

Clavulin BD

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® BD Comprimidos revestidos



LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

### D) 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

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® BD Comprimidos revestidos



Código ATC J01CR02

### Mecanismo de ação

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

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

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

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

### Efeitos Farmacodinâmicos

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

### Espécies comumente sensíveis

#### Bactérias gram-positivas:

- **aeróbias** – *Staphylococcus aureus* (sensível a meticilina)\*, *Staphylococcus saprophyticus* (sensível a meticilina), *Staphylococcus coagulase-negativo* (sensível a meticilina) *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*\*†, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus agalactiae*\*†, *Streptococcus spp.* (outros 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  $C_{máx}$  da amoxicilina após normalização nas diferentes doses administradas. De forma similar, não se observa nenhuma diferença nos valores de  $T_{1/2}$ ,  $C_{máx}$  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.

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® BD Comprimidos revestidos



A hora da administração de **Clavulin® BD** em relação ao início da refeição não tem efeitos marcantes sobre a farmacocinética da amoxicilina em adultos. Em um estudo sobre o comprimido de 875 mg, a hora da administração em relação à ingestão no início da refeição teve efeito marcante sobre a farmacocinética do clavulanato. Com relação a AUC e  $C_{\max}$  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-pirol-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 associadas a seu uso ou ao uso de penicilina.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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® BD** e instituir terapias alternativas adequadas. As reações anafiláticas graves requerem tratamento emergencial imediato com 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® BD** em pacientes sob suspeita de mononucleose, uma vez que a ocorrência de erupção cutânea de aspecto morbiliforme tem sido associada à amoxicilina (ver Contraindicações).

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

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® BD Comprimidos revestidos



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

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

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

Raramente se relatou icterícia colestática, que pode ser grave, mas geralmente é reversível. Os sinais e sintomas de icterícia talvez surjam tardiamente e só se manifestem várias semanas após a interrupção do tratamento.

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

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

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

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

Categoria B de risco na gravidez.

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

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de probenecida não é recomendável. A probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. O uso concomitante com **Clavulin® BD** pode resultar em aumento e prolongamento dos níveis da amoxicilina no sangue, mas não do ácido clavulânico.

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

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

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

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

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).

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  $\geq 30$  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)\*.

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

- vertigem e cefaleia;
- indigestão;
- aumento moderado de AST 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 (inclusive neutropenia grave ou agranulocitose) 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;
- edema angioneurótico, anafilaxia (ver Advertências e Precauções), vasculite por hipersensibilidade e doença do soro;
- hiperatividade reversível, meningite asséptica, convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com função renal prejudicada ou naqueles que recebem altas dosagens);
- 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;
- hepatite e icterícia colestática\*\* (esses eventos também ocorrem com outras penicilinas ou cefalosporinas);

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® BD Comprimidos revestidos



- síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, dermatite bolhosa e esfoliativa, exantema pustuloso generalizado agudo e reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e doença de IgA linear (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado);
- nefrite intersticial e cristalúria (ver Superdose);

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

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

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

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

### 10. SUPERDOSE

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

**Clavulin® BD** pode ser removido da circulação por hemodiálise.

Observou-se cristalúria associada ao uso de amoxicilina.

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

### Informações adicionais

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

O clavulanato isolado possui baixa atividade antibacteriana; entretanto, em associação com a amoxicilina, como em **Clavulin® BD**, ele produz um agente antibiótico de amplo espectro e de larga aplicação em hospitais e na clínica geral.

A farmacocinética dos dois componentes de **Clavulin® BD** é quase equivalente. O pico dos níveis séricos das duas substâncias ocorre cerca de 1 hora após a administração oral.

A absorção de **Clavulin® BD** torna-se ideal no início da refeição. Tanto o clavulanato quanto a amoxicilina têm baixos níveis de ligação sérica; cerca de 70% permanecem livres no soro.

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

### III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0076

Farm. Resp.: 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**

L1903\_clavulin bd\_com\_rev\_GDS28\_IPI15



### Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
03/04/2013	0252131/13-8 (cancelado)	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2013	0252131/13-8 (cancelado)	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2013	III. Dizeres legais	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
12/04/2013	0281595/13-8	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2013	0281595/13-8	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2013	III. Dizeres legais	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
07/05/2013	035225213 1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2013	035225213 1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2013	III. Dizeres legais	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
30/10/13	0913154/13-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/13	0913154/13-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/13	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. Interações medicamentosas III. Reações adversas	VP e VPS	500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30
05/05/2014	0340008/14-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/05/2014	0340008/14-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/05/2014	Não se aplica	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
									500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
14/09/2015	0816440/15-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2015	0816440/15-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2015	8. Posologia e modo de usar 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml
14/01/2016	1163724/16-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2015	1043704/15-5	10278 - MEDICAMENTO NOVO –Alteração de Texto de Bula	06/01/2016	8. Posologia e modo de usar 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
25/11/2016	2525892/16-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2016	2525892/16-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2016	3. Características farmacológicas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar III. Dizeres legais I. Identificação do medicamento 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
09/12/2016	2581181/16-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	2581181/16-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	8. Posologia e modo de usar	VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml
20/06/2017	1233783/17-8	10500 -SUMED - Cumprimento de Exigência	20/06/2017	1233783/17-8	10500 -SUMED - Cumprimento de Exigência	20/06/2017	6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas III. Dizeres legais	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
30/06/2017	1331274/17-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	30/06/2017	1331274/17-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação	30/06/2017	I. Identificação do medicamento 7. Cuidados de conservação	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		9. Reações adversas III. Dizeres legais  4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? III. Dizeres legais		
15/09/2017	196978617 4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
01/12/2017	2252148/17 -8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	I. Identificação do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas III. Dizeres legais	VP VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30
27/09/2018	0937551/18 -1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2018	0937183/18 -4	11011-RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	27/09/2018	III. Dizeres legais	VP VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml
			18/04/2017	0650765/17 -4	1444 - MEDICAMENTO NOVO - Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	04/12/2018	8. Posologia e modo de usar	VP VPS	200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml
			30/01/2017	0166220/17 -1	1317 MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	31/07/2017	8. Posologia e modo de usar	VP VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml
			27/09/2018	0937551/18 -1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2018	I. Identificação do medicamento 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 5. Onde, como e por quanto	VP VPS	500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
							tempo posso guardar este medicamento?		875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
14/11/2018	1087917/18-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	2581181/16-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/10/2018	<p><u>VPS</u></p> <p>6. Interações medicamentosas</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p><u>VP</u></p> <p>1. Para que este medicamento é indicado?</p> <p>2. Como este medicamento funciona?</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p>	VP e VPS	<p>500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc</p> <p>1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc</p> <p>200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd trans plas polf x 70ml + ser dos</p> <p>200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd trans x 70ml + ser dos</p> <p>250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml</p> <p>250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 100ml + cop</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans plas polf x 140ml</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans x 140ml + ser dos</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans x 70ml + ser dos</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans plas pe x 70ml + ser dos</p> <p>500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21</p> <p>500 mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 100ml + ser dos</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 50ml + ser dos</p> <p>875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14</p> <p>875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20</p>
			-	-	-	-	<p><u>VPS</u></p> <p>I. Identificação do medicamento</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>7. Cuidados de armazenamento do medicamento</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p>9. Reações adversas</p> <p>III. Dizeres legais</p> <p><u>VP</u></p> <p>I. Identificação do medicamento</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> <p>III. Dizeres legais</p>	VP e VPS	<p>500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc</p> <p>1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc</p> <p>200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd trans plas polf x 70ml + ser dos</p> <p>200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd trans x 70ml + ser dos</p> <p>250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml</p> <p>250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 100ml + cop</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans plas polf x 140ml</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans x 140ml + ser dos</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans x 70ml + ser dos</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans plas pe x 70ml + ser dos</p> <p>500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21</p> <p>500 mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 100ml + ser dos</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 50ml + ser dos</p> <p>875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14</p> <p>875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20</p>
22/05/2019	0454216/19-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2019	0300133/19-4	11193 – MEDICAMENTO NOVO – Exclusão de Posologia	06/05/2019	<p><u>VPS</u></p> <p>8. Posologia e Modo de Usar</p> <p><u>VP</u></p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p>	VP e VPS	<p>(50 + 12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + cop</p> <p>(50 + 12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + cop</p> <p>(40 + 5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos</p> <p>(80 + 11,4) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos</p> <p>(80 + 11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos</p> <p>(80 + 11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos</p> <p>(80 + 11,4) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos</p> <p>(40 + 5,7) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos</p>
24/08/2019	2044964/19-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	-	-	-	-	<p><u>VPS</u></p> <p>9. Reações adversas</p> <p><u>VP</u></p>	VP e VPS	<p>(80 + 11,4) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml</p> <p>(50 + 12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml</p> <p>(120 + 8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos</p>

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					8. Quais os males que este medicamento pode me causar?		(120 + 8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos (40 + 5,7) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml (50 + 12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + cop 600 mg + 42,9 mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600 mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (80 + 11,4) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml (80 + 11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80 + 11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40 + 5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc
24/04/2020	1262459/20-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Não se aplica	VP e VPS	500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc
27/01/2021	0356028/21-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2019	1978674/19-3	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	28/12/2020	<u>VPS</u> I. Identificação do medicamento - apresentações I. Identificação do medicamento - composição 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas III. Dizeres legais <u>VP</u> I. Identificação do medicamento - apresentações I. Identificação do medicamento – composição 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? III. Dizeres legais	VP e VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
04/02/2021	0467455/21-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2019	1978674/19-3	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	28/12/2020	<u>VPS</u> I. Identificação do medicamento - apresentações 8. Posologia e modo de usar III. Dizeres legais <u>VP</u> I. Identificação do	VP e VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70 ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
							medicamento - apresentações 6. Como devo usar este medicamento? III. Dizeres legais		(50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos
08/03/2022	0911796/22-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VP</u> 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos
18/05/2022	2788609/22-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VPS</u> 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas III. Dizeres legais  <u>VP</u> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
22/06/2022	4328240/22-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VPS</u> 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos
28/09/2022	4750436/22-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VP</u> 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? III. Dizeres legais  <u>VPS</u> III. Dizeres legais	VP VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
11/05/2023	NA	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VP</u> 3. Quando não devo usar este medicamento?	VP e VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					<p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento?</p> <p style="text-align: center;"><u>VPS</u></p> <p>4. Contraindicações</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>6. Interações medicamentosas</p> <p>9. Reações adversas</p> <p>10.superdose</p>		<p>(80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos</p> <p>(50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos</p> <p>(120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos</p> <p>(120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos</p> <p>500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21</p> <p>500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30</p> <p>875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14</p> <p>875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20</p>

Clavulin BD

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Suspensão oral

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® BD Pó para Suspensão Oral



LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

### I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

#### Clavulin® BD

amoxicilina + clavulanato de potássio

### APRESENTAÇÃO

Clavulin® BD pó para suspensão oral é apresentado em embalagens com frascos de 70 mL (200 mg + 28,5 mg/5 mL e 400 mg + 57 mg/5 mL) ou 140 mL (400 mg + 57 mg/5 mL) acompanhados de 1 seringa dosadora.

### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 MESES DE IDADE

### COMPOSIÇÃO

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

amoxicilina .....	200 mg
(equivalente a 230,00 mg de amoxicilina tri-hidratada)	
ácido clavulânico .....	28,5 mg
(equivalente a 33,92 mg de clavulanato de potássio)	
veículo* q.s.p.....	5 mL

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

amoxicilina .....	400 mg
(equivalente a 460,00 mg de amoxicilina tri-hidratada)	
ácido clavulânico .....	57 mg
(equivalente a 67,83 mg de clavulanato de potássio)	
veículo* q.s.p.....	5 mL

\*Veículo: goma xantana, aspartamo, ácido succínico, sílica coloidal hidrofóbica, hipromelose, essência de laranja, essência de framboesa, essência de caramelo e dióxido de silício.

### II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

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

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

Clavulin® BD em administração oral, duas vezes ao dia, é indicado para tratamento de curta duração de infecções bacterianas nos casos citados a seguir, quando se suspeita que as cepas produtoras de betalactamase resistentes à amoxicilina sejam a causa dessas infecções. Em outras situações, deve-se considerar a administração isolada de amoxicilina.

- Infecções do trato respiratório superior (inclusive ouvido, nariz e garganta), em particular sinusite, otite média e amigdalite recorrente. Essas infecções são frequentemente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae\**, *Moraxella catarrhalis\** e *Streptococcus pyogenes*.

- Infecções do trato respiratório inferior, em particular exacerbações agudas de bronquite crônica (especialmente se for considerada grave) e broncopneumonia. Essas infecções são frequentemente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae\** e *Moraxella catarrhalis\**.

- Infecções do trato geniturinário, em particular cistite (especialmente se for recorrente ou complicada, excluindo-se prostatite). Essas infecções são frequentemente causadas por *Enterobacteriaceae* (sobretudo *Escherichia coli\**), *Staphylococcus saprophyticus* e espécies de *Enterococcus\**.

- Infecções da pele e dos tecidos moles, em particular celulite, mordidas de animais e abscesso dentário grave com celulite disseminada. Essas infecções são frequentemente causadas por *Staphylococcus aureus\**, *Streptococcus pyogenes* e espécies de *Bacteroides\**.

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

A sensibilidade ao Clavulin® 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 em conjunto com microrganismos produtores de betalactamase sensíveis a Clavulin® BD podem ser tratadas com o produto. Essas infecções não devem necessitar da adição de outro antibiótico resistente às betalactamases.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos avaliaram pacientes adultos com diagnóstico de infecção do trato respiratório superior (inclusive sinusite e amigdalite recorrente) ou inferior, assim como infecção da pele e do tecido subcutâneo, e compararam a eficácia clínica e bacteriológica de Clavulin® BD e Clavulin® administrado três vezes ao dia. Não se observou nenhuma diferença significativa nas taxas de sucesso clínico e bacteriológico entre os grupos testados, em todas as indicações avaliadas. Notou-se uma pequena redução da incidência de diarreia, como evento adverso, no grupo que recebeu Clavulin® BD em comparação ao que recebeu Clavulin® BD 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® BD** três vezes ao dia;  $p < 0,0001$ ).

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

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

Código ATC J01CR02

#### Mecanismo de ação

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

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

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

A presença do ácido clavulânico na fórmula de **Clavulin® BD** protege a amoxicilina da degradação pelas enzimas betalactamases e estende de forma efetiva o espectro antibacteriano da amoxicilina por incluir muitas bactérias normalmente resistentes a ela e a outras penicilinas e cefalosporinas. Assim, **Clavulin® BD** tem as propriedades características de antibiótico de amplo espectro e de inibidor de betalactamases.

#### Propriedades Farmacocinéticas

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

O momento da administração de **Clavulin® BD** em relação ao início da refeição não tem efeitos marcantes sobre a farmacocinética da amoxicilina em pacientes adultos. Em um estudo sobre biodisponibilidade, o momento de administração em relação ao início da refeição teve efeito marcante sobre a farmacocinética do clavulanato. No que se refere à AUC e à  $C_{\text{máx}}$  do clavulanato, os valores médios mais altos e as menores variabilidades interpacientes foram atingidos com a administração de **Clavulin® BD** no início da refeição em comparação ao estado de jejum ou ao período de 30 ou 150 minutos após o início da refeição.

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

#### Efeitos Farmacodinâmicos

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

#### Espécies comumente sensíveis

##### Bactérias gram-positivas:

- **aeróbias** – *Staphylococcus aureus* (sensível a meticilina)\*, *Staphylococcus saprophyticus* (sensível a meticilina), *Staphylococcus coagulase-negativo* (sensível a meticilina), *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*\*\*†, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus agalactiae*\*\*†, *Streptococcus spp.* (outros 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*

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® BD Pó para Suspensão Oral



**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 betalactamase. 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. Absorção de amoxicilina-clavulanato é otimizada quando tomada no início de uma refeição.

#### Distribuição

Após a administração intravenosa, pode-se detectar concentrações terapêuticas da amoxicilina e do ácido clavulânico nos tecidos e no fluido intersticial. Foram encontradas concentrações terapêuticas de ambas as drogas na vesícula biliar, tecido abdominal, pele, tecido adiposo e tecidos musculares; no que se refere aos fluidos, elas foram observadas no sinovial, no peritoneal, na bile e no pus.

Nem a amoxicilina nem o ácido clavulânico possuem alta ligação a proteínas; estudos demonstram que, do total dessas drogas no plasma, cerca de 25% do ácido clavulânico e 18% da amoxicilina são ligados a proteínas. Segundo estudos feitos com animais, não há evidências de que algum dos componentes se acumule em qualquer órgão.

A amoxicilina, como a maioria das penicilinas, pode ser detectada no leite materno, que também contém traços de clavulanato. Com exceção do risco de sensibilização associado com essa excreção, não existem efeitos prejudiciais conhecidos para o recém-nascido lactente.

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

#### Metabolismo

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

#### Eliminação

Assim como outras penicilinas, a amoxicilina tem como principal via de eliminação os rins. Já o clavulanato é eliminado tanto por via renal como não renal.

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

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Houve relatos de reações de hipersensibilidade 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. Se houver reação alérgica, deve-se interromper o tratamento com **Clavulin®BD** e instituir terapias alternativas adequadas. As reações anafiláticas graves requerem tratamento emergencial imediato com 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®BD** em pacientes sob suspeita de mononucleose, uma vez que a ocorrência de erupção cutânea de aspecto morbiliforme tem sido associada à amoxicilina (ver Contraindicações).

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

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

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® BD Pó para Suspensão Oral



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

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

Raramente se relatou icterícia colestática, que pode ser grave, mas geralmente é reversível. Os sinais e sintomas de icterícia talvez surjam tardiamente e só se manifestem várias semanas após a interrupção do tratamento.

**Clavulin® BD** em suspensão oral não é recomendável para pacientes com insuficiência renal moderada ou grave.

Os relatos de cristalúria em pacientes com diurese reduzida foram raros e 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® BD** 200 mg + 28,5 mg/5 mL ou 400 mg + 57 mg/5 mL contém 12,5 mg de aspartamo por dose de 5 mL. Como o aspartamo é fonte de fenilalanina, deve-se usar **Clavulin® BD** suspensão com cautela nos pacientes que têm fenilcetonúria.

**Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina.**

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

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

### Gravidez e Lactação

Estudos sobre reprodução com animais (camundongos e ratos) que receberam **Clavulin® BD** em administração oral e parenteral não demonstraram efeitos teratogênicos. Em um único estudo, feito com mulheres que tiveram parto prematuro e ruptura precoce da bolsa amniótica, relatou-se que o uso profilático de **Clavulin® BD** pode estar associado ao aumento do risco de o recém-nascido apresentar enterocolite necrotizante. Assim como todos os medicamentos, o uso de **Clavulin® BD** deve ser evitado na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que o médico o considere essencial.

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

Categoria B de risco na gravidez.

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

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de probenecida não é recomendável. A probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. O uso concomitante com **Clavulin® BD** pode resultar no aumento e no prolongamento dos níveis de amoxicilina no sangue, mas não de ácido clavulânico.

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

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

Há, na literatura, casos raros de aumento da INR em pacientes que usam acenocumarol ou varfarina e recebem um ciclo de tratamento com amoxicilina. Se a coadministração for necessária, o tempo de protrombina e a INR devem ser cuidadosamente monitorados, ao início ou na interrupção da terapia com **Clavulin® BD**.

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

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. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

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

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

A suspensão oral, após a reconstituição, ficará estável por sete dias, devendo, para isso, ser conservada em refrigerador (2°C a 8°C). Não congelar (ver Modo de Usar, em Posologia e Modo de Usar). Se não for mantida na geladeira, a suspensão escurece

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® BD Pó para Suspensão Oral



gradativamente, apresentando coloração amarelo-escura após 48 horas e marrom-tijolo em 96 horas. Depois de oito dias, mesmo guardada na geladeira, a suspensão torna-se amarelo-escura e, em dez dias, passa a marrom-tijolo. Portanto, após sete dias, o produto deve ser descartado.

**Após o preparo, manter sob refrigeração, em temperatura de 2°C a 8°C, por sete dias.**

### Aspecto físico/Características organolépticas

Pó seco de cor branca a quase branca para reconstituição em água para formar uma suspensão de cor quase branca com odor de frutas mistas.

**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

**Clavulin® BD** é embalado em frascos de vidro com uma tampa de plástico resistente à crianças com um selo removível de papel alumínio no frasco contendo o pó para reconstituição. A marca para reconstituição está indicada no rótulo do frasco. **Clavulin® BD** acompanha uma seringa dosadora para medir a dosagem correta.

Verifique se o selo removível de papel alumínio do frasco está intacto antes do uso.

Para o uso, o pó deve ser reconstituído para formação de uma suspensão oral conforme detalhado a seguir.

Para preparar a suspensão, adicione água filtrada até atingir a marca indicada no rótulo e agite bem o frasco até que o pó se misture totalmente com a água. Verifique se a mistura atingiu o nível correto (ver Instruções para Reconstituição, abaixo).

**Agite a suspensão antes de usá-la.**

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

- **Clavulin® BD** suspensão oral 200 mg + 28,5 mg/5 mL:

Volume de água a ser adicionado para reconstituição (mL)	Volume final da suspensão oral reconstituída (mL)
64	70

- **Clavulin® BD** suspensão oral 400 mg + 57 mg/5 mL:

Volume de água a ser adicionado para reconstituição (mL)	Volume final da suspensão oral reconstituída (mL)
62	70
124	140

Para minimizar uma potencial intolerância gastrointestinal, administre o medicamento no início da refeição. A absorção de **Clavulin® BD** torna-se ideal quando ele é administrado no início da refeição. A duração do tratamento deve adequar-se à indicação e não deve exceder 14 dias sem revisão. O tratamento pode ter início por via parenteral e continuar com uma preparação oral.

