

Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® ES Pó para Suspensão Oral



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Clavulin® ES

amoxicilina + clavulanato de potássio

APRESENTAÇÕES

Clavulin® ES pó para suspensão oral, contendo 600 mg de amoxicilina e 42,9 mg de ácido clavulânico por 5 mL de suspensão, é apresentado em embalagem com frasco de 50 mL ou 100 mL. Contém 1 seringa dosadora.

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO (ACIMA DE 3 MESES)

COMPOSIÇÃO

Cada dose de 5 mL da suspensão oral reconstituída contém:

amoxicilina	600 mg
(equivalente a 690,00 mg de amoxicilina tri-hidratada)	
ácido clavulânico	42,9 mg
(equivalente a 51,05 mg de clavulanato de potássio)	
excipientes* q.s.p.	5 mL

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

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Para o tratamento de otite média aguda (OMA) persistente ou recorrente, a Academia Americana de Pediatria e a Academia Americana de Médicos de Família (AAP / AAFP) recomendam doses elevadas de amoxicilina/clavulanato 90/6.4 mg/kg/dia.

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

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

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

Espécies comumente sensíveis

Bactérias gram-positivas:

- aeróbias: *Bacillus anthracis*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus pneumoniae* **, *Streptococcus pyogenes* **, *Streptococcus agalactiae* **, *Streptococcus do grupo viridans* †, *Streptococcus sp.* ** (outros β- hemolíticos),

Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® ES Pó para Suspensão Oral



Staphylococcus aureus[†] (sensíveis a meticilina), *Staphylococcus saprophyticus* (sensíveis a meticilina), *Staphylococcus coagulase negativa* (sensíveis a meticilina).

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

Bactérias gram-negativas:

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

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

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

Espécies que a resistência pode ser um problema

Bactérias gram-negativas:

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

Bactérias gram-positivas:

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

Organismos inerentemente resistentes

Bactérias gram-negativas:

Aeróbios: *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 sp.* (inclusive *C. psittaci*), *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®ES**.

Propriedades Farmacocinéticas

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

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

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

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

Dados pré-clínicos de segurança

Não há informações.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Clavulin® ES é contraindicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade a betalactâmicos como penicilinas e cefalosporinas. **Clavulin® ES** é também contraindicado para pacientes com histórico prévio de icterícia/disfunção hepática associada ao uso da associação de amoxicilina-clavulanato.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Houve relatos de reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações adversas severas anafilactoides e cutâneas) em pacientes que receberam tratamento com penicilina (ver Contraindicações). As reações de hipersensibilidade também podem progredir para a síndrome de Kounis, uma reação alérgica grave que pode resultar em infarto do miocárdio. Os sintomas destas reações podem incluir dor torácica que ocorre em associação com uma reação alérgica à amoxicilina-clavulanato (ver Reações Adversas). A síndrome de enterocolite induzida por medicamentos foi relatada principalmente em crianças recebendo amoxicilina (ver Reações Adversas). A síndrome de enterocolite induzida por medicamentos é uma reação alérgica cujo sintoma principal é o vômito prolongado (1-4 horas após a administração do medicamento) na ausência de sintomas alérgicos na pele ou respiratórios. Outros sintomas podem incluir dor abdominal, letargia, diarreia, hipotensão ou leucocitose com neutrofilia. Em casos graves, a síndrome de enterocolite induzida por medicamentos pode evoluir para choque. Essas reações ocorrem, mais provavelmente, em indivíduos com histórico de hipersensibilidade à penicilina (ver Contraindicações). Se houver reação alérgica, deve-se interromper o tratamento com **Clavulin® ES** e instituir terapias alternativas adequadas. As reações anafiláticas graves requerem tratamento emergencial imediato adrenalina. Pode ser requerido também tratamento com oxigênio, esteroides intravenosos (i.v.) e gerenciamento das vias aéreas, (incluindo intubação).

