

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### Clavulin®

amoxicilina + clavulanato de potássio

### APRESENTAÇÕES

Clavulin® comprimidos revestidos, contendo 500 mg de amoxicilina e 125 mg de ácido clavulânico, é apresentado em embalagens com 21 e 30 unidades.

### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 12 ANOS)

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

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

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

excipientes \* q.s.p. ....1 comprimido

\* Excipientes: estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, sílica coloidal hidrofóbica, celulose microcristalina, dióxido de titânio, hipromelose, macrogol e 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 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 beta-hemolíticos)†.
- **anaeróbias** – *Clostridium sp.*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus spp.*

##### Bactérias gram-negativas:

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

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

#### Espécies que a resistência adquirida pode se tornar um problema

##### Bactérias gram-negativas:

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

##### Bactérias gram-positivas:

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

#### Organismos inerentemente resistentes

##### Bactérias gram-negativas:

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

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

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

† microrganismos que não produzem 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 e 500/125 (625) mg em comprimidos (em comparação com os dois ativos dados separadamente) foram administrados em jejum.

Média dos parâmetros farmacocinéticos					
Ativo	Dose	C <sub>máx</sub>	T <sub>máx</sub>	AUC	T <sub>1/2</sub>
Tratamento	(mg)	(mg/L)	(h)	(mg.h/L)	(h)

amoxicilina					
amoxicilina-clavulanato 250/125 mg	250	3.7	1.1	10.9	1.0
amoxicilina-clavulanato 250/125 mg x 2	500	5.8	1.5	20.9	1.3
amoxicilina-clavulanato 500/125 mg	500	6.5	1.5	23.2	1.3
amoxicilina 500 mg	500	6.5	1.3	19.5	1.1
clavulanato					
amoxicilina-clavulanato 250/125 mg	125	2.2	1.2	6.2	1.2
amoxicilina-clavulanato 500/125 mg	125	2.8	1.3	7.3	0.8
ácido clavulânico 125 mg	125	3.4	0.9	7.8	0.7
amoxicilina-clavulanato 250/125 mg x 2	250	4.1	1.3	11.8	1.0

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

#### Distribuição

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

Nenhum dos componentes de **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-pirol-3 ácido carboxílico e 1-amino-4-hidroxi-butan-2-ona sendo eliminado na urina e fezes.

#### Eliminação

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

Aproximadamente 60% a 70% de amoxicilina e 40% a 65% de ácido clavulânico são excretados sem modificações na urina durante as primeiras 6 horas após a administração de dose única de um comprimido de 500 mg ou de 10 mL de suspensão oral de 250 mg de **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/icterícia 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 graves e ocasionalmente fatais em pacientes (incluindo reações adversas anafilactóides e cutâneas) 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 de **Clavulin®** e instituir uma terapia alternativa adequada. As reações anafiláticas graves requerem

tratamento de emergência com epinefrina. Se necessário, pode-se também instituir oxigênio, esteroides intravenosos (i.v) e assistência respiratória, inclusive intubação.

Deve-se evitar o uso de **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.

**Clavulin®** comprimidos não contém sacarose, tartrazina ou quaisquer outros corantes azo.

#### Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

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

#### Gravidez e lactação

##### Gravidez

Estudos sobre reprodução em animais (camundongos e ratos) nos quais **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.

**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

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

Apenas remova o envelope para o uso do produto. Os comprimidos devem ser utilizados em até 14 dias após a abertura do envelope (ver Modo de Usar, em Posologia e Modo de Usar).

**Clavulin®** comprimidos acompanha um sachê de dessecante. Este não deve ser removido ou consumido.

**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 aberto, válido por 14 dias.**

### Aspecto físico/Características organolépticas

Comprimido oval com revestimento de cor branca a quase branca, gravado com 'AC' e uma linha de sulco em lado e plano no outro lado.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Clavulin®** destina-se apenas para uso oral.

