

Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® BD Comprimidos revestidos



LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Clavulin® BD

amoxicilina + clavulanato de potássio

APRESENTAÇÕES

Clavulin® BD comprimidos revestidos, contendo 875 mg de amoxicilina e 125 mg de ácido clavulânico, é apresentado em embalagens com 14 ou 20 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Clavulin® BD contém:

amoxicilina	875 mg
(equivalente a 1006,25 mg de amoxicilina tri-hidratada)	
ácido clavulânico	125 mg
(equivalente a 148,75 mg de clavulanato de potássio)	
excipientes* q.s.p.....	1 comprimido

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

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

Clavulin® BD é um agente antibiótico com espectro de ação notavelmente amplo contra os patógenos bacterianos de ocorrência comum na clínica geral e em hospitais. A ação inibitória da betalactamase do clavulanato estende o espectro da amoxicilina, abrangendo uma variedade maior de microrganismos, entre eles muitos dos que são resistentes a outros antibióticos betalactâmicos.

Clavulin® BD para administração oral, duas vezes ao dia, é indicado para tratamento de curta duração de infecções bacterianas nos casos relacionados abaixo, quando se suspeita que a causa sejam cepas produtoras de betalactamase resistentes à amoxicilina (em outras situações, deve-se considerar o uso isolado da amoxicilina):

- infecções do trato respiratório superior (inclusive ouvido, nariz e garganta), em particular sinusite, otite média e tonsilite recorrente; essas infecções são frequentemente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae**, *Moraxella catarrhalis** e *Streptococcus pyogenes*;
- infecções do trato respiratório inferior, em particular exacerbações agudas de bronquite crônica (especialmente se for grave), e broncopneumonia; essas infecções são frequentemente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae** e *Moraxella catarrhalis**;
- infecções do trato urinário, em particular cistite (especialmente se for recorrente ou complicada, excluindo-se prostatite); essas infecções são frequentemente causadas por *Enterobacteriaceae** (sobretudo *Escherichia coli**), *Staphylococcus saprophyticus* e espécies de *Enterococcus**;
- infecções de pele e tecidos moles, em particular celulite, mordidas de animais e abscesso dentário grave com celulite disseminada; essas infecções são frequentemente causadas por *Staphylococcus aureus**, *Streptococcus pyogenes* e espécies de *Bacteroides**.

* Algumas cepas dessas espécies de bactérias produzem betalactamase, tornando-se resistentes à amoxicilina isolada.

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

As infecções mistas, causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina e por microrganismos produtores de betalactamase sensíveis a Clavulin® BD, podem ser tratadas com este produto. Essas infecções não devem necessitar da adição de outro antibiótico resistente às betalactamases.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos avaliaram pacientes adultos com diagnóstico de infecção do trato respiratório superior (inclusive sinusite e amigdalite recorrente) ou inferior, assim como infecção da pele e do tecido subcutâneo, e compararam a eficácia clínica e bacteriológica de Clavulin® BD e Clavulin® administrado três vezes ao dia. Não se observou nenhuma diferença significativa nas taxas de sucesso clínico e bacteriológico entre os grupos testados, em todas as indicações avaliadas. Notou-se uma pequena redução da incidência de diarreia, como evento adverso, no grupo que recebeu Clavulin® BD em comparação ao que recebeu Clavulin® três vezes ao dia.

Clavulin® BD foi comparado a Clavulin® três vezes ao dia para pacientes pediátricos com diagnóstico de otite média aguda, amigdalite recorrente e infecção do trato respiratório inferior. Os resultados clínicos observados foram equivalentes entre os grupos testados. Observou-se melhor tolerabilidade a Clavulin® BD em comparação a Clavulin® administrado três vezes ao dia, especialmente com relação à incidência de diarreia (26,7% dos pacientes do grupo de Clavulin® BD versus 9,6% dos que receberam Clavulin® três vezes ao dia; $p < 0,0001$).