Deve-se evitar o uso de **Clavulin® ES** em pacientes sob suspeita de mononucleose, uma vez que a ocorrência de erupção cutânea de aspecto morbiliforme tem sido associada à amoxicilina (ver Contraindicações).

Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® ES Pó para Suspensão Oral



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

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

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

Houve relatos raros de prolongamento anormal do tempo de protrombina (e aumento da razão normalizada internacional, INR) em alguns pacientes que receberam tratamento com **Clavulin® ES** e anticoagulantes orais. Deve-se fazer o monitoramento apropriado em caso de prescrição concomitante de anticoagulantes. Podem ser necessários ajustes de dose de anticoagulantes orais para manter o nível desejado de anticoagulação.

Clavulin® ES deve ser usado com precaução em pacientes com evidência de insuficiência hepática. Nos pacientes com insuficiência renal, deve-se ajustar a dose de acordo com o grau da insuficiência.

Os relatos de cristalúria em pacientes com diurese reduzida foram raros e ocorreram predominantemente naqueles sob terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de amoxicilina, recomenda-se manter ingestão adequada de líquidos para reduzir a possibilidade de cristalúria associada ao uso da amoxicilina (ver Superdose).

Clavulin® ES em suspensão contém 7 mg de aspartamo por dose de 5 mL. Como o aspartamo é fonte de fenilalanina, deve-se usar **Clavulin® ES** suspensão com cautela nos pacientes que têm fenilcetonúria.

Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina.

Gravidez e Lactação

Gravidez

Estudos sobre reprodução em animais (camundongos e ratos) com amoxicilina/clavulanato em administração por via oral e parenteral não apresentaram efeitos teratogênicos. Em um único estudo feito com mulheres que tiveram parto prematuro com ruptura precoce da bolsa amniótica, relatou-se que o uso profilático de **Clavulin® ES** pode estar associado ao aumento do risco de o neonato apresentar enterocolite necrotizante. Como ocorre com todos os medicamentos, deve-se evitar o uso de **Clavulin® ES** na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a não ser que o médico o considere essencial.

Lactação

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

Categoria B de risco na gravidez.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de probenecida não é recomendável. A probenecida reduz a secreção tubular renal da amoxicilina. O uso concomitante de **Clavulin® ES** pode resultar em prolongamento dos níveis sanguíneos da amoxicilina, mas não do ácido clavulânico.

O uso de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reações alérgicas da pele. Não há dados sobre o uso concomitante de **Clavulin® ES** e alopurinol.

Tal como ocorre com outros antibióticos, **Clavulin® ES** pode afetar a flora intestinal e, levando à menor reabsorção de estrógenos e reduzindo, assim, a eficácia de contraceptivos orais combinados.

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

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

As penicilinas podem reduzir a excreção de metotrexato causando um potencial aumento na toxicidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de Conservação

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

Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® ES Pó para Suspensão Oral



A suspensão oral, após a reconstituição, ficará estável por dez dias, devendo, para isso, ser conservada em refrigerador (2°C a 8°C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

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

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

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

Aspecto físico/Características organolépticas

Pó de coloração quase-branca, com odor característico de morango, livre de partículas estranhas.

Após a reconstituição, a suspensão apresenta uma coloração quase branca a amarronzada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

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

O tratamento não deve exceder 14 dias sem revisão médica.

Nota: AGITE BEM A SUSPENSÃO ORAL ANTES DO USO.

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

Apresentação	Volume de água a ser adicionado para reconstituição
Suspensão oral 600 mg + 42,9 mg/5 mL - frasco de 50mL	50 mL
Suspensão oral 600 mg + 42,9 mg/5 mL - frasco de 100mL	90 mL

Instruções para reconstituição



Figura 1.