### Instruções para reconstituição



1) Agite o frasco para soltar o pó.



2) Remova a tampa do frasco



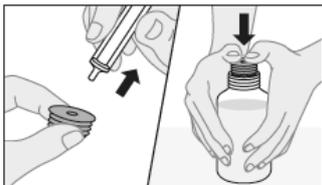
3) Remova o selo de papel alumínio.

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

5. Guarde na geladeira e agite sempre antes de usar. Depois de reconstituída, a suspensão deve ser usada em 7 dias.

### Instruções para o uso da seringa

1) Agite muito bem a suspensão do frasco antes de cada dose.



2) Remova o adaptador da seringa. Segure o frasco com firmeza e insira o adaptador no gargalo do frasco (o adaptador deve permanecer no lugar).



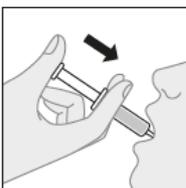
3) Encaixe a seringa no adaptador, garantindo que a mesma esteja segura.



4) Inverta o frasco segurando a seringa encaixada e retire a dose necessária conforme indicado pelo seu médico.



5) Coloque o frasco na posição vertical e remova a seringa.



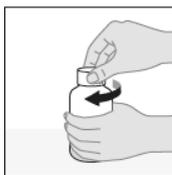
6) Para administrar a dose, coloque cuidadosamente a ponta da seringa na boca e empurre lentamente o êmbolo da seringa (repita os passos 3, 4, 5 e 6 se mais de uma seringa for necessária para administrar a dose).



7) Enxague bem a seringa em água limpa. Deixe a seringa secar completamente antes do próximo uso.

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® BD Pó para Suspensão Oral



8) Recoloque a tampa do frasco.

9) Lembre-se de mantê-lo na geladeira pelo período máximo de sete dias, de agitar o frasco e de retirar o ar da seringa toda vez que uma dose for administrada. Após sete dias, o produto deve ser descartado.

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

### Posologia

A dosagem depende da idade, peso e função renal do paciente e da gravidade da infecção.

As doses são expressas de acordo com o conteúdo de amoxicilina/clavulanato, exceto quando as doses são declaradas de acordo com o componente individual.

Para minimizar a potencial intolerância gastrointestinal, administre no início de uma refeição. A absorção de **Clavulin® BD** é otimizada quando tomado no início de uma refeição.

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

A terapia pode ser iniciada por via parenteral e continuada por via oral.

**Clavulin® BD** pó para suspensão oral é apresentado em frascos que contêm uma seringa dosadora. Para a preparação das suspensões, ver Modo de Usar, acima.

### Adultos e Crianças

A dose diária usualmente recomendada é:

- Dose baixa: 25/3,6 a 45/6,4 mg/kg/dia divididos em duas doses para infecções leves a moderadas (infecções do trato respiratório superior, como amigdalite recorrente; infecções do trato respiratório inferior e infecções da pele e dos tecidos moles);

- Dose alta: 45/6,4 a 70/10 mg/kg/dia divididos em duas doses para tratamento de infecções mais graves (infecções do trato respiratório superior, como otite média e sinusite; infecções do trato respiratório inferior, como broncopneumonia, e infecções do trato urinário).

Não há dados clínicos disponíveis de doses acima de 45/6,4 mg/kg/dia em crianças menores de 2 anos.

Não há dados clínicos com **Clavulin® BD** suspensão oral 200 mg + 28,5 mg/5 mL e 400 mg + 57 mg/5 mL para recomendar uma posologia para crianças com menos de 2 meses de idade.

### Insuficiência renal

Para pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) >30 mL/min, nenhum ajuste de dosagem é necessário. Para pacientes com TFG <30 mL/min, **Clavulin® BD** não é recomendável.

### Insuficiência hepática

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

**Reação muito comum (>1/10):** diarreia (em adultos).

#### Reações comuns (>1/100 e <1/10):

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

#### Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100):

- vertigem;
- cefaleia;
- indigestão;
- aumento moderado de AST 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 dermatológica de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado).



### Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000):

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

### Reações muito raras (<1/10.000):

- agranulocitose reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina;
- edema angioneurótico, anafilaxia (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 disfunção renal ou nos que recebem altas dosagens);
- 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 o problema, que normalmente é removido pela escovação;
- hepatite e icterícia colestática\* (esses eventos foram notados com outros penicilínicos e cefalosporínicos);
- síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, dermatite esfoliativa bolhosa, exantema pustuloso generalizado agudo e reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) (se ocorrer qualquer reação dermatológica de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado) e doença de IgA linear;
- nefrite intersticial e cristalúria (ver Superdose);
- prurido vaginal, ulceração e secreção;

\*a náusea é comumente associada a altas dosagens orais; caso se evidenciem reações gastrintestinais, é possível reduzi-las administrando-se a dose no início das refeições

\*\* Houve relatos de eventos hepáticos, predominantemente em homens e idosos, que podem estar associados a tratamentos prolongados. Esses eventos são muito raros em crianças. Os sinais e sintomas de toxicidade hepática usualmente ocorrem durante ou logo após o tratamento, mas em alguns casos só se manifestam várias semanas após sua interrupção, sendo normalmente reversíveis. Os eventos hepáticos podem tornar-se graves e houve, em circunstâncias extremamente raras, relatos de mortes. Elas ocorreram quase sempre entre pacientes com grave doença subjacente ou que usavam concomitantemente medicações de conhecido potencial causador de efeitos hepáticos indesejáveis.

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

### 10. SUPERDOSE

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

**Clavulin® BD** pode ser removido da circulação por hemodiálise.

Observou-se cristalúria associada ao uso de amoxicilina, o que, em alguns casos, levou à insuficiência renal.

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

### Informações adicionais

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

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

A farmacocinética dos dois componentes de **Clavulin® BD** é quase equivalente. O pico dos níveis séricos das duas substâncias ocorre cerca de 1 hora após a administração oral. A absorção de **Clavulin® BD** torna-se ideal no início da refeição. Tanto o clavulanato quanto a amoxicilina têm baixos níveis de ligação sérica; cerca de 70% permanecem livres no soro.

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

### III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0076

Farm. Resp.: 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.**

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde Clavulin® BD Pó para Suspensão Oral



**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

L1902\_clavulin bd\_po\_sus oral\_GDS28\_IPI16



### Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
03/04/2013	0252131/13-8 (cancelado)	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2013	0252131/13-8 (cancelado)	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2013	III. Dizeres legais	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
12/04/2013	0281595/13-8	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2013	0281595/13-8	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2013	III. Dizeres legais	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
07/05/2013	035225213 1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2013	035225213 1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2013	III. Dizeres legais	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
30/10/13	0913154/13-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/13	0913154/13-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/13	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. Interações medicamentosas III. Reações adversas	VP e VPS	500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30
05/05/2014	0340008/14-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/05/2014	0340008/14-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/05/2014	Não se aplica	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
									500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
14/09/2015	0816440/15-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2015	0816440/15-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2015	8. Posologia e modo de usar 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml
14/01/2016	1163724/16-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2015	1043704/15-5	10278 - MEDICAMENTO NOVO –Alteração de Texto de Bula	06/01/2016	8. Posologia e modo de usar 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
25/11/2016	2525892/16-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2016	2525892/16-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2016	3. Características farmacológicas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar III. Dizeres legais I. Identificação do medicamento 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
09/12/2016	2581181/16-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	2581181/16-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	8. Posologia e modo de usar	VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml
20/06/2017	1233783/17-8	10500 -SUMED - Cumprimento de Exigência	20/06/2017	1233783/17-8	10500 -SUMED - Cumprimento de Exigência	20/06/2017	6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas III. Dizeres legais	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
30/06/2017	1331274/17-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	30/06/2017	1331274/17-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação	30/06/2017	I. Identificação do medicamento 7. Cuidados de conservação	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		9. Reações adversas III. Dizeres legais  4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? III. Dizeres legais		
15/09/2017	196978617 4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
01/12/2017	2252148/17 -8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	I. Identificação do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas III. Dizeres legais	VP VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30
27/09/2018	0937551/18 -1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2018	0937183/18 -4	11011-RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	27/09/2018	III. Dizeres legais	VP VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml
			18/04/2017	0650765/17 -4	1444 - MEDICAMENTO NOVO - Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	04/12/2018	8. Posologia e modo de usar	VP VPS	200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml
			30/01/2017	0166220/17 -1	1317 MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	31/07/2017	8. Posologia e modo de usar	VP VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml
			27/09/2018	0937551/18 -1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2018	I. Identificação do medicamento 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 5. Onde, como e por quanto	VP VPS	500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
							tempo posso guardar este medicamento?		875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
14/11/2018	1087917/18-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	2581181/16-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/10/2018	<p><u>VPS</u></p> <p>6. Interações medicamentosas</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p><u>VP</u></p> <p>1. Para que este medicamento é indicado?</p> <p>2. Como este medicamento funciona?</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p>	VP e VPS	<p>500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc</p> <p>1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc</p> <p>200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd trans plas polf x 70ml + ser dos</p> <p>200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd trans x 70ml + ser dos</p> <p>250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml</p> <p>250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 100ml + cop</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans plas polf x 140ml</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans x 140ml + ser dos</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans x 70ml + ser dos</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans plas pe x 70ml + ser dos</p> <p>500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21</p> <p>500 mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 100ml + ser dos</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 50ml + ser dos</p> <p>875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14</p> <p>875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20</p>
			-	-	-	-	<p><u>VPS</u></p> <p>I. Identificação do medicamento</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>7. Cuidados de armazenamento do medicamento</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p>9. Reações adversas</p> <p>III. Dizeres legais</p> <p><u>VP</u></p> <p>I. Identificação do medicamento</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> <p>III. Dizeres legais</p>	VP e VPS	<p>500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc</p> <p>1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc</p> <p>200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd trans plas polf x 70ml + ser dos</p> <p>200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd trans x 70ml + ser dos</p> <p>250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml</p> <p>250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 100ml + cop</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans plas polf x 140ml</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans x 140ml + ser dos</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans x 70ml + ser dos</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans plas pe x 70ml + ser dos</p> <p>500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21</p> <p>500 mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 100ml + ser dos</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 50ml + ser dos</p> <p>875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14</p> <p>875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20</p>
22/05/2019	0454216/19-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2019	0300133/19-4	11193 – MEDICAMENTO NOVO – Exclusão de Posologia	06/05/2019	<p><u>VPS</u></p> <p>8. Posologia e Modo de Usar</p> <p><u>VP</u></p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p>	VP e VPS	<p>(50 + 12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + cop</p> <p>(50 + 12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + cop</p> <p>(40 + 5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos</p> <p>(80 + 11,4) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos</p> <p>(80 + 11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos</p> <p>(80 + 11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos</p> <p>(80 + 11,4) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos</p> <p>(40 + 5,7) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos</p>
24/08/2019	2044964/19-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	-	-	-	-	<p><u>VPS</u></p> <p>9. Reações adversas</p> <p><u>VP</u></p>	VP e VPS	<p>(80 + 11,4) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml</p> <p>(50 + 12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml</p> <p>(120 + 8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos</p>