BAX, R. Development of a twice daily dosing regimen of amoxicillin/clavulanate. Int J Antimicrob Agents. 30 Suppl 2: S118-21, 2007.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Código ATC J01CR02



Mecanismo de ação

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

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

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

A presença do ácido clavulânico em **Clavulin® BD** protege a amoxicilina da degradação pelas enzimas betalactamases e estende de forma efetiva o espectro antibacteriano da amoxicilina por incluir muitas bactérias normalmente resistentes a ela e a outras penicilinas e cefalosporinas. Assim, **Clavulin® BD** possui as propriedades características de antibiótico de amplo espectro e de inibidor de betalactamase. **Clavulin® BD** é bactericida com relação a ampla variedade de microrganismos.

Efeitos Farmacodinâmicos

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

Espécies comumente sensíveis

Bactérias gram-positivas:

- **aeróbias** – *Staphylococcus aureus* (sensível a meticilina)*, *Staphylococcus saprophyticus* (sensível a meticilina), *Staphylococcus coagulase-negativo* (sensível a meticilina) *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*[†], *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus agalactiae*[†], *Streptococcus spp.* (outros beta-hemolíticos)[†].
- **anaeróbias** – *Clostridium sp.*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus spp.*

Bactérias gram-negativas:

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

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

Espécies que a resistência adquirida pode se tornar um problema

Bactérias gram-negativas:

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

Bactérias gram-positivas:

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

Organismos inerentemente resistentes

Bactérias gram-negativas:

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

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

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

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

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

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

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

Realizaram-se estudos farmacocinéticos com crianças, e um deles comparou a administração de **Clavulin® BD** três vezes ao dia com a de duas vezes ao dia. Os dados obtidos indicam que a farmacocinética de eliminação observada em adultos também se aplica a crianças com função renal madura.

A hora da administração de **Clavulin® BD** em relação ao início da refeição não tem efeitos marcantes sobre a farmacocinética da amoxicilina em adultos. Em um estudo sobre o comprimido de 875 mg, a hora da administração em relação à ingestão no início da

Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® BD Comprimidos revestidos



refeição teve efeito marcante sobre a farmacocinética do clavulanato. Com relação a AUC e C_{\max} do clavulanato, os valores médios mais altos e as menores variabilidades interpacientes foram atingidos administrando-se **Clavulin® BD** no início da refeição em comparação ao estado de jejum ou ao período de 30 ou 150 minutos após o início da refeição.

Os valores médios de C_{\max} , T_{\max} , $T_{1/2}$ e AUC da amoxicilina e do ácido clavulânico são apresentados abaixo e se referem a uma dose de 875/125 mg de amoxicilina/ácido clavulânico administrada no início da refeição.

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

* Valores médios.

As concentrações séricas da amoxicilina atingidas com **Clavulin® BD** são similares às produzidas pela administração oral de doses equivalentes de amoxicilina isolada.

Distribuição

Após administração intravenosa, as concentrações terapêuticas da amoxicilina e do ácido clavulânico podem ser detectadas nos tecidos e no fluido intersticial. As concentrações terapêuticas das duas drogas foram encontradas na vesícula biliar, no tecido abdominal, na pele, na gordura e nos tecidos musculares; os fluidos que têm níveis terapêuticos incluem o sinovial e o peritoneal, a bile e o pus.

Nem a amoxicilina nem o ácido clavulânico possuem alta ligação a proteínas; estudos demonstram que cerca de 25% do ácido clavulânico e de 18% da amoxicilina do teor total da droga no plasma são ligados a proteínas. Pelos estudos feitos com animais, não há evidências sugestivas que nenhum dos componentes se acumule nos órgãos.

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

Estudos sobre reprodução em animais demonstraram que a amoxicilina e o ácido clavulânico penetram na barreira placentária. No entanto, não se detectou nenhuma evidência de comprometimento da fertilidade nem de dano ao feto.

Metabolismo

A amoxicilina também é parcialmente eliminada pela urina, como ácido peniciloico inativo, em quantidades equivalentes à proporção de 10% a 25% da dose inicial. O ácido clavulânico é extensivamente metabolizado no homem para 2,5-di-hidro-4-(2-hidroxi-etil)-5-oxo-1H-pírol-3-ácido carboxílico e 1-amino-4-hidroxi-butano-2-ona e eliminado pela urina, pelas fezes e, como dióxido de carbono, no ar expirado.

Eliminação

Como outras penicilinas, a principal via de eliminação da amoxicilina se dá através dos rins, enquanto a eliminação do clavulanato se processa por mecanismos renais e não renais.

