

MODELO DE BULA

CLAVULIN BD
COMPRIMIDOS 875MG

Clavulin[®] BD

amoxicilina + clavulanato de potássio

Forma Farmacêutica e Apresentação:

Comprimido revestido: Embalagem com 14 e 20 comprimidos.

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido revestido contém:

. amoxicilina (sob a forma de amoxicilina triidratada).....	875mg
. ácido clavulânico (sob a forma de clavulanato de potássio).....	125mg
. excipientes	1 comp.
q.s.p.....	

Excipientes: glicolato de amido sódico, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, polietilenoglicol, hidroxipropilmetilcelulose, etilcelulose, celulose microcristalina, opaspray branco K1-7000.

INFORMAÇÃO AO PACIENTE:

CLAVULIN BD age em infecções bacterianas comuns, onde o tratamento com antibióticos é indicado.

Conservar o produto ao abrigo da umidade e do calor excessivo (temperatura não superior a 25°C).

O prazo de validade do produto é de 24 meses, a contar da data de sua fabricação.

NÃO USE MEDICAMENTOS COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.

Caso ocorra gravidez durante ou logo após o tratamento com **CLAVULIN BD**, suspenda a medicação e comunique imediatamente ao seu médico.

O uso de **CLAVULIN BD** é contra-indicado para pacientes com história de hipersensibilidade à penicilina.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

MODELO DE BULA

CLAVULIN BD COMPRIMIDOS 875MG

Informe ao médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como diarreia, indigestão, náusea, vômito, prurido vaginal e urticária.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Informe ao seu médico se estiver fazendo uso de outros medicamentos.

NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS:

Propriedades farmacodinâmicas

CLAVULIN BD contém como princípios ativos a amoxicilina, quimicamente a D-(-)-alfa-amino p.hidroxi-benzil penicilina, e o clavulanato de potássio, sal potássico do ácido clavulânico.

Microbiologia

A amoxicilina é um antibiótico semi-sintético de amplo espectro de ação antibacteriana contra muitos microrganismos gram-positivos e gram-negativos. A amoxicilina é, no entanto, suscetível à degradação por beta-lactamases e, portanto, o espectro de ação da amoxicilina isolada não inclui os microrganismos que produzem estas enzimas.

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

A presença do ácido clavulânico em **CLAVULIN BD** protege a amoxicilina da degradação pelas enzimas beta-lactamases, e estende de forma efetiva o espectro antibacteriano da amoxicilina, por incluir muitas bactérias normalmente resistentes à amoxicilina e a outras penicilinas e cefalosporinas. Assim, **CLAVULIN BD** possui as propriedades características de antibiótico de amplo espectro e inibidor de beta-lactamase. **CLAVULIN BD** é bactericida para uma ampla variedade de microrganismos, incluindo:

Gram-positivos

Aeróbios: *Enterococcus faecalis**, *Enterococcus faecium**, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus**, *Staphylococcus coagulase negativos** (incluindo *Staphylococcus epidermidis**), espécies de *Corynebacterium*, *Bacillus anthracis**, *Listeria monocytogenes*.

Anaeróbios: Espécies de *Clostridium*, espécies de *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*.

Gram-negativos

MODELO DE BULA

CLAVULIN BD

COMPRIMIDOS 875MG

Aeróbios: *Haemophilus influenzae**, *Moraxella catarrhalis**, *Escherichia coli**, *Proteus mirabilis**, *Proteus vulgaris**, espécies de *Klebsiella**, espécies de *Salmonella**, espécies de *Shigella**, *Bordetella pertussis*, espécies de *Brucella*, *Neisseria gonorrhoeae**, *Neisseria meningitidis**, *Vibrio cholerae*, *Pasteurella multocida*.

Anaeróbios: Espécies de *Bacteroides**, incluindo *B. fragilis*.

* Algumas cepas dessas espécies de bactérias produzem beta-lactamases, tornando-as resistentes à amoxicilina isolada.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Os dois componentes de **CLAVULIN BD**, amoxicilina e ácido clavulânico, são solúveis em solução aquosa com pH fisiológico. Ambos os componentes são rapidamente e bem absorvidos pela via de administração oral. A absorção de **CLAVULIN BD** é otimizada quando administrado no início da refeição.

Farmacocinética

Os valores médios de AUC para amoxicilina são essencialmente os mesmos após administração duas vezes ao dia do comprimido de 875 mg, ou administração três vezes ao dia do comprimido de 500 mg, em adultos. Nenhuma diferença entre os esquemas posológicos de 875 mg (2 vezes ao dia) e 500 mg (3 vezes ao dia) é observada quando se compara T1/2 ou Cmax de amoxicilina após normalização para as diferentes doses de amoxicilina administradas. De forma similar, nenhuma diferença é observada para os valores de T1/2, Cmax ou AUC de clavulanato após normalização apropriada da dose.