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



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



3. Espere a espuma baixar e veja se a suspensão atingiu a marca indicada no frasco. Se não atingiu, adicione mais água filtrada (em temperatura ambiente) até chegar ao nível certo. Agite novamente o frasco e espere até que o produto (sem espuma) alcance a marca indicada. Repita a operação quantas vezes forem necessárias até que o produto atinja o nível correto.

Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

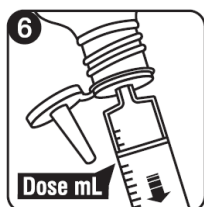
Clavulin® ES Pó para Suspensão Oral



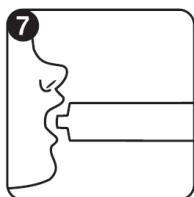
4. Abra outra vez a tampa de **Clavulin® ES** e encaixe totalmente o batoque (fechado) na boca do frasco.



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



6. Segure o frasco de cabeça para baixo e puxe o êmbolo do dosador pediátrico até que a dose prescrita se alinhe com a marcação correspondente na seringa, como mostra a Figura 6. As doses estão discriminadas em mL (mililitros) no corpo da seringa.



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

8. Lembre-se de guardar o frasco na geladeira pelo período máximo de dez dias. Antes de administrar cada dose, lembre-se também de agitar o frasco e de retirar o ar do dosador.

Posologia

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

Pacientes pediátricos de 3 meses ou mais

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

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



Insuficiência hepática

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

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

Reações incomuns (>1/1000 e <1/100)

- tontura e dor de cabeça;
- indigestão;
- aumento moderado de AST e/ou ALT em pacientes sob tratamento com antibióticos beta-lactâmicos; a significância desse achado ainda não está claro;
- erupção cutânea, 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 (ver Advertências e Precauções), síndrome semelhante à doença do soro e vasculite de hipersensibilidade;
- hiperatividade reversível, meningite asséptica, convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com função renal reduzida ou naqueles que recebem altas doses);
- Síndrome de Kounis (ver Advertências e Precauções);
- colite associada a antibióticos (inclusive colite pseudomembranosa e hemorrágica, síndrome de enterocolite induzida por medicamentos (ver Advertências e Precauções);
- língua pilosa negra;
- descoloração superficial dos dentes (relatos muito raros em crianças); uma boa higiene oral pode ajudar a prevenir a descoloração dos dentes, já que essa reação normalmente é removida pela escovação;
- hepatite e icterícia colestática (esses eventos foram notados com outros penicínicos e cefalosporínicos; há relatos de eventos hepáticos, predominantemente em homens e idosos, que podem estar associados com tratamentos prolongados; esses eventos são muito raros em crianças; sinais e sintomas usualmente ocorrem durante ou logo após o tratamento, mas em alguns casos só se tornam aparentes várias semanas depois do término da terapia e são normalmente reversíveis; os eventos hepáticos podem ser graves e, em circunstâncias extremamente raras, houve relatos de mortes, que ocorreram quase sempre entre pacientes com doença subjacente grave ou que faziam uso de outros medicamentos com conhecido potencial para causar efeitos hepáticos indesejáveis);
- síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite esfoliativa bolhosa, exantema pustuloso generalizado agudo e reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e doença de IgA linear;
- nefrite intersticial e cristalúria (ver Superdose);

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

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Podem evidenciar-se sintomas gastrintestinais e distúrbios do balanço hidreletrolítico. Nesse caso, o tratamento deve ser sintomático. Observou-se a ocorrência de cristalúria causada por amoxicilina, que em alguns casos levou à falência renal (ver Advertências e Precauções).

A amoxicilina pode ser removida da circulação por hemodiálise.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0076
Farm. Resp.: Ana Carolina Carotta Anacleto
CRF-RJ Nº: 11580

Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® ES Pó para Suspensão Oral



Fabricado por: Glaxo Wellcome Production
Rue de la Peyrennière, 53100, Zone Industrielle du Terras, Mayenne – França

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

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

L1906_clavulin es_po_sus_oral_GDS26_IPI13

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/05/2023.