Aproximadamente 60% a 70% da amoxicilina e 40% a 65% do ácido clavulânico são excretados de forma inalterada pela urina durante as primeiras 6 horas após a administração da dose única de um comprimido.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Clavulin® BD é também contraindicado para pacientes com histórico prévio de icterícia/disfunção hepática associada ao uso de **Clavulin® BD**.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar o tratamento com **Clavulin® BD**, deve-se fazer uma pesquisa cuidadosa sobre reações prévias de hipersensibilidade a penicilinas e cefalosporinas ou a outros alérgenos.

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. Se uma reação alérgica ocorrer, **Clavulin® BD** deve ser descontinuado e uma terapia alternativa apropriada deve ser instituída. Reações anafiláticas graves requerem tratamento emergencial imediato com adrenalina. Oxigênio, esteroides intravenosos (i.v.), e manejo das vias aéreas, incluindo intubação, podem também ser requeridos.

Clavulin® BD deve ser evitado em pacientes sob suspeita de mononucleose, uma vez que a ocorrência de erupção cutânea de aspecto morbiliforme tem sido associada ao uso de amoxicilina.

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

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 seu diagnóstico em pacientes que desenvolvam diarreia durante ou após o uso de antibióticos. Se ocorrer

Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® BD Comprimidos revestidos



diarreia prolongada ou significativa, ou o paciente sentir cólicas abdominais, o tratamento deve ser descontinuado 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® BD** e anticoagulantes orais. Deve-se fazer o monitoramento apropriado em caso de prescrição concomitante com anticoagulantes. Podem ser necessários ajustes de dose de anticoagulantes orais para manter o nível desejado de anticoagulação.

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

Observaram-se alterações nos testes de função hepática em alguns pacientes sob tratamento com **Clavulin® BD**. A significância clínica dessas alterações é incerta, mas **Clavulin® BD** deve ser usado com cautela em pacientes que apresentam evidências de disfunção hepática.

Raramente se relatou icterícia colestática, que pode ser grave, mas geralmente é reversível. Os sinais e sintomas podem não se tornar aparentes até seis semanas após a interrupção do tratamento.

Para os pacientes com insuficiência renal, deve-se ajustar a dosagem de **Clavulin® BD** de acordo com o grau de disfunção (ver Posologia e Modo de Usar).

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).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

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

Gravidez e lactação

Gravidez

Estudos sobre reprodução em animais (camundongos e ratos em doses até dez vezes da dose humana) com **Clavulin® BD** em administração por via oral e parenteral não demonstraram efeitos teratogênicos. Em um único estudo, feito em mulheres que haviam tido parto prematuro com ruptura precoce da bolsa amniótica (pPROM), relatou-se que o uso profilático de **Clavulin® BD** pode estar associado ao aumento do risco de o neonato apresentar enterocolite necrotizante.

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

Lactação

Clavulin® BD pode ser administrado durante o período de lactação. Com exceção do risco de sensibilidade associado à excreção de pequenas quantidades da droga no leite materno, não existem efeitos prejudiciais conhecidos para o bebê sendo amamentado.

Categoria B de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

Tal como ocorre com outros antibióticos, **Clavulin® BD** pode afetar a flora intestinal, levando à menor reabsorção de estrógenos e redução da 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 amoxicilina. Se a coadministração for necessária, o tempo de protrombina e a INR devem ser cuidadosamente monitorados com adição ou remoção de **Clavulin® BD**.

Em pacientes que receberam micofenolato de mofetila, foi relatada uma redução na concentração do metabólito ativo ácido micofenólico (MPA) de cerca de 50% após o início do uso de **Clavulin® BD**. 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

Clavulin® BD não deve ser tomado após o fim do prazo de validade descrito na embalagem. Este deve ser armazenado em sua embalagem original, em um local seco para protegê-lo da umidade e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® BD Comprimidos revestidos



O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto. Apenas remova o envelope para o uso do produto. Os comprimidos devem ser utilizados em até 14 dias após a abertura do envelope (ver Modo de Usar, em Posologia e Modo de Usar).

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

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

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

Após aberto, válido por 14 dias.

Aspecto físico/Características organolépticas

Comprimido revestido branco a quase branco, com forma de cápsula, gravado com uma linha de sulco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Usar

Uso oral

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, sem mastigar. Se necessário, podem ser partidos pela metade e engolidos, mas não mastigados.

