para o tratamento de otite média aguda (OMA) persistente ou recorrente, a Academia Americana de Pediatria e a Academia Americana de Médicos de Família (AAP / AAFP) recomendam doses elevadas

amoxicilina / clavulanato 90/6.4 mg / kg / dia.

(Fonte: Pichichero ME, Casey JR. Acute otitis media: making sense of recent guidelines on antimicrobial treatment. J Fam Pract. 2005 Apr;54(4):313-22.)

Um estudo randomizado, cego, multicêntrico avaliou a eficácia de amoxicilina/ ácido clavulânico (90/6.4 mg / kg / d em 2 doses divididas por 10 dias) versus azitromicina (10 mg / kg para um dia seguido por 5 mg / kg / d por 4 dias) no tratamento de otite média aguda (OMA) em 730 crianças com 60-30 meses de idade; e demonstrou que as taxas de sucesso clínico na visita final da terapia, foram 90,5% para a amoxicilina / clavulanato versus 80,9% para azitromicina (P <0,01). A taxa de erradicação bacteriana foi de 94,2% nos pacientes que receberam amoxicilina / clavulanato versus 70,3% naqueles que receberam azitromicina (P <0,001).

(Fonte: Noel GJ, et al. A randomized comparative study of levofloxacin versus amoxicillin/clavulanate for treatment of infants and young children with recurrent or persistent acute otitis media. Pediatr Infect Dis J. 2008 Jun;27(6):483-9.)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Clavulin® ES é uma mistura composta de amoxicilina triidratada e sal potássico do ácido clavulânico. A amoxicilina é um antibiótico semissintético com amplo espectro de atividade bactericida contra muitos microrganismos gram-positivos e gram-negativos. No entanto, é sensível à degradação pelas betalactamases. A resistência a muitos antibióticos é causada por enzimas bacterianas betalactamases comumente encontradas nos microrganismos resistentes às penicilinas e às cefalosporinas que destroem o antibiótico antes que este possa atuar sobre o patógeno. No caso de **Clavulin® ES**, o clavulanato se antecipa ao mecanismo de defesa bacteriano com bloqueio irreversível da enzima betalactamase e torna os microrganismos sensíveis ao rápido efeito da amoxicilina. Particularmente, tem boa atividade contra as betalactamases mediadas por plasmídeos clinicamente importantes, com frequência responsáveis pela resistência transferida ao fármaco. O clavulanato em associação com a amoxicilina, como em **Clavulin® ES**, se converte em um antibiótico de amplo espectro e em um inibidor das betalactamases.

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

Espécies comumente sensíveis

Bactérias gram-positivas:

-**aeróbias:** *Bacillus anthracis*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus pneumoniae*^{††}, *Streptococcus pyogenes*^{††}, *Streptococcus agalactiae*^{††}, *Streptococcus do grupo viridans*[†], *Streptococcus sp.*^{††} (outros β- hemolíticos), *Streptococcus aureus*[†] (sensíveis a meticilina), *Staphylococcus saprophyticus* (sensíveis a meticilina), *Staphylococcus coagulase negativa* (sensíveis a meticilina).

-**anaeróbios:** *Clostridium sp.*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus sp.*

Bactérias gram-negativas:

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

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

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

Espécies que a resistência pode ser um problema

Bactérias gram-negativas:

Aeróbias: *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.* (inclusive *K. oxytoca* e *K. pneumoniae*), *Proteus sp.* (inclusive *P. mirabilis* e *P. vulgaris*), *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*

Bactérias gram-positivas:

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

Organismos inerentemente resistentes

Bactérias gram-negativas:

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

Outras: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia sp.* (inclusive *C. psittaci*), *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma sp.*

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

† microrganismos que não produzem beta-lactamase. Se um microrganismo isolado é sensível a amoxicilina, pode ser considerado sensível a **Clavulin®**.

Propriedades farmacocinéticas

Com relação à farmacocinética, sabemos que a amoxicilina é estável no ácido gástrico, e entre 75% e 90% da dose oral é absorvida pelo trato gastrointestinal.

A presença de comida no trato gastrointestinal não diminui a absorção da amoxicilina, cujo uso é preferido para administração oral com relação ao de outros antibióticos, entre eles a ampicilina. Aproximadamente 18% da amoxicilina e 25% do ácido clavulânico circulante estão ligados a proteínas plasmáticas. Altas concentrações de ambos são encontradas na bile e na urina. A amoxicilina e o clavulanato não chegam ao cérebro nem ao líquido cefalorraquidiano, a não ser que as meninges estejam inflamadas.