Modelo de Texto de Bula – Pacientes

Clavulin® ES Pó para Suspensão Oral



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Clavulin® ES

amoxicilina + clavulanato de potássio

APRESENTAÇÕES

Clavulin® ES pó para suspensão oral, contendo 600 mg de amoxicilina e 42,9 mg de ácido clavulânico por 5 mL de suspensão, é apresentado em embalagem com frasco de 50 mL ou 100 mL. Contém 1 seringa dosadora.

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO (ACIMA DE 3 MESES)

COMPOSIÇÃO

Cada dose de 5 mL da suspensão oral reconstituída contém:

amoxicilina	600 mg
(equivalente a 690,00 mg de amoxicilina tri-hidratada)	
ácido clavulânico	42,9 mg
(equivalente a 51,05 mg de clavulanato de potássio)	
excipientes * q.s.p.	5 mL

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

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Clavulin® ES é um antibiótico usado em crianças indicado para tratamento de otite (infecção do ouvido) média aguda recorrente ou persistente causada por germes sensíveis aos componentes da fórmula. Esses pacientes, com frequência, usaram antibióticos nos três meses anteriores e têm até 2 anos de idade ou convivem com outras crianças.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Clavulin® ES 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® ES é contraindicado para pacientes com alergia às penicilinas, cefalosporinas ou a qualquer componente da fórmula. É contraindicado também em caso de disfunção do fígado ou icterícia (amarelamento da pele e dos olhos) associada ao uso de **Clavulin® ES** ou de outras penicilinas.

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

Antes de iniciar o tratamento com **Clavulin® ES**, seu médico deve fazer uma pesquisa cuidadosa para saber se a criança tem ou já teve reações alérgicas a penicilinas e cefalosporinas ou outras substâncias causadoras de alergia (alérgenos). Houve relatos de reações alérgicas sérias e potencialmente fatais (incluindo reações anafiláticas, reações adversas sérias da pele e dores no peito, vômitos repetitivos dentro de 1 a 4 horas após a administração) em pacientes sob tratamento penicilina. Essas reações ocorrem com maior frequência em pessoas que já apresentaram alergia à penicilina. Caso haja uma reação alérgica, o uso de **Clavulin® ES** deve ser interrompido, e o médico vai determinar o melhor tratamento alternativo.

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

Modelo de Texto de Bula – Pacientes

Clavulin® ES Pó para Suspensão Oral



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

O uso prolongado de **Clavulin® ES** também pode, ocasionalmente, resultar em crescimento excessivo de microrganismos 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 fatal. 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 de amoxicilina com clavulanato é bem tolerada e tem baixo potencial de intoxicação.

Durante terapia prolongada, o médico vai pedir exames para avaliar a função dos rins, do fígado e do sangue da criança.

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

Caso a criança apresente alguma alteração da função do fígado ou dos rins, converse com o médico antes de iniciar o tratamento com **Clavulin® ES**.

Durante terapia com altas doses de **Clavulin® ES**, recomenda-se que a criança tome grande quantidade de líquidos para evitar cristalúria (formação de cristais na urina), relacionada ao uso da amoxicilina (ver O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?).

O 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 ES®** e prescrever a terapia apropriada.

Clavulin® ES contém 7 mg de aspartamo por dose de 5 mL. Como o aspartamo é fonte de fenilalanina, você deve usar este medicamento com cautela caso tenha fenilcetonúria (doença hereditária que pode causar graves problemas neurológicos e de pele).

Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina.

Gravidez e Lactação (amamentação)

Gravidez

Caso ocorra gravidez durante ou logo após o tratamento com **Clavulin® ES**, suspenda a medicação e comunique imediatamente ao médico.

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

Lactação

Clavulin® ES pode ser administrado 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 se observaram efeitos adversos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas.