Estudos farmacocinéticos foram realizados em crianças, incluindo um estudo que comparou **CLAVULIN** 3 vezes ao dia e 2 vezes ao dia. Todos estes dados indicam que a farmacocinética de eliminação observada em adultos também se aplica a crianças com função renal madura.

A hora da administração de **CLAVULIN BD** em relação ao início da refeição não tem quaisquer efeitos marcantes sobre a farmacocinética de amoxicilina em adultos. Em um estudo do comprimido de 875 mg, a hora de administração em relação à ingestão no início da refeição teve um efeito marcante sobre a farmacocinética de clavulanato. Para AUC e Cmax de 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 Cmax, Tmax, T1/2 e AUC para amoxicilina e ácido clavulânico são apresentados abaixo, para uma dose de 875/125 mg de amoxicilina/ácido clavulânico administrada no início da refeição.

Parâmetros farmacocinéticos médios					
Administração do fármaco	Dose	Cmax (mg/l)	Tmax* (horas)	AUC (mg.h/l)	T1/2 (horas)
CLAVULIN BD	(mg)				
Amoxicilina	875 mg	12,4	1,5	29,9	1,36

MODELO DE BULA

CLAVULIN BD COMPRIMIDOS 875MG

Ácido clavulânico	125 mg	3,3	1,3	6,88	0,92
-------------------	--------	-----	-----	------	------

* Valores médios

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

Distribuição

Após administração intravenosa, as concentrações terapêuticas de amoxicilina e ácido clavulânico podem ser detectadas nos tecidos e fluido intersticial. As concentrações terapêuticas das duas drogas foram encontradas na vesícula biliar, tecido abdominal, pele, gordura e tecidos musculares; fluidos considerados como tendo níveis terapêuticos incluem fluidos sinovial e peritoneal, bile e pús.

Nem amoxicilina nem ácido clavulânico possuem alta ligação a proteínas; estudos demonstram que cerca de 25% de ácido clavulânico e 18% de amoxicilina do teor total de droga no plasma são ligados a proteínas. Pelos estudos em animais, não há evidências sugerindo que qualquer dos componentes se acumule em qualquer órgão.

A amoxicilina, como a maioria das penicilinas, pode ser detectada no leite materno. Não há dados disponíveis sobre a passagem do ácido clavulânico pelo leite materno.

Estudos de reprodução em animais demonstraram que a amoxicilina e o ácido clavulânico penetram na barreira placentária. No entanto, nenhuma evidência de comprometimento da fertilidade ou dano ao feto foram detectados.

Eliminação

Assim como com outras penicilinas, a principal via de eliminação da amoxicilina é através do rim, enquanto que para o clavulanato, a eliminação é por mecanismos não-renal e renal. Aproximadamente 60%-70% de amoxicilina e aproximadamente 40%-65% de ácido clavulânico são excretados de forma inalterada pela urina, durante as primeiras 6 horas após a administração de uma dose única de um comprimido.

A amoxicilina também é parcialmente eliminada pela urina, como o ácido penicilóico inativo, em quantidades equivalentes a 10%-25% da dose inicial. O ácido clavulânico é extensivamente metabolizado no homem para 2,5-diidro-4-(2-hidroxi-5-oxo-1H-pirol-3-ácido carboxílico e 1-amino-4-hidroxi-butan-2-ona, e eliminado pela urina e fezes e como dióxido de carbono no ar expirado.

Indicações:

CLAVULIN BD é um agente antibiótico com um espectro de ação notavelmente amplo contra os patógenos bacterianos, de ocorrência comum na clínica geral e em hospitais. A ação inibitória da β -lactamase do clavulanato estende o espectro da amoxicilina, abrangendo uma variedade maior de microrganismos, incluindo muitos resistentes a outros antibióticos β -lactâmicos.

CLAVULIN BD para administração oral, duas vezes ao dia, é indicado no tratamento de curta duração de infecções bacterianas nos seguintes casos, quando suspeita-se que a causa seja de cepas produtoras de beta-lactamase resistentes à amoxicilina. Em outras situações, a amoxicilina isolada deve ser considerada.