Para minimizar uma potencial intolerância gastrointestinal, deve-se administrar o medicamento no início da refeição. A absorção de **Clavulin® BD** é ideal quando a administração se dá no início da refeição.

Posologia

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

Pacientes com insuficiência renal

Para pacientes com TFG ≥ 30 mL/min, nenhum ajuste de dosagem é necessário. Para pacientes com TFG < 30 mL/min, **Clavulin® BD** não é recomendável.

Pacientes com insuficiência hepática

Administrar com cautela e monitorar a função hepática em intervalos regulares. No momento, as evidências são insuficientes para servir como base de uma recomendação de dosagem.

A duração do tratamento deve ser apropriada para a indicação e não se deve exceder 14 dias sem revisão. O tratamento pode ter início por via parenteral e continuar com uma preparação oral.

Este medicamento não deve ser mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações indesejáveis e sua frequência foram definidas com base em dados de estudos clínicos com grande número de pacientes. Do levantamento desses dados, chegou-se às reações classificadas como muito comuns a raras. Já a frequência de todas as outras reações (isto é, daquelas que ocorreram em nível menor que 1/10.000) foi medida principalmente no período de pós-comercialização, de acordo com a taxa de relatos, e não corresponde à frequência real.

Utilizou-se a seguinte convenção para classificar as reações de acordo com a frequência. muito comuns ($> 1/10$), comuns ($> 1/100$ a $< 1/10$), incomuns ($> 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raras ($< 1/10.000$).

Reação muito comum ($\geq 1/10$): diarreia (em adultos).

Reações comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$):

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

Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

- vertigem
- cefaleia;
- indigestão;
- aumento moderado de AST e/ou ALT em pacientes sob tratamento com antibióticos betalactâmicos**; mas a significância desse achado ainda é desconhecido;
- erupção cutânea, prurido e urticária (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado).

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

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

Reações muito raras ($< 1/10.000$)

- agranulocitose reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina;

Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

Clavulin® BD Comprimidos revestidos



- edema angioneurótico, anafilaxia (ver Advertências e Precauções), síndrome semelhante à doença do soro e vasculite por hipersensibilidade;
- hiperatividade reversível, meningite asséptica, convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com função renal prejudicada ou naqueles que recebem altas doses);
- síndrome de Kounis (ver Advertências e Precauções);
- colite associada a antibióticos (incluindo colite pseudomembranosa e hemorrágica), síndrome de enterocolite induzida por medicamentos (ver Advertências e Precauções);
- língua pilosa negra; hepatite e icterícia colestática** (esses eventos também ocorrem com outras penicilinas ou cefalosporinas);
- síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, dermatite bolhosa e esfoliativa, exantema pustuloso generalizado agudo (AGEP), reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), exantema intertriginoso e flexural simétrico relacionado ao medicamento (SDRIFE) (síndrome de baboon) e doença de IgA linear (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado);
- nefrite intersticial e cristalúria (ver Superdose);

Outras reações adversas

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

*A náusea está mais associada com altas dosagens orais; se forem evidentes, as reações gastrointestinais podem ser reduzidas administrando-se **Clavulin® BD** no início de uma refeição.

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

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

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

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

Sintomas gastrointestinais e distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico podem ser evicenciados.

Foi observada cristalúria por uso de amoxicilina, em alguns casos levando à insuficiência renal (ver Advertências e Precauções).

Tratamento

Os sintomas gastrointestinais podem ser tratados sintomaticamente, com atenção ao equilíbrio hídrico/eletrólítico. **Clavulin® BD** pode ser removido da circulação por hemodiálise.

Um estudo prospectivo de 51 pacientes pediátricos em um centro de controle de intoxicações sugeriu que superdosagens inferiores a 250 mg/kg de amoxicilina não estão associadas a sintomas clínicos significativos e não requerem esvaziamento gástrico.

Abuso e dependência

Dependência, vício e abuso recreativo não foram relatados para este medicamento.

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

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

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

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

L2060_clavulin_com_rev_GDS29_IPI16

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/11/2023.