Nos estudos feitos com animais, não existe evidência de que algum dos componentes fique acumulado no organismo.

A amoxicilina é rapidamente eliminada: cerca de 10% a 25% da dose inicial é metabolizada. A fase beta da meia-vida de eliminação, nos pacientes com função renal normal, é de aproximadamente 1 hora. A meia-vida se prolonga em pacientes com insuficiência renal (8 a 16 horas naqueles com anurese), e é necessário ajustar a dose ou o intervalo de administração.

Dados pré-clínicos de segurança

Não há informações.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Clavulin® ES é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade às penicilinas ou a qualquer componente da fórmula. Deve-se ter especial atenção com uma possível sensibilidade cruzada a outros antibióticos betalactâmicos, como as cefalosporinas. **Clavulin® ES** é também contraindicado para pacientes com história de icterícia/disfunção hepática associada ao seu uso ou ao de penicilina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar a terapia com **Clavulin® ES**, deve-se fazer uma investigação cuidadosa sobre as reações de hipersensibilidade às penicilinas, cefalosporinas ou a outros alérgenos.

Houve relatos de reações de hipersensibilidade (anafilactoides) graves e ocasionalmente fatais em pacientes tratados com penicilina. É mais provável que essas reações ocorram em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina. Caso se observe uma reação alérgica, a terapia com **Clavulin® ES** deve ser interrompida, instituindo-se uma terapia alternativa adequada. As reações anafilactoides graves requerem tratamento imediato de urgência com adrenalina. Também podem ser necessários o uso de oxigênio, de esteroides intravenosos e o manejo das vias aéreas, o que inclui intubação.

Deve-se evitar a administração de **Clavulin® ES** nos casos de suspeita de mononucleose infecciosa, uma vez que pode ocorrer *rash* morbiliforme associado a essa condição depois do uso de amoxicilina.

Em algumas ocasiões, a administração prolongada também pode 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.

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

Houve relatos raros de prolongamento anormal do tempo de protrombina (aumento da razão normalizada internacional, INR) em alguns pacientes que receberam tratamento com **Clavulin® ES** 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.

Clavulin® ES deve ser usado com precaução em pacientes com evidência de insuficiência hepática.

Nos pacientes com insuficiência renal, deve-se ajustar a dose de acordo com o grau da insuficiência.

Houve relatos raros de cristalúria nos pacientes que apresentavam redução do volume de produção de urina, predominantemente com terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de amoxicilina, deve-se manter ingestão adequada de líquidos e eliminação suficiente de urina para minimizar a possibilidade de cristalúria.

Clavulin® ES contém aspartame (cada dose de 5 mL da suspensão contém 7 mg de fenilalanina), e é necessário ter precaução com os pacientes que apresentam fenilcetonúria.

Atenção, fenilcetonúricos: este medicamento contém fenilalanina.

Gravidez e lactação

Gravidez

Estudos sobre reprodução em animais (camundongos e ratos) com amoxicilina/clavulanato em administração por via oral e parenteral não apresentaram efeitos teratogênicos. Em um único estudo feito com mulheres que tiveram parto prematuro com ruptura precoce da bolsa amniótica, relatou-se que o uso profilático de **Clavulin® ES** 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 **Clavulin® ES** na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a não ser que o médico o considere essencial.

Lactação

A amoxicilina e o clavulanato podem ser administrados durante a lactação. Com exceção do risco de sensibilização, associado com a excreção de pequenas quantidades da droga no leite materno, não existem efeitos prejudiciais conhecidos para a criança.

Categoria B de risco na gravidez.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de probenecida não é recomendável. A probenecida reduz a secreção tubular renal da amoxicilina. O uso concomitante de **Clavulin® ES** pode resultar em prolongamento dos níveis sanguíneos da amoxicilina, mas não do ácido clavulânico. O uso concomitante de alopurinol e amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reações alérgicas cutâneas. Não existem dados sobre o uso concomitante de **Clavulin® ES** e alopurinol.

Da mesma forma que outros antibióticos, **Clavulin® ES** pode afetar a flora intestinal e, dessa forma, reduzir a reabsorção de estrógenos, levando à redução da eficácia de contraceptivos orais combinados.