MODELO DE BULA

CLAVULIN BD

COMPRIMIDOS 875MG

- **Infecções do trato respiratório superior (incluindo ouvido, nariz e garganta):** em particular, sinusite, otite média, tonsilite recorrente. Estas infecções são freqüentemente 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 considerada grave), broncopneumonia. Estas infecções são freqüentemente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae** e *Moraxella catarrhalis**.
 - **Infecções do trato urinário:** em particular, cistite (especialmente quando recorrente ou complicada – excluindo-se prostatite). Estas infecções são freqüentemente causadas por *Enterobacteriaceae** (principalmente *Escherichia coli**), *Staphylococcus saprophyticus*, espécies de *Enterococcus**.
 - **Infecções da pele e tecidos moles:** em particular, celulite, mordidas de animais e abscesso dentário grave com celulite disseminada. Estas infecções são freqüentemente causadas por *Staphylococcus aureus**, *Streptococcus pyogenes* e espécies de *Bacteroides**.
- * Algumas cepas dessas espécies de bactérias produzem beta-lactamase, tornando-as resistentes à amoxicilina isolada.

Infecções mistas, causadas por microrganismos suscetíveis à amoxicilina juntamente com microrganismos produtores de beta-lactamase suscetíveis a **CLAVULIN BD**, podem ser tratadas com o produto. Estas infecções não devem necessitar da adição de outro antibiótico resistente às beta-lactamases.

Contra-indicações:

Clavulin BD é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade à penicilina e com histórico prévio de icterícia / disfunção hepática associadas ao **Clavulin BD** ou à penicilina.

Deve ser dada atenção à possível sensibilidade cruzada com outros antibióticos beta-lactâmicos, ex.: cefalosporinas.

Advertências e precauções:

Antes de iniciar o tratamento com **CLAVULIN BD** uma pesquisa cuidadosa deve ser feita com relação a reações prévias de hipersensibilidade à penicilinas, cefalosporinas ou a outros alérgenos.

Reações de hipersensibilidade (anafilactóides) sérias e ocasionalmente fatais foram relatadas em pacientes recebendo tratamento com penicilina. Estas reações são mais prováveis de ocorrer em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina.

Alterações nos testes de função hepática foram observadas em alguns pacientes recebendo **CLAVULIN BD**. A significância clínica destas alterações é incerta, mas **CLAVULIN BD** deve ser usado com cautela em pacientes com evidências de disfunção hepática.

MODELO DE BULA

CLAVULIN BD COMPRIMIDOS 875MG

Icterícia colestática, que pode ser grave mas geralmente é reversível, foi raramente relatada. Os sinais e sintomas de icterícia podem surgir tardiamente e não serem aparentes por várias semanas após o tratamento ter sido descontinuado.

Em pacientes com insuficiência renal, a dosagem de **Clavulin® BD** deve ser ajustada de acordo com o grau de disfunção (veja em Posologia)..

Em pacientes com diurese reduzida, cristalúria foi relatada raramente, predominantemente na terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de amoxicilina, é recomendável que se mantenha uma ingestão adequada de líquidos para reduzir a possibilidade de cristalúria associada à amoxicilina.

Rash cutâneo eritematoso foi associado à mononucleose em pacientes recebendo amoxicilina.

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

O prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina foi observado em alguns pacientes recebendo **CLAVULIN BD**. **CLAVULIN BD** deve ser usado com cautela em pacientes recebendo terapia anti-coagulante.

Gravidez e lactação

Uso na gravidez

Estudos de reprodução em animais (camundongos e ratos), com **CLAVULIN BD** administrado por via oral e parenteral, não demonstraram quaisquer efeitos teratogênicos. Em um único estudo em mulheres com parto prematuro, ruptura prematura da bolsa amniótica, foi relatado que o uso profilático de **CLAVULIN BD** pode estar associado a um risco aumentado do recém-nato apresentar enterocolite necrotizante. Assim como com todos os medicamentos, o uso de **CLAVULIN BD** deve ser evitado na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que seja considerado essencial pelo médico.

Uso na lactação

CLAVULIN BD pode ser administrado durante o período de lactação. Com exceção do risco de sensibilidade associada à excreção de pequenas quantidades pelo leite materno, não há efeitos nocivos conhecidos para o bebê lactente.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas

Não foram observados efeitos adversos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Interações medicamentosas:

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

Prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina foram relatados em alguns pacientes que estavam recebendo **CLAVULIN BD**. **CLAVULIN BD** deve ser usado com cautela em pacientes sob tratamento com anticoagulantes.

MODELO DE BULA

CLAVULIN BD

COMPRIMIDOS 875MG

Tal como ocorre com outros antibióticos, **CLAVULIN BD** pode afetar a flora intestinal, levando a uma menor reabsorção de estrógenos e reduzir a eficácia de contraceptivos orais combinados.

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

Reações adversas:

Dados de estudos clínicos foram usados para determinar a frequência das reações adversas muito comuns a raras. A frequência associada a todas as outras reações adversas (por exemplo, aquelas que ocorreram < 1/10000) foram determinadas principalmente através de dados pós-comercialização.

