

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Clavulin®
amoxicilina + clavulanato de potássio

APRESENTAÇÕES

Clavulin® pó para solução injetável é 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 (equivalente a 530,075 mg de amoxicilina sódica estéril)500 mg
ácido clavulânico (equivalente a 119,127 mg de clavulanato de potássio)100 mg

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

amoxicilina (equivalente a 1060,15 mg de amoxicilina sódica estéril)1.000 mg
ácido clavulânico (equivalente a 238,254 mg 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 afebril 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: Magín 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.

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.*, *Stenotrophomas maltophilia*, *Yersinia enterocolitica*

Outras: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia sp.*, *Coxiella burnetti*, *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

Os resultados dos estudos de farmacocinética nos quais **Clavulin®** foi administrado a grupos de indivíduos saudáveis 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 a 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 a 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 a 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 peritonais, 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.

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 Medicamentosas).

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-hidroxi-etil)-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 graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações adversas severas anafilactoides e cutâneas) em pacientes que recebem tratamento com derivados penicilânicos. Essas reações ocorrem, mais provavelmente, em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina (ver Contraindicações). Se uma reação alérgica ocorrer, a terapia com **Clavulin®** deve ser descontinuada e uma terapia alternativa apropriada deve ser estabelecida. Reações anafiláticas sérias requerem tratamento emergencial imediato com adrenalina. Pode ser requerido também tratamento com oxigênio, esteroides, intravenosos (I.V.), e gerenciamento das vias aéreas (incluindo intubação).

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 Superdose).

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

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.

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 Estabilidade e Compatibilidade, em Posologia e Modo de Usar.

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, respectivamente. O conteúdo do frasco é um pó cuja cor varia entre o branco e o quase branco.

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 Estabilidade e Compatibilidade, abaixo.

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.

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).

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 esfoliativa bolhosa, exantema pustuloso generalizado agudo e reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS);
- nefrite intersticial, cristalúria (ver Superdose)
- meningite asséptica.

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

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 gastrintestinais e distúrbios do balanço hidreletrolítico 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 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

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

CNPJ: 33.247.743/0001-10

**USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

L1319_clavulin_po_sol_inj_GDS31_IPI12

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® pó para solução injetável é apresentado em embalagens com 10 frascos-ampola de 500 mg + 100 mg ou 1 g + 200 mg.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO INTRAVENOSO

COMPOSIÇÃO

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

amoxicilina (equivalente a 530,075 mg de amoxicilina sódica estéril)500 mg
ácido clavulânico (equivalente a 119,127 mg de clavulanato de potássio)100 mg

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

amoxicilina (equivalente a 1060,15 mg de amoxicilina sódica estéril)1.000 mg
ácido clavulânico (equivalente a 238,254 mg de clavulanato de potássio)200 mg

II) INFORMAÇÃO AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Clavulin® IV 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® IV 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 uma família das penicilinas. O clavulanato pode ajudar na proteção da amoxicilina.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Clavulin® IV é contraindicado para pacientes com alergia a penicilinas, cefalosporinas ou a qualquer componente da fórmula e para pacientes com disfunção do fígado ou icterícia (amarelamento da pele e dos olhos) relacionada ao uso de **Clavulin® IV** ou de outras penicilinas.

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

Antes de iniciar o tratamento com **Clavulin® IV**, 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 (os alérgenos).

Há relatos de reações alérgicas graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações anafiláticas e reações adversas sérias na pele) em pacientes que receberam tratamento com penicilina. Essas reações ocorrem com mais facilidade em pessoas que já apresentaram alergia à penicilina.

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

Caso haja suspeita de mononucleose infecciosa (doença causadora de febre, mal-estar, aumento do tamanho dos gânglios do pescoço e outros sintomas), converse com seu médico antes do tratamento com **Clavulin® IV**. Se for o caso, este medicamento deve ser evitado devido à possibilidade de ocorrerem erupções da pele após o uso de amoxicilina.

O uso prolongado de **Clavulin® IV** 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.

Em geral, a combinação amoxicilina/clavulanato é bem tolerada e possui baixo efeito tóxico. Durante a terapia prolongada, seu médico irá passar exames para avaliar a função dos seus rins, fígado e sangue.

Clavulin® IV deve ser usado com cautela em pacientes sob tratamento com anticoagulantes, devido ao risco de sangramento.

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

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

Caso seu médico recomende a administração de altas doses de **Clavulin® IV**, ele poderá pedir exames para monitorar os níveis de sódio em seu organismo.

Devido à presença do ácido clavulânico em **Clavulin® IV**, pode haver alterações no seu exame de sangue. Se precisar fazer algum exame, avise antes o médico de que você está em tratamento com **Clavulin® IV**.

Gravidez e Lactação (amamentação)

Gravidez

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

Como ocorre com todos os medicamentos, deve-se evitar o uso de **Clavulin® IV** na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que o médico considere o tratamento essencial.

Lactação

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

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 foram observados efeitos na capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas.

Interações Medicamentosas

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

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

Devido à presença do ácido clavulânico em **Clavulin® IV**, pode haver alterações no seu exame de sangue. Se precisar fazer algum exame, avise antes o médico de que você está em tratamento com **Clavulin® IV**.

Informe ao 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

Conserve o produto ao abrigo da luz e da umidade e em temperatura não superior a 25°C.

O profissional de saúde irá preparar seu medicamento. **Clavulin® IV** deve ser usado no período de 20 minutos após a reconstituição.

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

Um 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, respectivamente. O conteúdo dos frascos é de um pó cuja cor varia entre branco e quase branco.

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. 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?

Administração

Nunca aplique **Clavulin® IV** sozinho (a auto aplicação não deve ser realizada). Seu médico ou outro profissional de saúde qualificado deve realizar a aplicação do medicamento para você.