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					8. Quais os males que este medicamento pode me causar?		(120 + 8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos (40 + 5,7) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml (50 + 12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + cop 600 mg + 42,9 mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600 mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (80 + 11,4) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml (80 + 11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80 + 11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40 + 5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc
24/04/2020	1262459/20-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Não se aplica	VP e VPS	500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc
27/01/2021	0356028/21-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2019	1978674/19-3	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	28/12/2020	<u>VPS</u> I. Identificação do medicamento - apresentações I. Identificação do medicamento - composição 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas III. Dizeres legais <u>VP</u> I. Identificação do medicamento - apresentações I. Identificação do medicamento – composição 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? III. Dizeres legais	VP e VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
04/02/2021	0467455/21-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2019	1978674/19-3	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	28/12/2020	<u>VPS</u> I. Identificação do medicamento - apresentações 8. Posologia e modo de usar III. Dizeres legais <u>VP</u> I. Identificação do	VP e VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70 ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
							medicamento - apresentações 6. Como devo usar este medicamento? III. Dizeres legais		(50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos
08/03/2022	0911796/22-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VP</u> 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos
18/05/2022	2788609/22-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VPS</u> 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas III. Dizeres legais  <u>VP</u> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
22/06/2022	4328240/22-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VPS</u> 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos
28/09/2022	4750436/22-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VP</u> 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? III. Dizeres legais  <u>VPS</u> III. Dizeres legais	VP VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
11/05/2023	NA	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VP</u> 3. Quando não devo usar este medicamento?	VP e VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					<p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento?</p> <p style="text-align: center;"><u>VPS</u></p> <p>4. Contraindicações</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>6. Interações medicamentosas</p> <p>9. Reações adversas</p> <p>10.superdose</p>		<p>(80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos</p> <p>(50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos</p> <p>(120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos</p> <p>(120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos</p> <p>500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21</p> <p>500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30</p> <p>875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14</p> <p>875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20</p>

Clavulin

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® Comprimidos revestidos



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

### I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

#### Clavulin®

amoxicilina + clavulanato de potássio

### APRESENTAÇÕES

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

### USO ORAL

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

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

amoxicilina .....	500 mg
(equivalente a 575,00 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®, deve ser utilizado de acordo com as diretrizes locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

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

Clavulin®, bactericida que atua contra ampla gama de microrganismos, é efetivo nas seguintes condições:

- **infecções do trato respiratório superior** (inclusive ouvido, nariz e garganta), como amigdalite, sinusite e otite média;
- **infecções do trato respiratório inferior**, como bronquite aguda e crônica, pneumonia lobar e broncopneumonia;
- **infecções do trato geniturinário**, como cistite, uretrite e pielonefrites;
- **infecções de pele e tecidos moles**, como furúnculos, abscessos, celulite e ferimentos infectados;
- **infecções de ossos e articulações**, como osteomielite;
- **outras infecções**, como aborto séptico, sepsis puerperal e sepsis intra-abdominal.

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

Embora Clavulin® seja indicado apenas para os processos infecciosos referidos anteriormente, as infecções causadas por germes sensíveis à amoxicilina (ampicilina) também podem ser tratadas com Clavulin®, devido à presença da amoxicilina em sua fórmula. Assim, as infecções mistas causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina e por microrganismos produtores de betalactamases sensíveis a Clavulin® não devem exigir a adição de outro antibiótico.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados recentes indicam que as taxas de sucesso clínico para a amoxicilina/clavulanato no tratamento da infecção do trato respiratório e otite média aguda (OMA) são mantidas ~ 90%. A amoxicilina / clavulanato, é portanto, um tratamento de grande valia para as infecções do trato respiratório, em especial porque o médico muitas vezes não é capaz de determinar o patógeno causador subjacente, e nestes casos faz-se necessária a terapia empírica (White AR, Kaye C, et al. Augmentin® (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2004) 53, Suppl. S1, i3–i20).

Em um estudo duplo-cego envolvendo 324 pacientes com evidência clínica de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) ou uma exacerbação aguda da bronquite crônica, que foram randomizados para receber tratamento de 10 dias com amoxicilina/clavulanato 875/125 mg duas vezes ao dia ou amoxicilina/ácido clavulânico 500/125 mg três vezes ao dia. No final da terapia, as taxas de sucesso clínico foram de 92,4% para o regime de duas vezes por dia e 94,2% para o de três vezes ao dia. (Baglos AA, Rodriguez-Gomez G, et al. Efficacy of twice-daily amoxycillin/clavulanate in lower respiratory tract infections. *Int J Clin Pract.* 1999; 53(5):325-30.)

#### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

##### Propriedades Farmacodinâmicas

Código ATC J01CR02

##### Mecanismo de ação

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

A amoxicilina é uma penicilina semissintética com amplo espectro de ação e deriva do núcleo básico da penicilina, o ácido 6-aminopenicilânico. O ácido clavulânico é uma substância produzida pela fermentação do *Streptomyces clavuligerus*, que possui a



## Clavulin® Comprimidos revestidos

propriedade especial de inativar de modo irreversível as enzimas betalactamases, permitindo, dessa forma, que os microrganismos se tornem sensíveis à rápida ação bactericida da amoxicilina. Ambos os sais possuem propriedades farmacocinéticas muito equivalentes: os níveis máximos ocorrem 1 hora após a administração oral, têm baixa ligação proteica e podem ser administrados com as refeições porque permanecem estáveis na presença do ácido clorídrico do suco gástrico.

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

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

A formulação da amoxicilina com o ácido clavulânico em **Clavulin®** protege a amoxicilina da degradação das enzimas betalactamases e estende de forma efetiva o espectro antibiótico desse fármaco por abranger muitas bactérias normalmente resistentes a esse e a outros antibióticos betalactâmicos. Assim, **Clavulin®** possui a propriedade única de antibiótico de amplo espectro e de inibidor de betalactamases.

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

### Efeitos Farmacodinâmicos

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

#### Espécies comumente sensíveis

##### Bactérias gram-positivas:

- **aeróbias** – *Staphylococcus aureus* (sensível a meticilina)\*, *Staphylococcus saprophyticus* (sensível a meticilina), *Staphylococcus coagulase-negativo* (sensível a meticilina), *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*<sup>†</sup>, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus agalactiae*<sup>†</sup>, *Streptococcus spp.* (outros beta-hemolíticos)<sup>†</sup>.
- **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*<sup>†</sup>, *Streptococcus* do grupo *Viridans*.

#### Organismos inerentemente resistentes

##### Bactérias gram-negativas:

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

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

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

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

#### Propriedades Farmacocinéticas

##### Absorção

Os dois componentes, de amoxicilina-clavulanato, amoxicilina e ácido clavulânico são totalmente dissociados em solução aquosa em pH fisiológico. Ambos os componentes são rapidamente e bem absorvidos por administração via oral. Absorção de amoxicilina-clavulanato é otimizada quando tomado no início de uma refeição.

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

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® Comprimidos revestidos



São apresentados na tabela abaixo, os resultados farmacocinéticos de dois estudos separados, em que a amoxicilina-clavulanato 250/125 (375) ou 2 x 250/125 e 500/125 (625) mg em comprimidos (em comparação com os dois ativos dados separadamente) foram administrados em jejum.

Média dos parâmetros farmacocinéticos					
Ativo	Dose	C <sub>máx</sub>	T <sub>máx</sub>	AUC	T <sub>1/2</sub>
Tratamento	(mg)	(mg/L)	(h)	(mg.h/L)	(h)
<b>amoxicilina</b>					
amoxicilina-clavulanato 250/125 mg	250	3.7	1.1	10.9	1.0
amoxicilina-clavulanato 250/125 mg x 2	500	5.8	1.5	20.9	1.3
amoxicilina-clavulanato 500/125 mg	500	6.5	1.5	23.2	1.3
amoxicilina 500 mg	500	6.5	1.3	19.5	1.1
<b>clavulanato</b>					
amoxicilina-clavulanato 250/125 mg	125	2.2	1.2	6.2	1.2
amoxicilina-clavulanato 500/125 mg	125	2.8	1.3	7.3	0.8
ácido clavulânico 125 mg	125	3.4	0.9	7.8	0.7
amoxicilina-clavulanato 250/125 mg x 2	250	4.1	1.3	11.8	1.0

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

### Distribuição

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

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

A amoxicilina, como a maioria das penicilinas, pode ser detectada no leite materno. Com relação ao ácido clavulânico, não existem dados disponíveis a esse respeito. Traços de clavulanato também podem ser detectados. Com exceção do risco de sensibilização associado a esta excreção, não são conhecidos efeitos nocivos ao lactente.

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

Não há evidências em estudos animais que os componentes do **Clavulin®** se acumulam em algum órgão.

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

### Metabolismo

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

### Eliminação

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

Aproximadamente 60% a 70% de amoxicilina e 40% a 65% de ácido clavulânico são excretados sem modificações na urina durante as primeiras 6 horas após a administração de dose única de um comprimido de 500 mg ou de 10 mL de suspensão oral de 250 mg de **Clavulin®**.

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

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Clavulin®** é contraindicado para pacientes com histórico de reações alérgicas, hipersensibilidade a penicilinas e disfunção hepática/icterícia associadas a este medicamento ou a outras penicilinas.

Deve-se dar atenção à possível sensibilidade cruzada com outros antibióticos betalactâmicos, como as cefalosporinas.

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Houve relatos de reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações adversas anafilatóides e cutâneas) em pacientes que recebem 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 a 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

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® Comprimidos revestidos



medicamentos pode evoluir para choque. Essas reações ocorrem, mais provavelmente, em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina e/ou a múltiplos alérgenos (ver Contraindicações). Se houver reação alérgica, deve-se interromper o tratamento com **Clavulin®** e instituir terapias alternativas adequadas. As reações anafiláticas graves requerem tratamento de emergência com adrenalina. Pode ser requerido também tratamento com oxigênio, esteróides intravenosos (i.v) e gerenciamento das vias aéreas (incluindo intubação). Deve-se evitar o uso de **Clavulin®** em pacientes sob suspeita de mononucleose, uma vez que a ocorrência de erupção cutânea de aspecto morbiliforme tem sido associada à amoxicilina (ver Contraindicações).

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

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

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

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

Raramente se relatou icterícia colestática, que pode ser grave, mas geralmente é reversível. Os sinais e sintomas de icterícia talvez surjam tardiamente e só se manifestem várias semanas após a interrupção do tratamento.

Para os pacientes com insuficiência renal, deve-se ajustar a dosagem de **Clavulin®** 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).

A insuficiência renal não retarda a excreção do clavulanato de potássio nem da amoxicilina. Contudo, para os pacientes com insuficiência renal moderada ou grave, deve-se ajustar a dose de **Clavulin®** (ver Posologia e Modo de Usar).