Há, na literatura, raros casos de aumento da INR em pacientes sob terapia com acenocumarol ou varfarina para os quais se prescreveu um ciclo de tratamento com amoxicilina. Se a coadministração for necessária, o tempo de protrombina e a INR devem ser cuidadosamente monitorados com a adição ou a interrupção do uso de **Clavulin® ES**.

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

Conserva o produto ao abrigo da umidade e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

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

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 preparo, conservar por dez dias em geladeira (de 2°C a 8°C).

Aspecto físico/características organolépticas

Pó esbranquiçado, com odor característico de laranja, livre de partículas estranhas.

Tanto o pó quanto a suspensão oral apresentam, imediatamente após a reconstituição, uma coloração esbranquiçada.

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

Clavulin® ES deve ser administrado somente por via oral. Para minimizar o potencial de intolerância gastrointestinal, deve-se tomar o medicamento no início de uma refeição.

O tratamento não deve exceder 14 dias sem revisão médica.

Nota: AGITE BEM A SUSPENSÃO ORAL ANTES DO USO.

Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® ES Pó para suspensão oral



Posologia

Clavulin® ES contém 42,9 mg de ácido clavulânico por 5 mL, mas não contém a mesma quantidade de ácido clavulânico (na forma de sal de potássio) que as demais suspensões de amoxicilina/clavulanato. Portanto, outras suspensões de amoxicilina/clavulanato **não** devem ser substituídas por **Clavulin® ES** porque não são similares.

Pacientes pediátricos de 3 meses ou mais

A dose recomendada de **Clavulin® ES** (formulação na proporção de 14:1) é de 90/6,4 mg/kg/dia, divididos em duas doses administradas em intervalos de 12 horas durante dez dias, para crianças de 3 meses de idade ou mais com otite média aguda recorrente ou persistente (ver a tabela abaixo). Não existe experiência com pacientes pediátricos que pesam mais de 40 kg nem com adultos. Não há dados clínicos sobre **Clavulin® ES** (formulação de 14:1) relativos a crianças com menos de 3 meses de idade.

Peso corporal (kg)	Volume de Clavulin® ES que fornece 90/6,4 mg/kg/dia
8	3,0 mL duas vezes ao dia
12	4,5 mL duas vezes ao dia
16	6,0 mL duas vezes ao dia
20	7,5 mL duas vezes ao dia
24	9,0 mL duas vezes ao dia
28	10,5 mL duas vezes ao dia
32	12,0 mL duas vezes ao dia
36	13,5 mL duas vezes ao dia

Insuficiência hepática

Administre com precaução, monitorando a insuficiência hepática em intervalos regulares. Não há dados suficientes nos quais se possa basear uma recomendação de dosagem.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos feitos com grande número de pacientes foram usados para determinar a frequência das reações indesejáveis (de muito comuns a raras). As frequências associadas a todas as outras reações indesejáveis (como as que ocorreram com incidência menor que 1/10.000) foram determinadas utilizando-se principalmente dados de pós-comercialização e se referem à taxa de relatos, e não à frequência real.

A seguinte convenção foi utilizada na classificação da frequência das reações indesejáveis: muito comuns (>1/10); comuns (>1/100 e <1/10); incomuns (>1/1.000 e <1/100); raras (>1/10.000 e <1/1.000) e muito raras (<1/10.000).

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

- candidíase mucocutânea
- diarreia, náusea e vômitos (a náusea está comumente associada a altas dosagens orais; caso reações gastrointestinais se tornem evidentes, é possível reduzi-las administrando-se a dose do medicamento no início das refeições)

Reações incomuns (>1/1000 e <1/100)

- tontura e dor de cabeça
- indigestão
- aumento moderado de AST e/ou ALT (em pacientes tratados com antibióticos beta-lactâmicos, 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 recebem altas doses)
- 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 a descoloração dos dentes, já que essa reação normalmente é removida pela escovação
- língua pilosa negra
- hepatite e icterícia colestática (esses eventos foram notados com outros penicínicos e cefalosporínicos; há relatos de eventos hepáticos, predominantemente em homens e idosos, que podem estar associados com tratamentos prolongados; esses eventos são muito raros em crianças; sinais e sintomas usualmente ocorrem durante ou logo após o tratamento, mas em alguns casos só se tornam aparentes várias semanas depois do término da terapia e são normalmente reversíveis; os eventos hepáticos podem ser graves e, em circunstâncias extremamente raras, houve relatos de mortes, que ocorreram quase sempre entre pacientes com doença subjacente grave ou que faziam uso de outros medicamentos com conhecido potencial para causar efeitos hepáticos indesejáveis)
- síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite exfoliativa bolhosa e exantema pustuloso generalizado agudo
- nefrite intersticial e cristalúria (ver Superdosagem)

Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde Clavulin® ES Pó para suspensão oral



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

Em casos de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Podem evidenciar-se sintomas gastrintestinais e distúrbios do balanço hídrico-eletrólítico. Nesse caso, o tratamento deve ser sintomático.