Clavulin® IV deve ser administrado por via intravenosa (injetado na veia). Não é adequado para administração intramuscular (no músculo).

As soluções reconstituídas de **Clavulin® IV** são normalmente incolores ou de cor esbranquiçada a amarelada.

Qualquer resíduo de antibiótico deve ser descartado.

O tratamento pode ser iniciado por via parenteral (aplicação nas veias) e continuado com uma preparação oral (pela boca).

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

Posologia para tratamento de infecções

. Adultos e crianças acima de 12 anos

A dose usual de **Clavulin® IV** é de 1,2 g (1 g + 200 mg) de 8 em 8 horas. Para infecções mais graves, o médico poderá diminuir o intervalo para 6 horas, de modo a aumentar o número de doses diárias.

. Crianças de 3 meses a 12 anos

A dose de **Clavulin® IV** é de 30 mg/kg* de 8 em 8 horas. Para infecções mais graves, o médico poderá diminuir o intervalo para 6 horas, de modo a aumentar o número de doses diárias.

. Crianças de 0 a 3 meses

A dose de **Clavulin® IV** é de 30 mg/kg* a cada 12 horas em crianças prematuras ou recém-nascidas.

Durante o período perinatal, o médico poderá aumentar para intervalos de 8 em 8 horas posteriormente.

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

Posologia para prevenção de infecções em cirurgias

. Adultos

A prevenção cirúrgica com **Clavulin® IV** deve ter como objetivo proteger o paciente durante o período de risco de infecções. Dessa forma, em adultos, procedimentos que durem menos de 1 hora podem ser cobertos contra infecções com 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), no máximo de quatro para o período de 24 horas. Tais doses são geralmente administradas em intervalos de 0, 8, 16 e 24 horas. Esse esquema posológico pode ser continuado por vários dias se o procedimento aumentar significativamente o risco de infecções.

Se forem observados sinais clínicos claros de infecção cirúrgica, o médico deve fazer tratamento normal com **Clavulin®** por via intravenosa (pela veia) ou oral (pela boca) no pós-operatório.

Posologia para insuficiência renal (mau funcionamento dos rins)

. Adultos

Insuficiência leve	Sem mudanças na posologia
Insuficiência moderada	1,2 g (1 mg + 200 mg) IV seguido de 600 mg (500 mg + 100 mg) IV de 12 em 12 horas
Insuficiência grave	1,2 g (1 g + 200 mg) IV seguido de 600 mg (500 mg + 100 mg) IV a cada 24

	horas. Caso faça diálise, o médico poderá recomendar uma dose adicional de 600 mg (500 mg + 100 mg) IV durante a diálise e ao final dela
--	--

. Crianças

Reduções similares de dose podem ser feitas para crianças.

Posologia para insuficiência hepática (mau funcionamento do fígado)

Para pacientes com insuficiência hepática, o médico irá definir a posologia com cautela e avaliar a função do fígado em intervalos regulares.

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.

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

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

- candidíase mucocutânea, uma infecção micótica (por fungos) que normalmente afeta as partes íntimas ou a boca. Na área genital ela pode causar coceira e queimação com a presença de uma fina camada branca. Na boca pode parecer como pintas brancas dolorosas, que aparecem na língua ou em outra parte da boca;
- diarreia (várias evacuações amolecidas por dia).

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

- tontura, dor de cabeça;
- enjoo, vômito, indigestão;
- aumento moderado de algumas enzimas do fígado;
- erupções da pele, coceira, urticária.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- diminuição reversível do número de glóbulos brancos;
- baixa contagem de plaquetas no sangue, o que pode resultar em sangramento ou hematomas com mais facilidade do que o normal;
- tromboflebite (formação de coágulos na veia) no local de administração;
- manchas avermelhadas pelo corpo (eritema multiforme).

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 súbitos de alergia, como erupções da pele, coceira e urticária, inchaço da face, dos lábios, da língua ou de outras partes do corpo, falta de ar, respiração ofegante ou problemas para respirar;
- convulsões; podem ocorrer em pacientes com função dos rins reduzida ou naqueles que recebem altas doses;
- agitação, ansiedade, dificuldade de dormir e confusão mental são reações raras;
- efeitos relacionados ao sistema digestivo, como diarreia grave (que pode mostrar a presença de sangue e ser acompanhada de cólicas abdominais);
- hepatite e icterícia colestática (nesses casos, podem surgir efeitos relacionados ao fígado, 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 hepáticas relatadas ocorreram principalmente em homens e idosos e podem estar relacionadas ao tratamento prolongado; são muito raras em crianças. Em geral, os sinais e

Modelo de texto de bula – Paciente
Clavulin® Injetável

sintomas (normalmente passageiros) ocorrem durante o tratamento ou logo depois, mas em alguns casos podem não ser aparentes até várias semanas após o término do tratamento;

- doença dos rins – problemas ao urinar, que podem causar dor e a presença de sangue na urina;
- 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.

Se você apresentar qualquer reação de alergia de pele, interrompa o tratamento e fale com seu médico.

Informe ao seu médico ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a 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 improvável que ocorram problemas em caso de superdosagem de **Clavulin® IV**. Se houver efeitos gastrointestinais evidentes, como enjoo, vômito e diarreia, procure seu médico para que os sintomas sejam tratados.

A superdosagem de amoxicilina pode causar cristalúria (formação de cristais nos rins), que em alguns casos leva à falência dos rins.

Seu médico deve indicar o melhor tratamento para quaisquer sintomas de superdosagem.

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 Nº 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

CNPJ: 33.247.743/0001-10

USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

L1319_clavulin_po_sol_inj_GDS31_IPI12

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