A seguinte convenção foi usada para classificar as frequências:

Muito comum > 1/10

Comum >1/100 e < 1/10

Incomum > 1/1000 e <1/100

Rara > 1/10000 e < 1/1000

Muito rara < 1/10000

Infecções e infestações

Muito raro: candidíase mucocutânea.

Distúrbios do sangue e do sistema linfático

Raro: leucopenia reversível (incluindo neutropenia severa ou agranulocitose) e trombocitopenia reversível.

Muito raro: agranulocitose reversível e anemia hemolítica. Prolongamento do tempo de sangramento e do tempo da protrombina.

Distúrbios do sistema imune

Muito raro: edema angioneurótico, anafilaxia, vasculite por hipersensibilidade e doença do soro.

MODELO DE BULA

CLAVULIN BD
COMPRIMIDOS 875MG

Distúrbios do sistema nervoso

Incomun: vertigem, cefaléia.

Muito raro: hiperatividade reversível e convulsões. Convulsões podem ocorrer em pacientes com função renal prejudicada ou naqueles recebendo altas dosagens.

Distúrbios gastrointestinais

Adultos

Muito comum: diarréia.

Comum: náusea e vômito.

Crianças

Comum: diarréia, náusea, vômito.

Adultos e crianças

A náusea está mais associada com altas dosagens orais. Se reações gastrintestinais forem evidentes, podem ser reduzidas administrando-se **CLAVULIN BD** no início de uma refeição.

Incomum: indigestão.

Muito raro: colite associada a antibióticos (incluindo colite pseudomembranosa e colite hemorrágica).

Língua pilosa negra.

Distúrbios hepato-biliares

Incomum: um aumento moderado em AST ou ALT foi notado em pacientes em tratamento com antibióticos beta-lactâmicos. O significado desse achado ainda não está claro.

Muito raro: hepatite e icterícia colestástica. Esses eventos também ocorrem com outras penicilinas ou cefalosporinas.

Eventos hepáticos foram relatados predominantemente em pacientes homens e idosos e podem estar associados a tratamento prolongado. Esses eventos foram muito raramente relatados em crianças.

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

MODELO DE BULA

CLAVULIN BD
COMPRIMIDOS 875MG

Distúrbios na pele e tecidos subcutâneos

Incomum: *rash* cutâneo, prurido, urticária.

Raro: eritema multiforme.

Muito raro: síndrome de Stevens-Johnsons, necrose epidérmica tóxica, dermatite bolhosa e exfoliativa, exantema pustuloso generalizado agudo.

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

Distúrbios renais e do trato urinário

Muito raro: nefrite intersticial e cristalúria (veja Superdose).

Posologia:

Um comprimido de **CLAVULIN BD** 875 mg, 2 vezes ao dia.

Insuficiência renal

Para pacientes com TFG > 30 ml/min, nenhum ajuste na dosagem é necessário. Para pacientes com TFG < 30 ml/min, **CLAVULIN BD** não é recomendado.

Insuficiência hepática

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

Método de administração

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

Para minimizar uma potencial intolerância gastrointestinal, administre no início da refeição. A absorção de **CLAVULIN BD** é otimizada quando administrado no início da refeição. A duração do tratamento deve ser apropriada para a indicação e não deve exceder 14 dias sem revisão. O tratamento pode ser iniciado por via parenteral e continuado com uma preparação oral.

Superdosagem:

É pouco provável que, em caso de superdosagem com **CLAVULIN BD**, ocorram problemas. Se ocorrerem, sintomas gastrointestinais e distúrbios no balanço hidroeletrólítico podem ser evidentes. Eles podem ser tratados sintomaticamente, 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.

MODELO DE BULA

CLAVULIN BD
COMPRIMIDOS 875MG

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 em **CLAVULIN BD** antecipa este mecanismo de defesa, bloqueando as enzimas β -lactamases, permitindo desta forma, a neutralização dos microrganismos sensíveis ao rápido efeito bactericida da amoxicilina em concentrações prontamente atingidas no corpo.

O clavulanato isoladamente possui baixa atividade antibacteriana; entretanto, em associação com a amoxicilina, como em **CLAVULIN BD**, ele produz um agente antibiótico de amplo espectro e 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** é otimizada no início da refeição. Tanto o clavulanato quanto a amoxicilina têm baixos níveis de ligação sérica; cerca de 70% permanecem livres no soro.

Duplicando-se a dose de **CLAVULIN BD**, aproximadamente duplicam-se os níveis séricos alcançados.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Fabricado por: GlaxoSmithKline México, S.A de C.V.

Miguel Ángel de Quevedo No. 307, Col. Romero de Terreros, C.P. 04310, México - D.F.

Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

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

Indústria Brasileira

M. S. 1.0107.0076

Farm. Resp.: Milton de Oliveira

CRF-RJ nº 5522

BL_clavuBD_com_GDS17_IPI05_v4.doc