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

A amoxicilina pode ser removida da circulação por hemodiálise.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0076

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº: 18875

Fabricado por: Glaxo Wellcome Production

Rue de la Peyrennière, 53100, Zone Industrielle du Terras, Mayenne – França

Registrado, importado e embalado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

CLAVULINES_POSUSPORAL_GDS21_IPI09_L0097



Clavulin BD

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos
875mg +125mg



LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Clavulin® BD

amoxicilina + clavulanato de potássio

APRESENTAÇÕES

Clavulin® BD comprimido revestido é apresentado em embalagens com 14 e 20 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **Clavulin® BD** contém:

amoxicilina (na forma de amoxicilina tri-hidratada) 875 mg

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

excipientes* q.s.p. 1 comprimido

* Excipientes: estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, sílica coloidal anidra, celulose microcristalina, dióxido de titânio, hipromelose, polietilenoglicol e dimeticona.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Clavulin® BD, deve ser utilizado de acordo com as diretrizes locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

Clavulin® 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.

Clavulin® 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 **Clavulin®** irá variar com a região e com o tempo. Sempre que disponíveis, dados de sensibilidade locais devem ser consultados. Sempre que necessário amostragem microbiológica e testes de sensibilidade devem ser realizados.

As infecções mistas, causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina e por microrganismos produtores de betalactamase sensíveis a **Clavulin® 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 **Clavulin® BD** e **Clavulin®** 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 **Clavulin® BD** em comparação ao que recebeu **Clavulin®** três vezes ao dia.

Clavulin® BD foi comparado a **Clavulin®** 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 **Clavulin® BD** em comparação a **Clavulin®** administrado três vezes ao dia, especialmente com relação à incidência de diarreia (26,7% dos pacientes do grupo de **Clavulin® BD** versus 9,6% dos que receberam **Clavulin®** 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

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

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

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

A presença do ácido clavulânico em **Clavulin® BD** 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, **Clavulin® BD** possui as propriedades características de antibiótico de amplo espectro e de inibidor de betalactamase. **Clavulin® BD** 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 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.*, *Stenotrophomonas 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 beta-lactamase. Se um microrganismo isolado é sensível a amoxicilina, pode ser considerado sensível a **Clavulin®**.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Os valores médios de AUC da amoxicilina são essencialmente os mesmos após a administração de duas doses diárias do comprimido de 875 mg ou a administração de três doses diárias do comprimido de 500 mg para adultos. Não se observa nenhuma diferença entre os esquemas posológicos de 875 mg (duas vezes ao dia) e de 500 mg (três vezes ao dia) quando se compara o $T_{1/2}$ ou a C_{\max} da amoxicilina após normalização nas diferentes doses administradas. De forma similar, não se observa nenhuma diferença nos valores de $T_{1/2}$, C_{\max} ou AUC do clavulanato após normalização apropriada da dose.

Realizaram-se estudos farmacocinéticos com crianças, e um deles comparou a administração de **Clavulin® BD** 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 **Clavulin® BD** 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 $C_{\text{máx}}$ do clavulanato, os valores médios mais altos e as menores variabilidades interpacientes foram atingidos administrando-se **Clavulin® BD** 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 $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, $T_{1/2}$ e AUC da amoxicilina e do ácido clavulânico são apresentados abaixo e se referem a uma dose de 875/125 mg de amoxicilina/ácido clavulânico administrada no início da refeição.

Parâmetros farmacocinéticos médios

Administração do fármaco Clavulin® BD	Dose (mg)	$C_{\text{máx}}$ (mg/L)	$T_{\text{máx}}$ * (horas)	AUC (mg.h/L)	$T_{1/2}$ (horas)
amoxicilina	875 mg	12,4	1,5	29,9	1,36
ácido clavulânico	125 mg	3,3	1,3	6,88	0,92

* Valores médios.