### Modo de usar

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

**Reações comuns (>1/100 e <1/10)**

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

**Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)**

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

**Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000)**

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

**Reações muito raras (<1/10.000)**

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

**Outras reações adversas**

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

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

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

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para 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 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

MS: 1.0107.0076  
Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira  
CRF-RJ N° 18875  
Fabricado por: SmithKline Beecham Pharmaceuticals  
Clarendon Road, Worthing, West Sussex – 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**

L1327\_clavulin\_com\_rev\_GDS26\_IPI16



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/08/2019.**



**LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.**

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Clavulin®**

amoxicilina + clavulanato de potássio

### APRESENTAÇÕES

**Clavulin®** comprimidos revestidos, contendo 500 mg de amoxicilina e 125 mg de ácido clavulânico, é apresentado em embalagens com 21 e 30 unidades.

### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 12 ANOS)

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

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

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

excipientes\* q.s.p. ....1 comprimido

\* Excipientes: estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, sílica coloidal hidrofóbica, celulose microcristalina, dióxido de titânio, hipromelose, macrogol e dimeticona.

## II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

**Clavulin®** é um antibiótico usado em adultos e crianças indicado para tratamento de infecções em diferentes partes do corpo que são causadas por determinados tipos de bactérias.

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

**Clavulin®** é um antibiótico que age eliminando as bactérias que causam infecções. O medicamento contém duas diferentes substâncias ativas denominadas amoxicilina e ácido clavulânico.

A amoxicilina pertence à família das penicilinas. O clavulanato pode ajudar na proteção da amoxicilina.

### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

**Clavulin®** é contraindicado para pacientes que apresentam reações alérgicas e hipersensibilidade às penicilinas, além de disfunção do fígado ou icterícia (amarelamento da pele e dos olhos) associadas ao uso de **Clavulin®** ou de outras penicilinas.

### 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Antes de iniciar o tratamento com **Clavulin®**, seu médico deve fazer uma pesquisa cuidadosa para avaliar se você tem ou já teve alguma reação alérgica a outros antibióticos, como penicilinas e cefalosporinas, ou a outras substâncias que provocam alergia (alérgenos).

Há relatos de reações alérgicas graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações adversas sérias anafiláticas e da pele) em pacientes que recebem tratamento com derivados de penicilina. Essas reações ocorrem com maior facilidade nas pessoas que já apresentaram alergia à penicilina e/ou a múltiplos alérgenos. Caso haja uma reação alérgica, você deve interromper o tratamento com **Clavulin®**, e seu médico vai então determinar a melhor terapia para seu caso.

Caso você apresente uma reação alérgica grave, seu médico pode recorrer a um tratamento de emergência com epinefrina e recomendar o uso de oxigênio e de esteroides intravenosos (aplicados na veia), além de assistência respiratória, inclusive intubação, se necessário.

Caso haja suspeita de mononucleose (doença causadora de febre, mal-estar e outros sintomas), converse com seu médico antes do tratamento com **Clavulin®**. Se for o caso, este medicamento deve ser evitado devido a possibilidade de ocorrerem erupções da pele.

O uso prolongado de **Clavulin®** também pode, ocasionalmente, resultar em crescimento excessivo de alguns germes não sensíveis a este medicamento.



Foi relatada colite pseudomembranosa (inflamação no cólon) com o uso de antibióticos, que pode ter gravidade variada entre leve e risco à vida. Se você apresentar diarreia prolongada ou significativa, ou sentir cólicas abdominais, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e seu médico irá avaliar sua condição física.

O médico deve fazer monitoramento apropriado caso haja prescrição de anticoagulantes orais ao mesmo tempo que **Clavulin®**. Alguns ajustes de dose dos anticoagulantes orais podem ser necessários. Converse com seu médico caso você esteja usando esses medicamentos.

Caso você apresente alguma alteração das funções do fígado ou dos rins, converse com seu médico antes de iniciar o tratamento com **Clavulin®**.

Durante o tratamento com altas doses de **Clavulin®**, recomenda-se que você tome grande quantidade de líquidos para estimular a eliminação de urina e evitar possíveis danos aos rins.

Seu médico deve considerar a possibilidade de superinfecções por fungos ou bactérias durante o tratamento. Se ocorrer superinfecção, ele poderá recomendar a descontinuação do tratamento com **Clavulin®** e prescrever a terapia apropriada.