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

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

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

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

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

### Gravidez e lactação

#### Gravidez

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

#### Lactação

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

Categoria B de risco na gravidez.

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

### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de probenecida não é recomendável. A probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. O uso concomitante com **Clavulin®** pode resultar em aumento e prolongamento dos níveis da amoxicilina no sangue, mas não do ácido clavulânico.

O uso de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reações alérgicas da pele. 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.

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® Comprimidos revestidos



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

**Clavulin®** não deve ser administrado junto com dissulfiram.

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

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

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

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

### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

#### Cuidados de Conservação

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

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

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

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

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

**Após aberto, válido por 14 dias.**

#### Aspecto físico/Características organolépticas

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

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

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

### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

#### Modo de usar

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

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

#### Posologia para tratamento de infecções

Tabela posológica de Clavulin®		
Idade	Apresentação	Dosagem
Adultos e crianças acima de 12 anos*	Comprimidos revestidos de 500 mg + 125 mg	1 comprimido três vezes ao dia

\* A dose diária usual recomendada é de 25 mg\*\*/kg, divididos, de 8 em 8 horas.

A posologia deve ser aumentada a critério médico, nos casos de infecções graves, usando-se até 50 mg/kg/dia, divididos, de 8 em 8 horas.

\*\* Cada dose de 25 mg de **Clavulin®** fornece 20 mg de amoxicilina e 5 mg de ácido clavulânico.

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

#### Posologia para insuficiência renal

##### Adultos

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

##### Crianças

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® Comprimidos revestidos



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

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

### Posologia para insuficiência hepática

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

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

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

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

### 9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

#### Reações comuns (>1/100 e <1/10)

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

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

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

- leucopenia reversível (inclusive neutropenia grave ou agranulocitose) 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;
- edema angioneurótico, anafilaxia (ver Advertências e Precauções), vasculite por hipersensibilidade e doença do soro;
- hiperatividade reversível, meningite asséptica, convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com função renal prejudicada ou naqueles que recebem altas dosagens);
- 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;
- hepatite e icterícia colestática\*\* (esses eventos também ocorreram com outras penicilinas ou cefalosporinas);
- síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite bolhosa esfoliativa, exantema pustuloso generalizado agudo, reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) 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 e púrpura;
- ansiedade, insônia e confusão mental (relatos raros);
- glossite.

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

\* A náusea está comumente associada a altas dosagens orais; se forem evidentes, as reações gastrintestinais podem ser reduzidas administrando-se Clavulin® 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 usualmente ocorrem durante o tratamento ou logo após, mas em certos casos podem não se tornar aparentes até várias semanas depois do término da terapia. São normalmente reversíveis. Os eventos hepáticos podem ser graves;

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® Comprimidos revestidos



em circunstâncias extremamente raras, houve relatos de mortes. Estas ocorreram quase sempre entre pacientes com doença subjacente grave ou que faziam uso de outros medicamentos com conhecido potencial para provocar efeitos hepáticos indesejáveis.

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

### 10. SUPERDOSE

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

**Clavulin®** pode ser removido da circulação por hemodiálise. O peso molecular, o grau de ligação proteica e o perfil farmacocinético do ácido clavulânico, em conjunto com informações sobre um paciente com insuficiência renal, sugerem que essa droga também pode ser removida por hemodiálise.

Observou-se cristalúria associada ao uso de amoxicilina, que em alguns casos levou à falência renal (ver Advertências e Precauções).

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

### Informações adicionais

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

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

A farmacocinética dos dois componentes de **Clavulin®** é quase equivalente. O pico dos níveis séricos das duas substâncias ocorre cerca de 1 hora após a administração oral. A absorção de **Clavulin®** é favorecida no início da refeição. Tanto o clavulanato quanto a amoxicilina têm baixos níveis de ligação sérica; cerca de 70% permanecem livres no soro.

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

### III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0076

Farm. Resp.: Ana Carolina Carotta Anacleto

CRF-RJ N° 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**

L1904\_clavulin\_com\_rev\_GDS8\_IPI18



### Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
03/04/2013	0252131/13-8 (cancelado)	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2013	0252131/13-8 (cancelado)	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2013	III. Dizeres legais	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
12/04/2013	0281595/13-8	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2013	0281595/13-8	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2013	III. Dizeres legais	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
07/05/2013	035225213 1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2013	035225213 1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2013	III. Dizeres legais	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
30/10/13	0913154/13-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/13	0913154/13-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/13	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. Interações medicamentosas III. Reações adversas	VP e VPS	500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30
05/05/2014	0340008/14-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/05/2014	0340008/14-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/05/2014	Não se aplica	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
									500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
14/09/2015	0816440/15-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2015	0816440/15-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2015	8. Posologia e modo de usar 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml
14/01/2016	1163724/16-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2015	1043704/15-5	10278 - MEDICAMENTO NOVO –Alteração de Texto de Bula	06/01/2016	8. Posologia e modo de usar 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
25/11/2016	2525892/16-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2016	2525892/16-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2016	3. Características farmacológicas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar III. Dizeres legais I. Identificação do medicamento 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
09/12/2016	2581181/16-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	2581181/16-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	8. Posologia e modo de usar	VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml
20/06/2017	1233783/17-8	10500 -SUMED - Cumprimento de Exigência	20/06/2017	1233783/17-8	10500 -SUMED - Cumprimento de Exigência	20/06/2017	6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas III. Dizeres legais	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
30/06/2017	1331274/17-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	30/06/2017	1331274/17-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação	30/06/2017	I. Identificação do medicamento 7. Cuidados de conservação	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		9. Reações adversas III. Dizeres legais  4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? III. Dizeres legais		
15/09/2017	196978617 4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
01/12/2017	2252148/17 -8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	I. Identificação do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas III. Dizeres legais	VP VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30
27/09/2018	0937551/18 -1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2018	0937183/18 -4	11011-RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	27/09/2018	III. Dizeres legais	VP VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml
			18/04/2017	0650765/17 -4	1444 - MEDICAMENTO NOVO - Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	04/12/2018	8. Posologia e modo de usar	VP VPS	200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml
			30/01/2017	0166220/17 -1	1317 MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	31/07/2017	8. Posologia e modo de usar	VP VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml
			27/09/2018	0937551/18 -1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2018	I. Identificação do medicamento 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 5. Onde, como e por quanto	VP VPS	500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
							tempo posso guardar este medicamento?		875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
14/11/2018	1087917/18-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	2581181/16-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/10/2018	<u>VPS</u> 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar <u>VP</u> 1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd trans plas polf x 70ml + ser dos 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd trans x 70ml + ser dos 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 100ml + cop 400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans plas polf x 140ml 400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans x 140ml + ser dos 400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans x 70ml + ser dos 400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans plas pe x 70ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500 mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 100ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 50ml + ser dos 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
			-	-	-	-	<u>VPS</u> I. Identificação do medicamento 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas III. Dizeres legais <u>VP</u> I. Identificação do medicamento 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? III. Dizeres legais	VP e VPS	500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd trans plas polf x 70ml + ser dos 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd trans x 70ml + ser dos 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 100ml + cop 400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans plas polf x 140ml 400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans x 140ml + ser dos 400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans x 70ml + ser dos 400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans plas pe x 70ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500 mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 100ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 50ml + ser dos 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
22/05/2019	0454216/19-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2019	0300133/19-4	11193 – MEDICAMENTO NOVO – Exclusão de Posologia	06/05/2019	<u>VPS</u> 8. Posologia e Modo de Usar <u>VP</u> 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	(50 + 12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + cop (50 + 12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + cop (40 + 5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80 + 11,4) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos (80 + 11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80 + 11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80 + 11,4) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (40 + 5,7) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos
24/08/2019	2044964/19-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	-	-	-	-	<u>VPS</u> 9. Reações adversas VP	VP e VPS	(80 + 11,4) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml (50 + 12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml (120 + 8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					8. Quais os males que este medicamento pode me causar?		(120 + 8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos (40 + 5,7) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml (50 + 12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + cop 600 mg + 42,9 mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600 mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (80 + 11,4) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml (80 + 11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80 + 11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40 + 5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc
24/04/2020	1262459/20-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Não se aplica	VP e VPS	500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc
27/01/2021	0356028/21-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2019	1978674/19-3	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	28/12/2020	<u>VPS</u> I. Identificação do medicamento - apresentações I. Identificação do medicamento - composição 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas III. Dizeres legais <u>VP</u> I. Identificação do medicamento - apresentações I. Identificação do medicamento – composição 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? III. Dizeres legais	VP e VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
04/02/2021	0467455/21-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2019	1978674/19-3	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	28/12/2020	<u>VPS</u> I. Identificação do medicamento - apresentações 8. Posologia e modo de usar III. Dizeres legais <u>VP</u> I. Identificação do	VP e VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70 ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
							medicamento - apresentações 6. Como devo usar este medicamento? III. Dizeres legais		(50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos
08/03/2022	0911796/22-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VP</u> 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos
18/05/2022	2788609/22-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VPS</u> 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas III. Dizeres legais  <u>VP</u> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
22/06/2022	4328240/22-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VPS</u> 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos
28/09/2022	4750436/22-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VP</u> 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? III. Dizeres legais  <u>VPS</u> III. Dizeres legais	VP VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
11/05/2023	NA	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VP</u> 3. Quando não devo usar este medicamento?	VP e VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					<p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento?</p> <p style="text-align: center;"><u>VPS</u></p> <p>4. Contraindicações</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>6. Interações medicamentosas</p> <p>9. Reações adversas</p> <p>10.superdose</p>		<p>(80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos</p> <p>(50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos</p> <p>(120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos</p> <p>(120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos</p> <p>500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21</p> <p>500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30</p> <p>875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14</p> <p>875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20</p>

Clavulin

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Suspensão oral

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® Pó para Suspensão Oral



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

### D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

#### Clavulin®

amoxicilina + clavulanato de potássio

### APRESENTAÇÕES

Clavulin® pó para suspensão oral contendo 250 mg de amoxicilina e 62,50 mg de ácido clavulânico por 5 mL de suspensão é apresentado em embalagem com frasco de 100 mL. Contém 1 seringa dosadora.

### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 2 MESES DE IDADE)

### COMPOSIÇÃO

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

amoxicilina .....	250 mg
(equivalente a 287,50 mg de amoxicilina tri-hidratada)	
ácido clavulânico .....	62,5 mg
(equivalente a 74,38 mg de clavulanato de potássio)	
veículo* q.s.p. ....	5 mL

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

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

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

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

Clavulin®, bactericida que atua contra ampla gama de microrganismos, é efetivo nas seguintes condições:

- **infecções do trato respiratório superior** (inclusive ouvido, nariz e garganta), como amigdalite, sinusite e otite média;
- **infecções do trato respiratório inferior**, como bronquite aguda e crônica, pneumonia lobar e broncopneumonia;
- **infecções do trato geniturinário**, como cistite, uretrite e pielonefrites;
- **infecções de pele e tecidos moles**, como furúnculos, abscessos, celulite e ferimentos infectados;
- **infecções de ossos e articulações**, como osteomielite;
- **outras infecções**, como aborto séptico, sepsse puerperal e sepsse intra-abdominal.