Interações Medicamentosas

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

- probenecida, utilizada em associação com outros medicamentos no tratamento de infecções;
- alopurinol, utilizado no tratamento da gota;

Modelo de Texto de Bula – Pacientes

Clavulin® ES Pó para Suspensão Oral



- anticoncepcionais orais, medicamentos utilizados para evitar a gravidez;
- anticoagulantes, como acenocumarol ou varfarina, devido ao maior risco de sangramento.
- micofenolato de mofetila, utilizado para prevenção da rejeição em transplantes.
- metotrexato, usado para tratar condições como câncer ou psoríase grave.

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 umidade e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

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

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

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

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

Aspecto físico/Características organolépticas

Pó de coloração quase branca, com odor característico de morango, livre de partículas estranhas.

Após a reconstituição, a suspensão apresenta uma coloração quase branca a amarronzada.

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?

Modo de usar

Clavulin® ES deve ser administrado somente por via oral. Para reduzir desconfortos no estômago ou no intestino, o medicamento deve ser tomado no início de uma refeição.

O tratamento não deve exceder 14 dias sem revisão médica.

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

Apresentação	Volume de água a ser adicionado para reconstituição
Suspensão oral 600 mg + 42,9 mg/5 mL - frasco de 50mL	50 mL
Suspensão oral 600 mg + 42,9 mg/5 mL - frasco de 100mL	90 mL

Instruções para reconstituição



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

Modelo de Texto de Bula – Pacientes

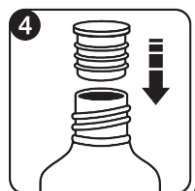
Clavulin® ES Pó para Suspensão Oral



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



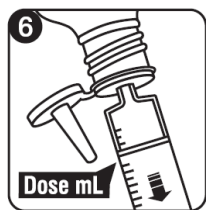
3. Espere a espuma baixar e veja se a suspensão atingiu a marca indicada no frasco. Se não atingiu, adicione mais água filtrada (em temperatura ambiente) até chegar ao nível certo. Agite novamente o frasco e espere até que o produto (sem espuma) alcance a marca indicada. Repita a operação quantas vezes forem necessárias até que o produto atinja o nível correto.



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



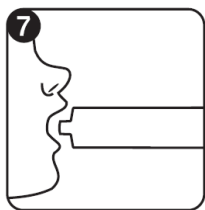
5. A seringa não pode conter ar. Para retirá-lo, puxe e empurre o êmbolo vazio. Em seguida, abra a tampa do batoque e encaixe a seringa na boca do frasco, conforme indica a Figura 5.



6. Segure o frasco de cabeça para baixo e puxe o êmbolo do dosador pediátrico até que a dose prescrita se alinhe com a marcação correspondente da seringa, como mostra a Figura 6. As doses estão discriminadas em mL (mililitros) no corpo da seringa.

Modelo de Texto de Bula – Pacientes

Clavulin® ES Pó para Suspensão Oral



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

8. Lembre-se de guardar o frasco na geladeira pelo período máximo de dez dias. Antes de administrar cada dose, lembre-se também de agitar o frasco e de retirar o ar do dosador.

Em caso de dúvida na preparação/administração deste medicamento ou para obter mais informações, entre em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) através do 0800 701 22 33.

Nota: AGITE BEM A SUSPENSÃO ORAL ANTES DO USO.

Posologia

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

Pacientes pediátricos de 3 meses ou mais

A dose recomendada de **Clavulin® ES** é de 90/6,4 mg/kg/dia, divididos em duas doses administradas em intervalos de 12 horas durante dez dias, para crianças de 3 meses de idade ou mais com otite média aguda recorrente ou persistente (ver a tabela abaixo).

Não há dados sobre o uso de **Clavulin® ES** em pacientes pediátricos com peso maior que 40 kg nem em adultos.

Não há dados sobre o uso de **Clavulin® ES** em crianças com menos de 3 meses de idade.