Modelo de Texto de Bula – Pacientes

Clavulin® BD Comprimidos revestidos



LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Clavulin® BD

amoxicilina + clavulanato de potássio

APRESENTAÇÕES

Clavulin® BD comprimidos revestidos, contendo 875 mg de amoxicilina e 125 mg de ácido clavulânico, é apresentado em embalagens com 14 ou 20 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

amoxicilina	875 mg
(equivalente a 1006,25 mg de amoxicilina tri-hidratada)	
ácido clavulânico	125 mg
(equivalente a 148,75 mg de clavulanato de potássio)	
excipientes* q.s.p.....	1 comprimido

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

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Clavulin® BD 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 ácido clavulânico pode ajudar na proteção da amoxicilina.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Clavulin® BD não é indicado para pacientes com alergia a betalactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas.

Clavulin® BD não é indicado para pacientes que já tiveram icterícia (acúmulo de bilirrubina que causa coloração amarelada da pele) ou problemas de funcionamento do fígado associados ao uso de **Clavulin® BD** ou de penicilina.

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

Antes de iniciar o tratamento com **Clavulin® BD**, seu médico deve fazer uma pesquisa cuidadosa para saber se você tem ou já teve reações alérgicas a penicilinas, cefalosporinas ou outras substâncias causadoras de alergia (alérgenos). Houve relatos de reações alérgicas sérias e potencialmente fatais (incluindo reações anafiláticas, reações adversas sérias na pele e dores no peito, vômitos repetitivos dentro de 1 a 4 horas após a administração) em pacientes sob tratamento com penicilina. Essas reações ocorrem com mais facilidade em pessoas que já apresentaram alergia à penicilina.

O uso prolongado de **Clavulin® BD** 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

Modelo de Texto de Bula – Pacientes

Clavulin® BD Comprimidos revestidos



cólicas abdominais, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e seu médico irá avaliar sua condição física.

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

Clavulin® BD deve ser prescrito com cautela para pacientes que apresentam problemas de funcionamento do fígado.

Para os que têm problemas nos rins, é necessário ajustar a dosagem de **Clavulin® BD** de acordo com o grau de disfunção. O médico saberá o ajuste correto a ser feito para cada caso.

Durante a administração de altas doses de **Clavulin® BD**, é recomendável que você 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?).

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

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

Gravidez e Lactação (amamentação)

Caso você fique grávida durante ou logo após o tratamento com **Clavulin® BD**, suspenda a medicação e avise imediatamente seu médico. Como ocorre com todos os medicamentos, o uso de **Clavulin® BD** deve ser evitado na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que o médico o considere essencial.

Você pode tomar **Clavulin® BD** durante o período de amamentação. Não há efeitos nocivos conhecidos para o bebê lactente.

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

Interações Medicamentosas

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

- probenecida, utilizada em associação com outros medicamentos no tratamento de infecções;
- alopurinol, utilizado no tratamento da gota;
- anticoncepcionais orais, medicamentos utilizados para evitar a gravidez;
- dissulfiram, utilizado no tratamento do alcoolismo;
- anticoagulantes, como acenocumarol 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 do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

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

Cuidados de Conservação

Clavulin® BD não deve ser tomado após o fim do prazo de validade descrito na embalagem.

O medicamento deve ser mantido na embalagem original, em um local seco para protegê-lo da umidade e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Apenas remova o envelope para o uso do produto. Os comprimidos devem ser utilizados em até 14 dias após a abertura do envelope (ver Modo de Usar, em Como devo usar este medicamento?).

Modelo de Texto de Bula – Pacientes

Clavulin® BD Comprimidos revestidos



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

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

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

Após aberto, válido por 14 dias.

Aspectos físicos/Características organolépticas

Comprimido revestido, branco a quase branco, com forma de cápsula, gravado com uma linha de sulco.

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

Uso oral

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, sem mastigar. Se necessário, podem ser partidos pela metade e engolidos, mas não mastigados.

Para reduzir o desconforto gastrointestinal (ou seja, no estômago ou intestino), tome os comprimidos no início da refeição.

Posologia

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

Pacientes com insuficiência renal (dos rins)

Para pacientes com comprometimento moderado do funcionamento do rim TFG ≥ 30 mL/min, nenhum ajuste de dosagem é necessário. Para pacientes com comprometimento grave do funcionamento do rim TFG < 30 mL/min, o uso de **Clavulin® BD** não é recomendável.