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

Embora Clavulin® seja indicado apenas para os processos infecciosos referidos anteriormente, as infecções causadas por germes sensíveis à amoxicilina (ampicilina) também podem ser tratadas com o medicamento devido à presença desse fármaco em sua fórmula. Assim, as infecções mistas causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina e por microrganismos produtores de betalactamases sensíveis a Clavulin® não devem exigir a adição de outro antibiótico.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados recentes indicam que as taxas de sucesso clínico para a amoxicilina /clavulanato no tratamento da infecção do trato respiratório e otite média aguda (OMA) são mantidas ~ 90%. A amoxicilina / clavulanato é, portanto, um tratamento de grande valia para as infecções do trato respiratório, em especial porque o médico muitas vezes não é capaz de determinar o patógeno causador subjacente, e nestes casos faz-se necessária a terapia empírica. (White AR, Kaye C, et al. Augmentin® (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2004) 53, Suppl. S1, i3–i20).

Em um estudo duplo-cego envolvendo 324 pacientes com evidência clínica de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) ou uma exacerbação aguda da bronquite crônica, que foram randomizados para receber tratamento de 10 dias com amoxicilina / clavulanato 875/125 mg duas vezes diária ou amoxicilina/ácido clavulânico 500/125 mg três vezes ao dia. No final da terapia, as taxas de sucesso clínico foram de 92,4% para o regime de duas vezes por dia e 94,2% para o de três vezes ao dia. (Balgos AA, Rodriguez-Gomez G, et al. Efficacy of twice-daily amoxycillin/clavulanate in lower respiratory tract infections. *Int J Clin Pract.* 1999; 53(5):325-30.)

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

Código ATC J01CR02

#### Mecanismo de ação

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

A amoxicilina é uma penicilina semissintética com amplo espectro de ação e deriva do núcleo básico da penicilina, o ácido 6-aminopenicilânico. O ácido clavulânico é uma substância produzida pela fermentação do *Streptomyces clavuligerus*, que possui a propriedade especial de inativar de modo irreversível as enzimas betalactamases, permitindo, dessa forma, que os microrganismos se tornem sensíveis à rápida ação bactericida da amoxicilina. Ambos os sais possuem propriedades farmacocinéticas muito equivalentes: os níveis máximos ocorrem 1 hora após a administração oral, têm baixa ligação proteica e podem ser administrados com as refeições porque permanecem estáveis na presença do ácido clorídrico do suco gástrico.

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® Pó para Suspensão Oral



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

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

A formulação da amoxicilina com o ácido clavulânico em **Clavulin®** protege a amoxicilina da degradação das enzimas betalactamases e estende de forma efetiva o espectro antibiótico desse fármaco por abranger muitas bactérias normalmente resistentes a esse e a outros antibióticos betalactâmicos. Assim, **Clavulin®** possui a propriedade única de antibiótico de amplo espectro e de inibidor de betalactamases.

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

### Efeitos Farmacodinâmicos

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

#### Espécies comumente sensíveis

##### Bactérias gram-positivas:

- **aeróbias** – *Staphylococcus aureus* (sensível a meticilina)\*, *Staphylococcus saprophyticus* (sensível a meticilina), *Staphylococcus coagulase-negativo* (sensível a meticilina), *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*<sup>†</sup>, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus agalactiae*<sup>††</sup>, *Streptococcus spp.* (outros beta-hemolíticos)<sup>††</sup>.
- **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*<sup>††</sup>, *Streptococcus do grupo Viridans*.

#### Organismos inerentemente resistentes

##### Bactérias gram-negativas:

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

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

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

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

#### Propriedades Farmacocinéticas

##### Absorção

Os dois componentes, de amoxicilina-clavulanato, amoxicilina e ácido clavulânico são totalmente dissociados em solução aquosa em pH fisiológico. Ambos os componentes são rapidamente e bem absorvidos por administração via oral. Absorção de amoxicilina-clavulanato é otimizada quando tomada no início de uma refeição.

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

São apresentados na tabela abaixo, os resultados farmacocinéticos de dois estudos separados, em que a amoxicilina-clavulanato 250/125 (375) ou 2 x 250/125 e 500/125 (625) mg em comprimidos (em comparação com os dois ativos dados separadamente) foram administrados em jejum.

Média dos parâmetros farmacocinéticos					
Ativo	Dose	C <sub>máx</sub>	T <sub>máx</sub>	AUC	T <sub>1/2</sub>
Tratamento	(mg)	(mg/L)	(h)	(mg.h/L)	(h)
<b>amoxicilina</b>					
amoxicilina-clavulanato 250/125 mg	250	3.7	1.1	10.9	1.0
amoxicilina-clavulanato 250/125 mg x 2	500	5.8	1.5	20.9	1.3

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® Pó para Suspensão Oral



amoxicilina-clavulanato 500/125 mg	500	6.5	1.5	23.2	1.3
amoxicilina 500 mg	500	6.5	1.3	19.5	1.1
<b>Clavulanato</b>					
amoxicilina-clavulanato 250/125 mg	125	2.2	1.2	6.2	1.2
amoxicilina-clavulanato 500/125 mg	125	2.8	1.3	7.3	0.8
ácido clavulânico 125 mg	125	3.4	0.9	7.8	0.7
amoxicilina-clavulanato 250/125 mg x 2	250	4.1	1.3	11.8	1.0

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

### Distribuição

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

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

A amoxicilina, como a maioria das penicilinas, pode ser detectada no leite materno. Com relação ao ácido clavulânico, não existem dados disponíveis a esse respeito. Traços de clavulanato também podem ser detectados. Com exceção do risco de sensibilização associado a esta excreção, não são conhecidos efeitos nocivos ao lactente.

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

Não há evidências em estudos animais que os componentes do **Clavulin®** se acumulam em algum órgão.

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

### Metabolismo

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

### Eliminação

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

Aproximadamente 60% a 70% de amoxicilina e 40% a 65% de ácido clavulânico são excretados sem modificações na urina durante as primeiras 6 horas após a administração de dose única de um comprimido de 500 mg ou de 10 mL de suspensão oral de 250 mg de **Clavulin®**.

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

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Clavulin®** é contraindicado para pacientes com história de reações alérgicas, hipersensibilidade a penicilinas e disfunção hepática/icterícia associadas a este medicamento ou a outras penicilinas.

Deve-se dar atenção à possível sensibilidade cruzada com outros antibióticos betalactâmicos, como as cefalosporinas.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Houve relatos de reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações adversas severas anafilactoides e cutâneas) em pacientes que recebem 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. Se houver reação alérgica, deve-se interromper o tratamento com **Clavulin®** e instituir terapias alternativas adequadas. As reações anafiláticas graves requerem tratamento emergencial imediato com 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®** em pacientes sob suspeita de mononucleose, uma vez que a ocorrência de erupção cutânea de aspecto morbiliforme tem sido associada à amoxicilina (ver Contraindicações).

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

Foi relatada colite pseudomembranosa com o uso de antibióticos, que pode ter gravidade variada entre leve e risco à vida. Portanto, é importante considerar o diagnóstico de doentes que desenvolvam diarreia durante ou após o uso de antibióticos. Se ocorrer diarreia

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® Pó para Suspensão Oral



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 tratados com **Clavulin**® e anticoagulantes orais. Deve-se efetuar monitoramento apropriado em caso de prescrição concomitante de anticoagulantes. Podem ser necessários ajustes de dose de anticoagulantes orais para manter o nível desejado de anticoagulação.

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

Raramente se relatou icterícia colestática, que pode ser grave, mas geralmente é reversível. Os sinais e sintomas de icterícia talvez surjam tardiamente e só se manifestem várias semanas após a interrupção do tratamento.

Para os pacientes com disfunção renal, deve-se ajustar a dosagem (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).

A insuficiência renal não retarda a excreção do clavulanato de potássio nem da amoxicilina. Contudo, para os pacientes com insuficiência renal moderada ou grave, deve-se ajustar a dose de **Clavulin**® (ver Posologia e Modo de Usar).

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

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

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

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

**Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina.**

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

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

### Gravidez e Lactação

#### Gravidez

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

#### Lactação

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

Categoria B de risco na gravidez.

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

### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de probenecida não é recomendável. A probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. O uso concomitante com o de **Clavulin**® pode resultar no aumento e prolongamento dos níveis de amoxicilina no sangue, mas não de ácido clavulânico.

O uso de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar probabilidade reações alérgicas na pele. Não há dados sobre o uso de **Clavulin**® com alopurinol.

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

**Clavulin**® não deve ser administrado junto com dissulfiram.

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

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® Pó para Suspensão Oral



Há, na literatura, raros casos de aumento da INR em pacientes que usam 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, ao início ou na interrupção da terapia com **Clavulin®**.

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

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

### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

#### Cuidados de Conservação

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

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem do produto.

A suspensão oral, após a reconstituição, ficará estável por sete dias, devendo, para isso, ser conservada em geladeira (2°C a 8°C). Não congelar (ver Modo de Usar, em Posologia e Modo de Usar).

Sem refrigeração, a suspensão escurece gradativamente, apresentando coloração amarelo-escura após 48 horas e marrom-tijolo em 96 horas. Depois de oito dias, mesmo guardada em geladeira, a suspensão torna-se amarelo-escura e, em dez dias, passa a marrom-tijolo. Portanto, após sete dias, o produto deve ser descartado.

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

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

**Após o preparo, manter sob refrigeração, em temperatura de 2°C a 8°C, por sete dias.**

#### Aspecto físico/Características organolépticas

Pó seco de cor quase branca para reconstituição em água para formar uma suspensão de cor quase branca com odor de fruta.

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®** é embalado em frascos de vidro com uma tampa de plástico resistente à crianças com um selo removível de papel alumínio no frasco contendo o pó para reconstituição a 100 mL. A marca para reconstituição está indicada no rótulo do frasco. **Clavulin®** acompanha uma seringa dosadora para medir a dosagem correta.

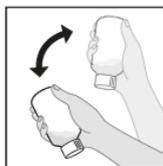
Verifique se o selo removível de papel alumínio do frasco está intacto antes do uso.

Para o uso, o pó deve ser reconstituído para formação de uma suspensão oral conforme detalhado a seguir.

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 (mL)	Volume final da suspensão oral reconstituída (mL)
Suspensão oral 250 mg + 62,50 mg/5 mL	90	100

#### Instruções para reconstituição



1) Agite o frasco para soltar o pó.



2) Remova a tampa do frasco



3) Remova o selo de papel alumínio.

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® Pó para Suspensão Oral

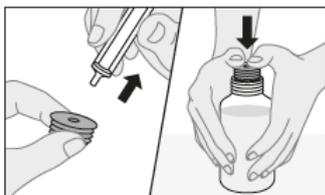


4. Adicione água filtrada (em temperatura ambiente) até atingir a marca indicada no rótulo do frasco. Recoloque a tampa e agite bem até que o pó se misture totalmente com a água. Espere a espuma baixar e veja se a suspensão atinge realmente a marca indicada no frasco. Se não atingir exatamente a marca, adicione mais água filtrada (em temperatura ambiente) até chegar ao nível certo. Agite novamente e espere até que o produto (sem espuma) atinja a marca indicada no frasco. Repita o procedimento quantas vezes forem necessárias até que o produto atinja o nível correto.

