

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.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Yersinia enterocolitica*.

**Outras:** *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia sp.* (inclusive *C. psittaci*), *Coxiella burnetii*, *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 de **Clavulin® ES**.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

# 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 susceptíveis.

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

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

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

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

Em pacientes com insuficiência renal, a posologia de **Clavulin® ES** deve ser ajustada de acordo com o grau de insuficiência (ver Posologia e Modo de Usar – Posologia para insuficiência renal).

**Clavulin® ES** não é recomendado para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min. Ver Posologia e Modo de Usar.

Em pacientes com débito urinário reduzido, cristalúria foi observada muito raramente, predominantemente com terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de amoxicilina, é aconselhável manter adequadas ingestão de líquidos e débito urinário, a fim de reduzir a possibilidade de cristalúria associada ao uso de 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 em doses até dez vezes da dose humana) com **Clavulin® ES** 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 (pPROM), relatou-se que o uso profilático de **Clavulin® ES** pode estar associado ao aumento do risco de enterocolite necrotizante no neonato. 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

**Clavulin® ES** pode ser administrado durante o período de 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 o bebê sendo amamentado.

Categoria B de risco na gravidez.

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

#### 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 de amoxicilina. O uso concomitante com **Clavulin® ES** pode resultar em aumento e prolongamento dos níveis sanguíneos da amoxicilina, mas não do ácido clavulânico.

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

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

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

Em pacientes que receberam micofenolato de mofetila, foi relatada uma redução na concentração do metabólito ativo ácido micofenólico (MPA) de cerca de 50% após o início do uso de **Clavulin® ES**. A mudança no nível pré-dose pode não representar com precisão alterações na exposição global ao MPA.

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® ES Pó para Suspensão Oral



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).

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.

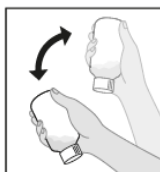
O tratamento não deve exceder 14 dias sem revisão médica.

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

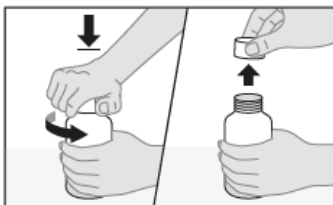
O volume de água necessário para realizar a reconstituição e atingir a marca indicada no rótulo está detalhado abaixo:

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

#### Instruções para reconstituição



1) Agite o frasco para soltar o pó.



2) Remova a tampa do frasco



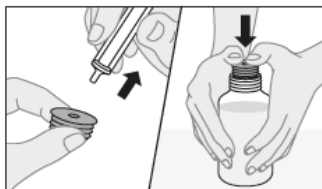
3) Remova o selo de papel alumínio.

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.

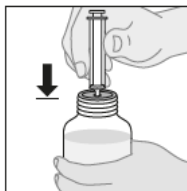
5. Guarde na geladeira e agite sempre antes de usar. Depois de reconstituída, a suspensão deve ser usada em 10 dias.

### Instruções para o uso da seringa

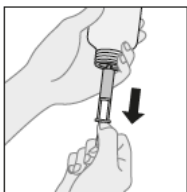
1) Agite muito bem a suspensão do frasco antes de cada dose.



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).



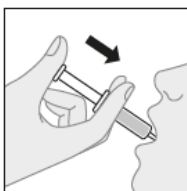
3) Encaixe a seringa no adaptador, garantindo que a mesma esteja segura.



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.



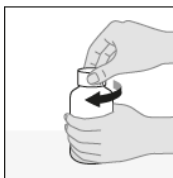
6) Para administrar a dose, coloque cuidadosamente a ponta da seringa na boca e empurre lentamente o êmbolo da seringa (repita os passos 3, 4, 5 e 6 se mais de uma seringa for necessária para administrar a dose).



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® ES Pó para Suspensão Oral



8) Recoloque a tampa do frasco.

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

**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

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 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\*
- vaginite.

### Reações incomuns (>1/1000 e <1/100)

- vertigem e cefaleia;
- indigestão;
- aumento moderado de AST e/ou ALT em pacientes sob tratamento com antibióticos beta-lactâmicos; 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 (incluindo 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;

# Modelo de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

## Clavulin® ES Pó para Suspensão Oral



- hiperatividade reversível, meningite asséptica, convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com disfunção renal ou nos que recebem altas doses);
- síndrome de Kounis (ver Advertências e Precauções);
- colite associada a antibióticos (incluindo colite pseudomembranosa e hemorrágica, síndrome de enterocolite induzida por medicamentos (ver Advertências e Precauções);
- língua pilosa negra;
- hepatite e icterícia colestática\*\* (esses eventos foram notados com outros penicilínicos e cefalosporínicos);
- 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;
- síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite esfoliativa bolhosa, exantema pustuloso generalizado agudo (AGEP), reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), exantema intertriginoso e flexural simétrico relacionado ao medicamento (SDRIFE) (síndrome de baboon) e doença de IgA linear (se ocorrer qualquer reação dermatológica de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado);
- nefrite intersticial e cristalúria (ver Superdose);

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

\*a náusea é comumente associada a altas dosagens orais; se forem evidentes, reações gastrointestinais podem ser reduzidas administrando-se **Clavulin® ES** no início de uma refeição.

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

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

### 10. SUPERDOSE

#### Sinais e Sintomas

Sintomas gastrointestinais e distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico podem ser evidenciados.

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

#### Tratamento

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

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

#### Abuso e dependência

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

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

### III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0076

Farm. Resp.: Ana Carolina Carotta Anacleto

CRF-RJ Nº: 11580

Fabricado por: 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**

L2063\_clavulin es\_po\_sus\_oral\_GDS29\_IPI14





### 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>VPS</p> <p>6. Interações medicamentosas</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p>VP</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>VPS</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>VP</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>VPS</p> <p>8. Posologia e Modo de Usar</p> <p>VP</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>VPS</p> <p>9. Reações adversas</p> <p>VP</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 tp al plas polf 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
11/05/2023	0478835/23-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/05/2023	0478835/23-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/05/2023	<p><u>VP</u></p> <p>3. Quando não devo usar este medicamento?</p> <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>	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 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 tp al plas polf x 50ml + 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
30/11/2023	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/11/2022	4945818/22-3	11725 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de novo DIFA sem CADIFA	17/04/2023	<p><u>VP</u></p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p><u>VPS</u></p> <p>4. Contraindicações</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>6. Interações medicamentosas</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p>9. Reações adversas</p> <p>10.superdose</p>	VP e VPS	(120 + 8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 50 ml + ser dos (120 + 8,58) mg/ml po sus or ct fr vd trans tp al plas polf x 100 ml + ser dos
			30/11/2023	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2023	<p><u>VP</u></p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</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>	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 x 140ml + ser dos (50+12,5) mg/ml 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 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 14 875mg + 125mg com rev ct bl al plas trans + env x 20