As concentrações séricas da amoxicilina atingidas com **Clavulin® BD** 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-hidroxi-1H-pirol-3-ácido carboxílico e 1-amino-4-hidroxi-butano-2-ona e el iminado 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 (ver Interações Medicamentosas).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Clavulin® BD é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a betalactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas.

Clavulin® 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 **Clavulin® 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 (anafilactoides) graves e ocasionalmente fatais em pacientes que receberam tratamento com penicilina. Essas reações ocorrem, mais provavelmente, em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina (ver Contraindicações).

Deve-se evitar o uso de **Clavulin®** 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 **Clavulin® BD** 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 **Clavulin® BD**. A significância clínica dessas alterações é incerta, mas **Clavulin® 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 **Clavulin® BD** de acordo com o grau de disfunção (ver 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 (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 em animais (camundongos e ratos) nos quais **Clavulin® BD** 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 **Clavulin® BD** pode estar associado ao aumento do risco de o neonato apresentar enterocolite necrotizante.

Como ocorre com todos os medicamentos, o uso de **Clavulin® BD** deve ser evitado na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que o médico o considere essencial.

Clavulin® 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 **Clavulin® 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 **Clavulin® BD** e alopurinol.

Tal como ocorre com outros antibióticos, **Clavulin® 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 **Clavulin® 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

O medicamento deve ser mantido na embalagem original, ao abrigo 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 externa do produto.

Apenas remova o envelope para o uso do produto. Os comprimidos devem ser utilizados em até 14 dias após a abertura do envelope.

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 branco, com forma alongada e uma fenda vertical em um dos lados. Pode conter gravação.

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 **Clavulin® BD** é ideal quando a administração se dá no início da refeição.

Posologia

Um comprimido de **Clavulin® BD** 875 mg duas vezes ao dia.

Pacientes com insuficiência renal

Para pacientes com TFG ≥ 30 mL/min, nenhum ajuste de dosagem é necessário. Para pacientes com TFG < 30 mL/min, **Clavulin® 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 via parenteral e continuar com uma preparação oral.

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 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 ($> 1/100$ e $< 1/10$), incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) 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 $< 1/100$):

- 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 ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$):

- leucopenia reversível (inclusive neutropenia grave ou agranulocitose) e trombocitopenia reversível
- 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
- 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) (ver Advertências e Precauções)
- hepatite e icterícia colestática** (esses eventos também ocorrem com outras penicilinas ou cefalosporinas)
- síndrome de Stevens-Johnsons, necrose epidérmica tóxica, dermatite bolhosa e exfoliativa e exantema pustuloso generalizado agudo (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado)
- nefrite intersticial e cristalúria (ver Superdose)
- língua pilosa negra

*A náusea está mais associada com altas dosagens orais; se forem evidentes, as reações gastrointestinais podem ser reduzidas administrando-se **Clavulin® 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-os ao sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou à Vigilância Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

Clavulin® BD pode ser removido da circulação por hemodiálise.

Observou-se cristáluria 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 **Clavulin® 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 **Clavulin® 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 **Clavulin® BD** é quase equivalente. O pico dos níveis séricos das duas substâncias ocorre cerca de 1 hora após a administração oral.

A absorção de **Clavulin® 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 **Clavulin® BD** pode aumentar os níveis séricos a valores proporcionalmente mais altos.

III) DIZERES LEGAIS

MS. 1.0107.0076

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira
CRF-RJ nº 18875

Fabricado por: SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Clarendon Road, West Sussex, Worthing – Inglaterra

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464, Rio de Janeiro, RJ
C.N.P.J.: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

CLAVULINBD_COMREV_1010700076_GDS21.IPI09.N02_VPS4



Clavulin BD

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Suspensão oral

70ml ou 140ml



LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Clavulin® BD

amoxicilina + clavulanato de potássio

APRESENTAÇÃO

Clavulin® BD suspensão oral é apresentado em embalagens com frascos de 70 mL ou 140 mL (200 mg + 28,5 mg/5 mL e 400 mg + 57 mg/5 mL) acompanhados de medida dosadora.