Pacientes com insuficiência hepática (do fígado)

Quem tem problemas de fígado deve usar **Clavulin® BD** com cautela, e o médico deve monitorar a função hepática do paciente em intervalos regulares. No momento, os dados existentes são insuficientes para servir como base de recomendação de dosagem.

A duração do tratamento deve ser apropriada para a indicação e não se deve exceder 14 dias sem revisão médica. O tratamento pode iniciar-se por via intravenosa e continuar com uma preparação oral.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser mastigado.

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

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

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

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

As reações adversas estão listadas abaixo de acordo com a frequência.

Reação muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): diarreia (em adultos).



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

- candidíase mucocutânea (infecção causada por fungo, caracterizada pela presença de lesões esbranquiçadas na vagina, boca ou dobras cutâneas);
- enjoo e vômito (em adultos)*;
- diarreia, enjoo e vômitos (em crianças)*;
- vaginite (inflamação na vagina).

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

- tontura;
- dor de cabeça;
- indigestão;
- erupções na pele, coceira e vermelhidão.
- aumento de algumas substâncias (enzimas) produzidas pelo do fígado (como AST e/ou ALT);

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

- 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.
- diminuição do número de glóbulos brancos (células de defesa), que pode resultar em infecções frequentes, como febre, calafrios, inflamação da garganta ou úlceras na boca;
- diminuição do número células que ajudam o sangue a coagular, que pode resultar em sangramento ou hematomas, manchas roxas que surgem com mais facilidade que o normal;

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 vermelhas ou roxas que surgem com mais facilidade que o normal);
- diminuição ou ausência reversível de granulócitos (células de defesa), que pode resultar em infecções frequentes, como febre, calafrios, inflamação da garganta ou úlceras na boca;
- destruição de glóbulos vermelhos e consequentemente anemia, que pode resultar em cansaço, dores de cabeça e falta de ar causada pela prática de exercícios físicos, vertigem, palidez e amarelamento da pele e/ou dos olhos;
- sinais repentinos de alergia, tais como erupções da pele, prurido (coceira) ou urticária, inchaço, as vezes da face ou dos lábios, que pode causar dificuldade ao engolir ou respirar; se esses sintomas ocorrerem, pare de usar o medicamento e procure socorro médico o mais rápido possível;
- 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® BD**), 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;
- convulsões podem ocorrer em pacientes com função renal prejudicada ou que estejam recebendo doses altas do medicamento;
- hipercinesia (presença de movimentos exacerbados e incontroláveis), tontura;
- efeitos relacionados ao sistema digestivo, como diarreia grave, que também pode conter sangue e ser acompanhada de cólicas abdominais;
- sua língua pode mudar de cor, ficando amarela, marrom ou preta, e dar a impressão de ter pelos;
- efeitos relacionados ao fígado**; esses sintomas podem manifestar-se como enjoo, vômito, perda de apetite, sensação geral de mal-estar, febre, coceira, amarelamento da pele e dos olhos e escurecimento da urina. As reações relacionadas ao fígado podem ocorrer até dois meses após o início do tratamento;
- 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));
- 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 descolorado. A pele, as manchas ou as bolhas podem sangrar e descamar ou descascar. Esses sintomas são às vezes acompanhados de febre;
- uma erupção cutânea vermelha comumente observada em ambos os lados das nádegas, parte interna superior das coxas, axilas, pescoço (Exantema Intertriginoso e Flexural Simétrico Relacionado a Medicamentos (SDRIFE));

Modelo de Texto de Bula – Pacientes

Clavulin® BD Comprimidos revestidos



- doença dos rins, com problemas de micção, possivelmente dolorosa e com a presença de sangue;
- meningite asséptica;
- erupção cutânea com bolhas dispostas em círculo com crosta central ou como um colar de pérolas (doença de IgA linear);
- cristais na urina.

Outras reações adversas

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

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

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

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

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

Informe ao seu médico, 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 DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

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

Clavulin® BD pode ser removido da circulação por hemodiálise.

Observou-se a formação de cristais na urina após o uso da amoxicilina.

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

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

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

L2060_clavulin_com_rev_GDS29_IPI16

Modelo de Texto de Bula – Pacientes Clavulin® BD Comprimidos revestidos



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/11/2023.