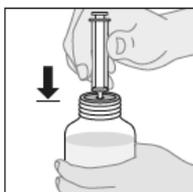
5. Guarde na geladeira e agite sempre antes de usar. Depois de reconstituída, a suspensão deve ser usada em 7 dias.

### Instruções para o uso da seringa

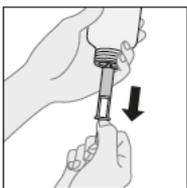
1) Agite muito bem a suspensão do frasco antes de cada dose.



2) Remova o adaptador da seringa. Segure o frasco com firmeza e insira o adaptador no gargalo do frasco (o adaptador deve permanecer no lugar).



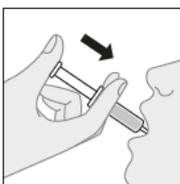
3) Encaixe a seringa no adaptador, garantindo que a mesma esteja segura.



4) Inverta o frasco segurando a seringa encaixada e retire a dose necessária conforme indicado pelo seu médico.



5) Coloque o frasco na posição vertical e remova a seringa.



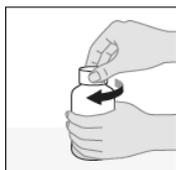
6) Para administrar a dose, coloque cuidadosamente a ponta da seringa na boca e empurre lentamente o êmbolo da seringa (repita os passos 3, 4, 5 e 6 se mais de uma seringa for necessária para administrar a dose).



7) Enxague bem a seringa em água limpa. Deixe a seringa secar completamente antes do próximo uso.

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® Pó para Suspensão Oral



8) Recoloque a tampa do frasco.

9) Lembre-se de mantê-lo na geladeira pelo período máximo de sete dias, de agitar o frasco e de retirar o ar da seringa toda vez que uma dose for administrada. Após sete dias, o produto deve ser descartado.

**EM CASO DE DÚVIDA NA PREPARAÇÃO/ADMINISTRAÇÃO OU PARA OBTER MAIS INFORMAÇÕES, ENTRE EM CONTATO COM O SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR (SAC) ATRAVÉS DO 0800 701 22 33.**

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

### Posologia

A dosagem depende da idade, peso e função renal do paciente e da gravidade da infecção.

As doses são expressas de acordo com o conteúdo de amoxicilina/clavulanato, exceto quando as doses são declaradas de acordo com o componente individual.

Para minimizar a potencial intolerância gastrointestinal, o produto deve ser administrado no início de uma refeição. A absorção de Clavulin® é otimizada quando tomado no início de uma refeição.

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

A terapia pode ser iniciada por via parenteral e continuada por via oral.

Clavulin® pó para suspensão oral é apresentado em frascos que contêm uma seringa dosadora. Para a preparação das suspensões, ver Modo de Usar, acima.

### Adultos e Crianças

A dose diária usualmente recomendada é:

- Dose baixa: 20/5 a 40/10 mg/kg/dia divididos em três doses para infecções leves e moderadas (infecções do trato respiratório superior, como amigdalite recorrente; infecções do trato respiratório inferior e infecções de pele e tecidos moles).
- Dose alta: 40/10 a 60/15 mg/kg/dia divididos em três doses para infecções mais graves (infecções do trato respiratório superior, como otite média e sinusite; infecções do trato respiratório inferior, como broncopneumonia; e infecções do trato urinário).

Não há dados clínicos disponíveis em doses acima de 40/10 mg/kg/dia em crianças menores de 2 anos.

### - Posologia para insuficiência renal

#### Adultos

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

#### Crianças

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

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

A suspensão de 125 mg + 31,25 mg/5 mL fornece 18,75 mg de Clavulin® a cada 0,6 mL de suspensão.

A suspensão de 250 mg + 62,50 mg/5 mL fornece 18,75 mg de Clavulin® a cada 0,3 mL de suspensão.

### - Posologia para insuficiência hepática

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

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® Pó para Suspensão Oral



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

**Reações comuns (>1/100 e <1/10)**

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

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

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

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

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

**Reações muito raras (<1/10.000)**

- agranulocitose reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina;
- edema angioneurótico, anafilaxia (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 disfunção renal ou nos que recebem altas dosagens);
- 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 o problema, que normalmente é removido pela escovação;
- hepatite e icterícia colestática (esses eventos foram observados também com outros penicilínicos e cefalosporínicos)\*\*;
- síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite esfoliativa bolhosa, exantema pustuloso generalizado agudo e reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) (se ocorrer qualquer reação dermatológica de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado) e doença de IgA linear;
- nefrite intersticial e cristalúria (ver Superdose).
- prurido vaginal, ulceração e secreção;

**Outras reações adversas**

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

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

\*A náusea está comumente associada a altas dosagens orais. Caso reações gastrointestinais se tornem evidentes, é possível minimizá-las administrando-se a dose do produto no início das refeições.

\*\*Houve relatos de eventos hepáticos, predominantemente em homens e idosos, que podem estar associados a tratamentos prolongados. São muito raros os relatos desses eventos em crianças.

**Crianças e adultos:** alguns sinais e sintomas usualmente ocorrem durante o tratamento ou logo após, mas em certos casos podem não se tornar aparentes até várias semanas depois do término da terapia. São normalmente reversíveis. Os eventos hepáticos podem ser graves; em circunstâncias extremamente raras, houve relatos de mortes. Estas ocorreram quase sempre entre pacientes com doença subjacente grave ou que faziam uso de outros medicamentos com conhecido potencial para causar efeitos hepáticos indesejáveis.

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

### 10. SUPERDOSE

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

**Clavulin®** pode ser removida da circulação por hemodiálise. O peso molecular, o grau de ligação proteica e o perfil farmacocinético do ácido clavulânico, em conjunto com informações de um paciente com insuficiência renal, sugerem que essa droga também pode ser removida por hemodiálise.

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

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

**Informações adicionais**

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® Pó para Suspensão Oral



A resistência a muitos dos antibióticos é causada por enzimas bacterianas que os destroem antes que eles possam agir sobre o patógeno. O clavulanato existente em **Clavulin**® antecipa esse mecanismo de defesa bloqueando as enzimas betalactamases e, dessa forma, neutralizando os organismos sensíveis ao rápido efeito bactericida da amoxicilina em concentrações prontamente atingidas no corpo. Usado isoladamente, o clavulanato apresenta baixa atividade antibacteriana; entretanto, em associação com a amoxicilina, como em **Clavulin**®, produz um agente antibiótico de amplo espectro e de larga aplicação em hospitais e na clínica geral. A farmacocinética dos dois componentes de **Clavulin**® é quase equivalente. O pico dos níveis séricos das duas substâncias ocorre cerca de 1 hora após a administração oral. A absorção de **Clavulin**® é favorecida no início da refeição. Tanto o clavulanato quanto a amoxicilina têm baixos níveis de ligação sérica; cerca de 70% permanecem livres no soro. A duplicação da dosagem de **Clavulin**® pode aumentar os níveis séricos a valores proporcionalmente mais altos.

### III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0076

Farm. Resp.: Ana Carolina Carotta Anacleto

CRF-RJ N° 11580

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

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

L1905\_clavulin\_po\_sus\_oral\_GDS28\_IP18



### Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
03/04/2013	0252131/13-8 (cancelado)	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2013	0252131/13-8 (cancelado)	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2013	III. Dizeres legais	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
12/04/2013	0281595/13-8	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2013	0281595/13-8	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2013	III. Dizeres legais	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
07/05/2013	035225213 1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2013	035225213 1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2013	III. Dizeres legais	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
30/10/13	0913154/13-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/13	0913154/13-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/13	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. Interações medicamentosas III. Reações adversas	VP e VPS	500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30
05/05/2014	0340008/14-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/05/2014	0340008/14-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/05/2014	Não se aplica	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
									500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
14/09/2015	0816440/15-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2015	0816440/15-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2015	8. Posologia e modo de usar 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml
14/01/2016	1163724/16-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2015	1043704/15-5	10278 - MEDICAMENTO NOVO – Alteração de Texto de Bula	06/01/2016	8. Posologia e modo de usar 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
25/11/2016	2525892/16-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2016	2525892/16-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2016	3. Características farmacológicas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar III. Dizeres legais I. Identificação do medicamento 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
09/12/2016	2581181/16-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	2581181/16-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	8. Posologia e modo de usar	VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml
20/06/2017	1233783/17-8	10500 -SUMED - Cumprimento de Exigência	20/06/2017	1233783/17-8	10500 -SUMED - Cumprimento de Exigência	20/06/2017	6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas III. Dizeres legais	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
30/06/2017	1331274/17-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	30/06/2017	1331274/17-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação	30/06/2017	I. Identificação do medicamento 7. Cuidados de conservação	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		9. Reações adversas III. Dizeres legais  4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? III. Dizeres legais		
15/09/2017	196978617 4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
01/12/2017	2252148/17 -8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	I. Identificação do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas III. Dizeres legais	VP VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30
27/09/2018	0937551/18 -1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2018	0937183/18 -4	11011-RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	27/09/2018	III. Dizeres legais	VP VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml
			18/04/2017	0650765/17 -4	1444 - MEDICAMENTO NOVO - Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	04/12/2018	8. Posologia e modo de usar	VP VPS	200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml
			30/01/2017	0166220/17 -1	1317 MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	31/07/2017	8. Posologia e modo de usar	VP VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml
			27/09/2018	0937551/18 -1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2018	I. Identificação do medicamento 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 5. Onde, como e por quanto	VP VPS	500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
							tempo posso guardar este medicamento?		875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
14/11/2018	1087917/18-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	2581181/16-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/10/2018	<p><u>VPS</u></p> <p>6. Interações medicamentosas</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p><u>VP</u></p> <p>1. Para que este medicamento é indicado?</p> <p>2. Como este medicamento funciona?</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p>	VP e VPS	<p>500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc</p> <p>1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc</p> <p>200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd trans plas polf x 70ml + ser dos</p> <p>200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd trans x 70ml + ser dos</p> <p>250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml</p> <p>250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 100ml + cop</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans plas polf x 140ml</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans x 140ml + ser dos</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans x 70ml + ser dos</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans plas pe x 70ml + ser dos</p> <p>500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21</p> <p>500 mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 100ml + ser dos</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 50ml + ser dos</p> <p>875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14</p> <p>875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20</p>
			-	-	-	-	<p><u>VPS</u></p> <p>I. Identificação do medicamento</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>7. Cuidados de armazenamento do medicamento</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p>9. Reações adversas</p> <p>III. Dizeres legais</p> <p><u>VP</u></p> <p>I. Identificação do medicamento</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> <p>III. Dizeres legais</p>	VP e VPS	<p>500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc</p> <p>1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc</p> <p>200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd trans plas polf x 70ml + ser dos</p> <p>200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd trans x 70ml + ser dos</p> <p>250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml</p> <p>250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 100ml + cop</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans plas polf x 140ml</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans x 140ml + ser dos</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans x 70ml + ser dos</p> <p>400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans plas pe x 70ml + ser dos</p> <p>500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21</p> <p>500 mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 100ml + ser dos</p> <p>600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 50ml + ser dos</p> <p>875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14</p> <p>875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20</p>
22/05/2019	0454216/19-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2019	0300133/19-4	11193 – MEDICAMENTO NOVO – Exclusão de Posologia	06/05/2019	<p><u>VPS</u></p> <p>8. Posologia e Modo de Usar</p> <p><u>VP</u></p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p>	VP e VPS	<p>(50 + 12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + cop</p> <p>(50 + 12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + cop</p> <p>(40 + 5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos</p> <p>(80 + 11,4) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos</p> <p>(80 + 11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos</p> <p>(80 + 11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos</p> <p>(80 + 11,4) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos</p> <p>(40 + 5,7) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos</p>
24/08/2019	2044964/19-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	-	-	-	-	<p><u>VPS</u></p> <p>9. Reações adversas</p> <p><u>VP</u></p>	VP e VPS	<p>(80 + 11,4) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml</p> <p>(50 + 12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml</p> <p>(120 + 8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos</p>