USO ORAL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 2 MESES DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada dose de 5 mL de **Clavulin® BD** suspensão oral 200 mg + 28,5 mg/5 mL contém:

amoxicilina (na forma de amoxicilina tri-hidratada)	200 mg
ácido clavulânico (na forma de clavulanato de potássio)	28,5 mg
veículo*	q.s.p. 5 mL

Cada dose de 5 mL de **Clavulin® BD** suspensão oral 400 mg + 57 mg/5 mL contém:

amoxicilina (na forma de amoxicilina tri-hidratada)	400 mg
ácido clavulânico (na forma de clavulanato de potássio)	57 mg
veículo*	q.s.p. 5 mL

* Veículo: goma xantana, aspartame, ácido succínico, sílica coloidal, hidroxipropilmetilcelulose (hipromelose), essência de laranja, essência de framboesa, essência de caramelo, dióxido de silício.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Clavulin® BD deve ser utilizado de acordo com os guias locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

Clavulin® 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.

Clavulin® 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 **Clavulin®** 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 **Clavulin® 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 **Clavulin® BD** e **Clavulin®** 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 **Clavulin® BD** em comparação ao que recebeu **Clavulin®** três vezes ao dia.

Clavulin® BD foi comparado a **Clavulin®** 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 **Clavulin® BD** em comparação a **Clavulin®** administrado três vezes ao dia,

especialmente com relação à incidência de diarreia (26,7% dos pacientes do grupo de **Clavulin® BD** versus 9,6% dos que receberam **Clavulin®** 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

Clavulin® BD 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 **Clavulin® BD** 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, **Clavulin® BD** 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 **Clavulin® BD** 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 **Clavulin® BD** 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_{\max} do clavulanato, os valores médios mais altos e as menores variabilidades interpacientes foram atingidos com a administração de **Clavulin® BD** 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 **Clavulin® BD** 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.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Yersinia enterocolitica*

Clavulin® BD suspensão oral

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde



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

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

† microrganismos que não produzem beta-lactamase. Se um microrganismo isolado é sensível a amoxicilina, pode ser considerado sensível a **Clavulin®**.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Os dois componentes de **Clavulin® BD**, 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

Clavulin® BD é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a betalactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas.

Clavulin® BD 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 **Clavulin® 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 (anafilactoides) graves e ocasionalmente fatais 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 **Clavulin® BD** e instituir terapias alternativas adequadas. As reações anafilactoides graves requerem tratamento emergencial imediato com adrenalina.

Deve-se evitar o uso de **Clavulin®** 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 **Clavulin® BD** 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 **Clavulin® BD**. 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.

Clavulin® BD suspensão oral

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde



Clavulin® 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 o correram 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).

Clavulin® BD 200 mg + 28,5 mg/5 mL ou 400 mg + 57 mg/5 mL contém 12,5 mg de aspartame por dose de 5 mL; portanto, é preciso ter cautela em caso de fenilcetonúria.

Atenção, fenilcetonúricos: este medicamento contém fenilalanina.

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 **Clavulin® BD** 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 **Clavulin® BD** pode estar associado ao aumento do risco de o recém-nascido apresentar enterocolite necrotizante. Assim como todos os medicamentos, o uso de **Clavulin® BD** deve ser evitado na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que o médico o considere essencial.

Clavulin® 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 **Clavulin® 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 **Clavulin® BD** com alopurinol.

Tal como ocorre com outros antibióticos, **Clavulin® 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 **Clavulin® 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

O medicamento deve ser mantido na embalagem original e conservado ao abrigo da umidade, 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 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 em refrigerador (2°C a 8°C). 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, mantenha sob refrigeração, em temperatura de 2°C a 8°C, por sete dias.

Aspecto físico/características organolépticas

Tanto o pó, quanto a suspensão imediatamente após a reconstituição, apresentam coloração que pode variar do branco ao creme.

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

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 (ver Instruções para Reconstituição).

Agite a suspensão antes de usá-la.

Clavulin® BD suspensão oral

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde



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

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

1) **Clavulin® BD** tem uma tampa de alumínio. Para abri-la, gire-a no sentido anti-horário, conforme mostra a Figura 1.



2) Adicione água filtrada (em temperatura ambiente) até atingir a marca indicada no rótulo do frasco. Recoloque a tampa e agite bem até que o pó se misture totalmente com a água.



3) Espere a espuma baixar e veja se a suspensão atingiu 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 a operação quantas vezes for necessário até que o produto atinja o nível correto.



4) Abra de novo a tampa de **Clavulin® BD** e encaixe totalmente o batoque (fechado) na boca do frasco.