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

Insuficiência hepática (do fígado)

Caso a criança tenha algum problema no fígado, converse com o médico, pois será necessário ter cautela no uso de **Clavulin® ES**. O médico vai indicar exames para avaliar a função do fígado da criança.

Não há dados suficientes para basear uma recomendação de dosagem em pacientes com insuficiência hepática.

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?

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

- candidíase mucocutânea (infecção causada por fungos que normalmente afeta a vagina, boca ou dobras cutâneas). Na área genital, pode causar coceira e queimação, com a presença de uma fina camada branca, e na boca ou na língua podem aparecer pintas brancas dolorosas;
- diarreia (várias evacuações de fezes amolecidas por dia), enjoo e vômitos; os enjoos estão comumente associados a altas dosagens orais; para reduzir desconfortos no estômago ou no intestino, **Clavulin® ES** deve ser administrado no início de uma refeição.

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

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

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

- diminuição do número de glóbulos brancos;
- diminuição do número células que ajudam o sangue a coagular, que pode resultar no surgimento de sangramento ou hematomas (manchas roxas que surgem com mais facilidade que o normal);
- erupção cutânea, que pode formar bolhas e se parece com pequenos alvos (manchas escuras centrais cercadas por uma área mais pálida, com um anel escuro ao redor da borda) -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 repentinos de alergia, como erupções da pele, 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;
- dor no peito, que pode ser um sinal de uma reação alérgica potencialmente grave chamada síndrome de Kounis;
- vômitos repetitivos (1 a 4 horas após a administração de **Clavulin® ES**, dores de estômago, sonolência anormal, diarreia e pressão arterial baixa que podem ser um sinal de uma reação alérgica grave denominada síndrome de enterocolite induzida por medicamentos;
- hiperatividade reversível e convulsões (ataques); as convulsões podem ocorrer em pacientes com problemas nos rins ou naqueles que tomam altas doses do medicamento;
- efeitos relacionados ao sistema digestivo, como diarreia grave, que também pode ser acompanhada de sangue e de cólicas abdominais;
- descoloração superficial dos dentes (relatos muito raros); uma boa higiene oral pode ajudar a prevenir esse efeito, já que normalmente o medicamento é removido pela escovação;
- a língua pode mudar de cor e ficar amarela, marrom ou preta, dando a impressão de ter pelos;
- hepatite e icterícia colestática (efeitos relacionados ao fígado que podem aparecer como enjoo, vômito, perda de apetite, sensação geral de mal-estar, febre, coceira, amarelamento da pele e dos olhos e escurecimento da urina); há relatos de efeitos hepáticos, principalmente em homens idosos, que podem estar associados com tratamentos prolongados, mas são muito raros em crianças; esses sinais e sintomas costumam ocorrer durante ou logo após o tratamento, mas em alguns casos só se manifestam várias semanas depois do término da terapia e são normalmente reversíveis;

Modelo de Texto de Bula – Pacientes

Clavulin® ES Pó para Suspensão Oral



- 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 (problemas de micção, possivelmente dolorosa e com 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;
- erupção cutânea com bolhas dispostas em círculo com crosta central ou como um colar de pérolas (doença de IgA linear).

Se ocorrer qualquer reação alérgica da pele, o médico deve interromper o tratamento.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

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

Se houver efeitos gastrointestinais evidentes, como enjoo, vômito e diarreia, procure seu médico para que os sintomas sejam tratados.

É possível também a ocorrência de cristalúria (formação de cristais nos rins), causada pela amoxicilina, que em alguns casos pode levar à falência dos rins.

O médico vai indicar o melhor tratamento em caso 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.: Ana Carolina Carotta Anacleto

CRF-RJ Nº: 11580

Fabricado por: Glaxo Wellcome Production

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

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

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

L1906_clavulin es_po_sus_oral_GDS26_IP113

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/05/2023.