**Clavulin®** em comprimidos não contém sacarose, tartrazina ou quaisquer outros corantes azo.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas**

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

#### **Gravidez e Lactação (amamentação)**

Caso você fique grávida durante ou logo após o tratamento com **Clavulin®**, suspenda a medicação e fale imediatamente com seu médico.

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 considere o tratamento essencial.

#### **Lactação**

Você pode tomar **Clavulin®** durante o período de lactação.

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

#### **Interações Medicamentosas**

Converse com seu médico antes de iniciar o tratamento com **Clavulin®** caso você esteja usando algum dos seguintes medicamentos:

- probenecida, utilizada em associação com outros medicamentos no tratamento de infecções;
- alopurinol, utilizado no tratamento da gota;
- anticoncepcionais orais, medicamentos utilizados para evitar a gravidez;
- dissulfiram, utilizado no tratamento do alcoolismo;
- anticoagulantes, como acenocumarol e varfarina, devido ao maior risco de sangramento;
- micofenolato de mofetila, utilizado para prevenção da rejeição em transplantes.

**Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.**

#### **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

##### **Cuidados de Conservação**

**Clavulin®** não deve ser tomado após o fim do prazo de validade descrito na embalagem. Este deve ser armazenado em sua embalagem original, em um local seco para protegê-lo da umidade e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Apenas remova o envelope para o uso do produto. Os comprimidos devem ser utilizados em até 14 dias após a abertura do envelope (ver Modo de Usar, em Como devo usar este medicamento?).

Clavulin® comprimidos acompanha um sachê de dessecante. Este não deve ser removido ou consumido.

**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 aberto, válido por 14 dias.**

#### Aspecto físico/Características organolépticas

Comprimido oval com revestimento de cor branca a quase branca, gravado com 'AC' e uma linha de sulco em lado e plano no outro lado.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Clavulin® destina-se apenas para uso oral.

#### Modo de Usar

Os comprimidos de Clavulin® devem ser administrados por via oral (pela boca).

Para reduzir desconfortos no estômago ou no intestino, tome este medicamento no início da refeição.

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

#### Posologia para tratamento de infecções

Tabela posológica de Clavulin®

Idade	Apresentação	Dosagem
Adultos e crianças acima de 12 anos*	Comprimidos revestidos 500 mg + 125 mg	1 comprimido três vezes ao dia (de 8 em 8 horas)

\* A dose diária usual recomendada é de 25 mg\*\*/kg, dividida por meio da administração de 8 em 8 horas.

Nos casos de infecções graves, a posologia deve ser aumentada, a critério de seu médico, até 50 mg/kg/dia, dose dividida por meio da administração 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 (dos rins)

##### . Adultos

Insuficiência leve	Insuficiência moderada	Insuficiência grave
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	Insuficiência moderada	Insuficiência grave
Sem alterações de dosagem	18,75 mg*/kg duas vezes ao dia (de 12 em 12 horas) (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 (do fígado)

O tratamento deve ser cauteloso, e o médico vai avaliar regularmente a função de seu fígado.

A posologia deve ser aumentada, de acordo com as instruções do médico, em casos de infecção grave.

Deve-se administrar, no caso de crianças que pesam 40 kg ou mais, a posologia para adultos.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

#### **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Se você esquecer uma dose, tome-a assim que se lembrar, mas continue com o horário normal das demais. Só não tome duas doses com intervalo menor que 4 horas.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.**

#### **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

**Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** diarreia (em adultos).

**Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)**

- candidíase mucocutânea (infecção causada por fungo que ocorre na pele e mucosas);
- náusea e vômitos (em adultos)\*;
- diarreia, náusea e vômitos (em crianças)\*;
- vaginite (inflamação na vagina).

**Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento)**

- tontura;
- dor de cabeça;
- indigestão;
- aumento em algumas enzimas do fígado\*\*;
- erupções na pele, coceira e vermelhidão.

**Reações raras (ocorrem de 0,01% a 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento)**

- diminuição de glóbulos brancos, que pode resultar em infecções frequentes, como febre, calafrios, inflamação da garganta ou úlceras na boca;
- baixa contagem de plaquetas, que pode resultar em sangramento ou hematomas (manchas roxas que surgem com mais facilidade que o normal);
- eritema multiforme (lesões das mucosas e da pele).

**Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento)**

- alteração da coagulação (tempo de sangramento e tempo de protrombina), que pode resultar em sangramento ou hematomas (manchas roxas que surgem com mais facilidade que o normal);
- diminuição ou ausência reversível de granulócitos (células de defesa), que pode resultar em infecções frequentes, como febre, calafrios, inflamação da garganta ou úlceras na boca;
- destruição de glóbulos vermelhos e consequentemente anemia, que pode resultar em cansaço, dores de cabeça e falta de ar causada pela prática de exercícios físicos, vertigem, palidez e amarelamento da pele e/ou dos olhos;
- sinais repentinos de alergia, tais como erupções da pele, prurido (coceira) ou urticária, inchaço da face, dos lábios, da língua ou de outras partes do corpo, falta de ar, respiração ofegante ou problemas para respirar; se esses sintomas ocorrerem, pare de usar o medicamento e procure socorro médico o mais rápido possível;
- convulsões podem ocorrer em pacientes com função renal prejudicada ou que estejam recebendo doses altas do medicamento;
- hipercinesia (presença de movimentos exacerbados e incontroláveis), tontura;
- efeitos relacionados ao sistema digestivo, como diarreia grave (aumento exagerado do número de evacuações com fezes líquidas), que também pode conter sangue e ser acompanhada de cólicas abdominais;
- sua língua pode mudar de cor, ficando amarela, marrom ou preta, e dar a impressão de ter pelos;

- efeitos relacionados ao fígado; esses sintomas podem manifestar-se como enjoo, vômito, perda de apetite, sensação geral de mal-estar, febre, coceira, amarelamento da pele e dos olhos e escurecimento da urina. As reações relacionadas ao fígado podem ocorrer até dois meses após o início do tratamento;
- reações da pele, possivelmente na forma de espinhas vermelhas, que podem provocar coceira e são semelhantes às erupções causadas pelo sarampo; as manchas podem formar bolhas ou marcas sobrelevadas, vermelhas, cujo centro é descorado. A pele, as manchas ou as bolhas podem sangrar e descamar ou descascar. Esses sintomas são às vezes acompanhados de febre;
- doença dos rins, com problemas de micção, possivelmente dolorosa e com a presença de sangue;
- sintomas semelhantes aos da gripe com erupção cutânea, febre, glândulas inchadas e resultados anormais de exames de sangue (incluindo o aumento dos glóbulos brancos (eosinofilia) e enzimas hepáticas [Reação do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)])
- meningite asséptica.

#### Outras reações adversas

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

Se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade da pele, seu médico deve interromper o tratamento.

\* A náusea está quase geralmente ligada a altas dosagens orais. Você pode reduzir as reações gastrointestinais tomando a dose do medicamento no início das refeições.

\*\* Houve relatos de reações hepáticas (do fígado), principalmente em homens idosos, que podem estar relacionadas a tratamentos prolongados. Esse tipo de reação é muito raro em crianças.

**Crianças e adultos:** alguns sinais e sintomas ocorrem normalmente durante o tratamento ou logo depois, mas em certos casos só se manifestam várias semanas após o término e se resolvem com facilidade. As reações hepáticas podem ser graves, mas raramente são fatais. Os casos de morte ocorreram quase sempre entre pacientes que sofriam de outra doença grave ou que usavam outros medicamentos conhecidos por causar efeitos hepáticos indesejáveis.

**Informe ao seu médico ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) pelo telefone 0800 701 22 33.**

#### 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

É pouco provável que ocorram problemas em caso de superdosagem de **Clavulin®**. Se houver efeitos gastrointestinais evidentes, como enjoo, vômito e diarreia, procure seu médico para que os sintomas sejam tratados.

Pode ocorrer também o aparecimento de cristais nos rins, causados pela amoxicilina, com risco de falência renal.

A amoxicilina pode ser removida da circulação sanguínea por hemodiálise.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento se possível. 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 N° 18875

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

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

**Modelo de texto de bula – Pacientes**  
**Clavulin® Comprimidos Revestidos**



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**

L1327\_clavulin\_com\_rev\_GDS26\_IPI16



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/08/2019.**