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					8. Quais os males que este medicamento pode me causar?		(120 + 8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos (40 + 5,7) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml (50 + 12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + cop 600 mg + 42,9 mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600 mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (80 + 11,4) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml (80 + 11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80 + 11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40 + 5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc
24/04/2020	1262459/20-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Não se aplica	VP e VPS	500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc
27/01/2021	0356028/21-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2019	1978674/19-3	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	28/12/2020	<u>VPS</u> I. Identificação do medicamento - apresentações I. Identificação do medicamento - composição 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas III. Dizeres legais <u>VP</u> I. Identificação do medicamento - apresentações I. Identificação do medicamento – composição 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? III. Dizeres legais	VP e VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
04/02/2021	0467455/21-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2019	1978674/19-3	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	28/12/2020	<u>VPS</u> I. Identificação do medicamento - apresentações 8. Posologia e modo de usar III. Dizeres legais <u>VP</u> I. Identificação do	VP e VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70 ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
							medicamento - apresentações 6. Como devo usar este medicamento? III. Dizeres legais		(50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos
08/03/2022	0911796/22-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VP</u> 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos
18/05/2022	2788609/22-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VPS</u> 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas III. Dizeres legais  <u>VP</u> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
22/06/2022	4328240/22-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VPS</u> 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos
28/09/2022	4750436/22-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VP</u> 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? III. Dizeres legais  <u>VPS</u> III. Dizeres legais	VP VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
11/05/2023	NA	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VP</u> 3. Quando não devo usar este medicamento?	VP e VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					<p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento?</p> <p><u>VPS</u></p> <p>4. Contraindicações</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>6. Interações medicamentosas</p> <p>9. Reações adversas</p> <p>10.superdose</p>		<p>(80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos</p> <p>(50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos</p> <p>(120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos</p> <p>(120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos</p> <p>500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21</p> <p>500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30</p> <p>875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14</p> <p>875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20</p>

Clavulin ES

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Suspensão oral

# 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*<sup>†</sup> (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*<sup>\*</sup>, *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Moraxella catarrhalis*<sup>\*</sup>, *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 bile e na urina. A amoxicilina e o clavulanato não chegam ao cérebro nem ao líquido cefalorraquidiano, a não ser que as meninges estejam inflamadas.

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

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

### **Dados pré-clínicos de segurança**

Não há informações.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Clavulin® ES** é contraindicado para pacientes com 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



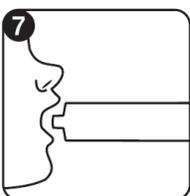
4. Abra outra vez a tampa de **Clavulin® ES** e encaixe totalmente o batoque (fechado) na boca do frasco.



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 hidroeletrolítico. 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



### Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
03/04/2013	0252131/13-8 (cancelado)	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2013	0252131/13-8 (cancelado)	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2013	III. Dizeres legais	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
12/04/2013	0281595/13-8	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2013	0281595/13-8	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2013	III. Dizeres legais	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
07/05/2013	035225213 1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2013	035225213 1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2013	III. Dizeres legais	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
30/10/13	0913154/13-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/13	0913154/13-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/13	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. Interações medicamentosas III. Reações adversas	VP e VPS	500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30
05/05/2014	0340008/14-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/05/2014	0340008/14-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/05/2014	Não se aplica	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
									500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
14/09/2015	0816440/15-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2015	0816440/15-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2015	8. Posologia e modo de usar 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml
14/01/2016	1163724/16-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2015	1043704/15-5	10278 - MEDICAMENTO NOVO –Alteração de Texto de Bula	06/01/2016	8. Posologia e modo de usar 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
25/11/2016	2525892/16-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2016	2525892/16-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2016	3. Características farmacológicas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar III. Dizeres legais I. Identificação do medicamento 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
09/12/2016	2581181/16-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	2581181/16-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	8. Posologia e modo de usar	VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml
20/06/2017	1233783/17-8	10500 -SUMED - Cumprimento de Exigência	20/06/2017	1233783/17-8	10500 -SUMED - Cumprimento de Exigência	20/06/2017	6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas III. Dizeres legais	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
30/06/2017	1331274/17-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	30/06/2017	1331274/17-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação	30/06/2017	I. Identificação do medicamento 7. Cuidados de conservação	VP e VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		9. Reações adversas III. Dizeres legais  4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? III. Dizeres legais		
15/09/2017	196978617 4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 125mg + 31,25mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos
01/12/2017	2252148/17 -8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	I. Identificação do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas III. Dizeres legais	VP VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30
27/09/2018	0937551/18 -1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2018	0937183/18 -4	11011-RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	27/09/2018	III. Dizeres legais	VP VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml
			18/04/2017	0650765/17 -4	1444 - MEDICAMENTO NOVO - Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	04/12/2018	8. Posologia e modo de usar	VP VPS	200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml
			30/01/2017	0166220/17 -1	1317 MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	31/07/2017	8. Posologia e modo de usar	VP VPS	400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd inc x 140ml 400mg + 57mg/5 ml po ext ct fr vd inc x 70ml 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd inc x 70ml
			27/09/2018	0937551/18 -1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2018	I. Identificação do medicamento 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 5. Onde, como e por quanto	VP VPS	500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
							tempo posso guardar este medicamento?		875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
14/11/2018	1087917/18-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	2581181/16-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/10/2018	<p><u>VPS</u></p> <p>6. Interações medicamentosas</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p><u>VP</u></p> <p>1. Para que este medicamento é indicado?</p> <p>2. Como este medicamento funciona?</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p>	VP e VPS	500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd trans plas polf x 70ml + ser dos 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd trans x 70ml + ser dos 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 100ml + cop 400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans plas polf x 140ml 400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans x 140ml + ser dos 400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans x 70ml + ser dos 400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans plas pe x 70ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500 mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 100ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 50ml + ser dos 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
			-	-	-	-	<p><u>VPS</u></p> <p>I. Identificação do medicamento</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>7. Cuidados de armazenamento do medicamento</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p>9. Reações adversas</p> <p>III. Dizeres legais</p> <p><u>VP</u></p> <p>I. Identificação do medicamento</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> <p>III. Dizeres legais</p>	VP e VPS	500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd trans plas polf x 70ml + ser dos 200mg + 28,5mg/5ml po ext ct fr vd trans x 70ml + ser dos 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml 250mg + 62,5mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 100ml + cop 400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans plas polf x 140ml 400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans x 140ml + ser dos 400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans x 70ml + ser dos 400mg + 57mg/5ml po ext ct fr vd trans plas pe x 70ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500 mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 100ml + ser dos 600mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans plas polf x 50ml + ser dos 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
22/05/2019	0454216/19-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2019	0300133/19-4	11193 – MEDICAMENTO NOVO – Exclusão de Posologia	06/05/2019	<p><u>VPS</u></p> <p>8. Posologia e Modo de Usar</p> <p><u>VP</u></p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p>	VP e VPS	(50 + 12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + cop (50 + 12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + cop (40 + 5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80 + 11,4) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos (80 + 11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80 + 11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80 + 11,4) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (40 + 5,7) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos
24/08/2019	2044964/19-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	-	-	-	-	<p><u>VPS</u></p> <p>9. Reações adversas</p> <p><u>VP</u></p>	VP e VPS	(80 + 11,4) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml (50 + 12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml (120 + 8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					8. Quais os males que este medicamento pode me causar?		(120 + 8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos (40 + 5,7) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml (50 + 12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + cop 600 mg + 42,9 mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos 600 mg + 42,9mg/5ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (80 + 11,4) mg/ml po ext ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml (80 + 11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80 + 11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40 + 5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20 500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc
24/04/2020	1262459/20-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Não se aplica	VP e VPS	500mg + 100mg po liof inj ct 10 fa vd inc 1g + 200mg po liof inj ct 10 fa vd inc
27/01/2021	0356028/21-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2019	1978674/19-3	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	28/12/2020	<u>VPS</u> I. Identificação do medicamento - apresentações I. Identificação do medicamento - composição 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas III. Dizeres legais <u>VP</u> I. Identificação do medicamento - apresentações I. Identificação do medicamento – composição 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? III. Dizeres legais	VP e VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
04/02/2021	0467455/21-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2019	1978674/19-3	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	28/12/2020	<u>VPS</u> I. Identificação do medicamento - apresentações 8. Posologia e modo de usar III. Dizeres legais <u>VP</u> I. Identificação do	VP e VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70 ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
							medicamento - apresentações 6. Como devo usar este medicamento? III. Dizeres legais		(50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos
08/03/2022	0911796/22-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VP</u> 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos
18/05/2022	2788609/22-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VPS</u> 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas III. Dizeres legais  <u>VP</u> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
22/06/2022	4328240/22-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VPS</u> 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 140ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos
28/09/2022	4750436/22-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VP</u> 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? III. Dizeres legais  <u>VPS</u> III. Dizeres legais	VP VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos (120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21 500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20
11/05/2023	NA	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<u>VP</u> 3. Quando não devo usar este medicamento?	VP e VPS	(40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos (40+5,7) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 70ml + ser dos (80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 70ml + ser dos

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					<p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento?</p> <p><u>VPS</u></p> <p>4. Contraindicações</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>6. Interações medicamentosas</p> <p>9. Reações adversas</p> <p>10.superdose</p>		<p>(80+11,4) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 140ml + ser dos</p> <p>(50+12,5) mg/ml po sus or ct fr vd trans x 100ml + ser dos</p> <p>(120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50ml + ser dos</p> <p>(120+8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100ml + ser dos</p> <p>500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 21</p> <p>500mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 30</p> <p>875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14</p> <p>875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20</p>