5) O dosador (foguete) não pode conter ar. Para retirá-lo, puxe e empurre o êmbolo, que deve estar vazio. Em seguida, abra a tampa do batoque e encaixe o dosador (foguete) na boca do frasco, conforme indica a Figura 5.



6) Segure o frasco de cabeça para baixo e puxe o êmbolo do dosador até que a dose prescrita se alinhe com a marca preta existente na base do dosador (foguete), como na Figura 6. As doses estão discriminadas em mL no corpo do êmbolo.



7) Introduza o dosador na boca e pressione devagar o êmbolo para que o líquido não saia com muita força (Figura 7). Lave bem o dosador após a utilização.

Clavulin® BD suspensão oral

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde



8) **Clavulin® BD** deve ser administrado duas vezes ao dia, de 12 em 12 horas. Lembre-se de mantê-lo na geladeira pelo período máximo de sete dias, de agitar o frasco e de retirar o ar do dosador toda vez que uma dose for administrada.

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 DDG 0800 701 22 33.

Posologia

A dose usual diária recomendada é:

- 25/3,6 mg/kg/dia 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);
- 45/6,4 mg/kg/dia 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).

As tabelas abaixo fornecem instruções de dosagem para crianças.

Crianças acima de 2 anos

25/3,6 mg/kg/dia	2-6 anos (13-21 kg)	5 mL de Clavulin® BD suspensão 200 mg + 28,5 mg/5 mL ou 2,5 mL de Clavulin® BD suspensão 400 mg + 57 mg/5 mL	2x/dia
	7-12 anos (22-40 kg)	10 mL de Clavulin® BD suspensão 200 mg + 28,5 mg/5 mL ou 5 mL de Clavulin® BD suspensão 400 mg + 57 mg/5 mL	2x/dia
45/6,4 mg/kg/dia	2-6 anos (13-21 kg)	10 mL de Clavulin® BD suspensão 200 mg + 28,5 mg/5 mL ou 5 mL de Clavulin® BD suspensão 400 mg + 57 mg/5 mL	2x/dia
	7-12 anos (22-40 kg)	10 mL de Clavulin® BD suspensão 400 mg + 57 mg/5 mL	2x/dia

Crianças de 2 meses a 2 anos

Crianças abaixo de 2 anos devem receber doses de acordo com o peso corporal.

Clavulin® BD suspensão 400 mg + 57 mg/5 mL		
Peso (kg)	25/3,6 mg/kg/dia (mL/2x/dia)	45/6,4 mg/kg/dia (mL/2x/dia)
2	0,3 mL	0,6 mL
3	0,5 mL	0,8 mL
4	0,6 mL	1,1 mL
5	0,8 mL	1,4 mL
6	0,9 mL	1,7 mL
7	1,1 mL	2,0 mL
8	1,3 mL	2,3 mL
9	1,4 mL	2,5 mL
10	1,6 mL	2,8 mL
11	1,7 mL	3,1 mL
12	1,9 mL	3,4 mL
13	2,0 mL	3,7 mL
14	2,2 mL	3,9 mL
15	2,3 mL	4,2 mL

A experiência com **Clavulin® BD** suspensão 200 mg + 28,5 mg/5 mL e 400 mg + 57 mg/5 mL é insuficiente para embasar recomendações de dosagem para crianças abaixo de 2 meses de idade.

Bebês com função renal ainda não plenamente desenvolvida

Não se recomenda o uso de **Clavulin® BD** suspensão 200 mg + 28,5 mg/5 mL e 400 mg + 57 mg/5 mL em bebês com função renal ainda não plenamente desenvolvida.

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, **Clavulin® 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.

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-Johnsons, necrose epidérmica tóxica, dermatite exfoliativa bolhosa e exantema pustuloso generalizado agudo (se ocorrer qualquer reação dermatológica de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado)
- nefrite intersticial e cristalúria (associada ao uso da amoxicilina, em alguns casos pode levar à insuficiência renal)
- prurido vaginal, ulceração e secreção

*a náusea é comumente associada a altas dosagens orais; caso se evidenciem reações gastrointestinais, 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 o sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

É pouco provável que ocorram problemas causados por superdosagem de **Clavulin® BD**. Caso sintomas gastrointestinais e distúrbios do balanço hidreletrolítico se tornem evidentes, deve-se instituir tratamento sintomático, com atenção para o balanço de água/eletrolitos.

Clavulin® 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 **Clavulin® 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 **Clavulin® BD**, se torna um agente antibiótico de amplo espectro e de larga aplicação em hospitais e na clínica geral.

Clavulin® BD suspensão oral

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde



A farmacocinética dos dois componentes de **Clavulin® BD** é quase equivalente. O pico dos níveis séricos das duas substâncias ocorre cerca de 1 hora após a administração oral. A absorção de **Clavulin® 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 **Clavulin® BD** pode aumentar os níveis séricos a valores proporcionalmente mais altos.

III) DIZERES LEGAIS

MS. 1.0107.0076

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ nº 18875

Fabricado por: SmithKline Beecham Pharmaceuticals

Clarendon Road, West Sussex, Worthing – Inglaterra

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

ClavulinBD_susoral_101070076_GDS21.IPI11.N02_VPS04



Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
03/04/2013	0252131/13-8 (cancelado)	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	Dizeres legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	- 400 mg + 57 mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 140 ml e 70 ml - 200 mg + 28,5 mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70 ml - 500 mg + 100 mg po liof inj ct 10 fa vd inc - 1 g + 200 mg po liof inj ct 10 fa vd inc - 500 mg + 125 mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 e 30 - 875 mg + 125 mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 e 20 - 125 mg + 31,25 mg /5 ml po sus or ct fr vd trans x 100 ml - 250 mg + 62,5 mg / 5 ml po sus or ct fr vd trans x 100 ml - 600 mg + 42,9 mg / 5 ml po sus or ct fr vd trans x 50 ml ou 100 ml + ser dos
12/04/2013	0281595/13-8	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	Dizeres legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	- 400 mg + 57 mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 140 ml e 70 ml - 200 mg + 28,5 mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70 ml - 500 mg + 100 mg po liof inj ct 10 fa vd inc - 1 g + 200 mg po liof inj ct 10 fa vd inc - 500 mg + 125 mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 e 30 - 875 mg + 125 mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 e 20 - 125 mg + 31,25 mg /5 ml po sus or ct fr vd trans x 100 ml - 250 mg + 62,5 mg / 5 ml po sus or ct fr vd trans x 100 ml - 600 mg + 42,9 mg / 5 ml po sus or ct fr vd trans x 50 ml ou 100 ml + ser dos
07/05/2013	0352252131	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	Dizeres legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	- 400 mg + 57 mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 140 ml e 70 ml - 200 mg + 28,5 mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70 ml - 500 mg + 100 mg po liof inj ct 10 fa vd inc - 1 g + 200 mg po liof inj ct 10 fa vd inc - 500 mg + 125 mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 e 30

									- 875 mg + 125 mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 e 20 - 125 mg + 31,25 mg /5 ml po sus or ct fr vd trans x 100 ml - 250 mg + 62,5 mg / 5 ml po sus or ct fr vd trans x 100 ml - 600 mg + 42,9 mg / 5 ml po sus or ct fr vd trans x 50 ml ou 100 ml + ser dos
30/10/13	0913154/13-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	Quais os males que este medicamento pode me causar? Interações medicamentosas Reações adversas	VP e VPS	- 500 mg + 100 mg po liof inj ct 10 fa vd inc - 1 g + 200 mg po liof inj ct 10 fa vd inc - 500 mg + 125 mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 e 30 - 125 mg + 31,25 mg /5 ml po sus or ct fr vd trans x 100 ml - 250 mg + 62,5 mg / 5 ml po sus or ct fr vd trans x 100 ml - 600 mg + 42,9 mg / 5 ml po sus or ct fr vd trans x 50 ml ou 100 ml + ser dos
05/05/2014	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	Não se aplica	VP e VPS	- 400 mg + 57 mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 140 ml e 70 ml - 200 mg + 28,5 mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70 ml - 500 mg + 100 mg po liof inj ct 10 fa vd inc - 1 g + 200 mg po liof inj ct 10 fa vd inc - 500 mg + 125 mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 e 30 - 875 mg + 125 mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 e 20 - 125 mg + 31,25 mg /5 ml po sus or ct fr vd trans x 100 ml - 250 mg + 62,5 mg / 5 ml po sus or ct fr vd trans x 100 ml - 600 mg + 42,9 mg / 5 ml po sus or ct fr vd trans x 50 ml ou 100 ml + ser dos