

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### CLAVAM DUO 875/125

### COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

#### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Amoxicilina (como Amoxicilina Trihidrato) 875 mg

Ácido Clavulánico (como Clavulanato de Potasio) 125 mg

Excipientes: (Celulosa microcristalina, Crospovidona, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol, Dióxido de Silicio, Estearato de Magnesio Vegetal, Dióxido de Titanio) c.s

#### CLASIFICACIÓN

Antibiótico sistémico asociado.

#### FARMACOLOGÍA

Amoxicilina + Ácido Clavulánico contiene como principios activos la Amoxicilina, químicamente la D-(-)-alfa amino p-hidroxibencil penicilina, y el clavulanato de potasio, sal potásica del Ácido Clavulánico.

La Amoxicilina es un antibiótico semi-sintético de amplio espectro de acción antibacteriana contra muchos microorganismos gram-positivos y gram-negativos. La Amoxicilina es, sin embargo, susceptible a la degradación por beta-lactamasas y, por lo tanto, el espectro de acción de la Amoxicilina sola no incluye a los microorganismos que producen estas enzimas.

El ácido clavulánico es un beta-lactámico, estructuralmente relacionado con las penicilinas, que posee la capacidad de inactivar una gran variedad de enzimas beta-lactamasas, comúnmente encontradas en microorganismos resistentes a las penicilinas y las cefalosporinas. En particular, tiene buena actividad contra el plásmido mediador de las beta-lactamasas, clínicamente importante y frecuentemente responsable por la transferencia de resistencia a la droga. Es, en general, menos eficaz contra beta-lactamasas del tipo 1, mediadas por cromosomas.

La presencia del ácido clavulánico en la formulación protege a la Amoxicilina de la degradación por las enzimas beta-lactamasas, y extiende de forma efectiva el espectro antibacteriano de la Amoxicilina a través de la inclusión de muchas bacterias normalmente resistentes a la Amoxicilina y a otras penicilinas y cefalosporinas. De esta forma, Amoxicilina + Ácido Clavulánico posee las propiedades características de antibiótico de amplio espectro e inhibidor de beta-lactamasa. Amoxicilina + Ácido Clavulánico es bactericida para una amplia variedad de microorganismos, que incluye:

**Gram Positivos Aerobios:** *Enterococcus faecalis\**, *Enterococcus faecium\**, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus aureus\**, *Streptococcus*

coagulasa negativos (que incluye *Staphylococcus epidermidis*) especies de *Corynebacterium*, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*. Anaerobios: especies de *Clostridium*, especies de *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*.

**Gram-negativos** Aerobios: *Haemophilus influenzae\**, *Moraxella catarrhalis\**, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, especies de *Salmonellae*, especies de *Shigellae*, *Bordetella pertussis*, especies de *Brucella*, *Neisseria gonorrhoeae\**, *Neisseria meningitidis\**, *Vibrio cholerae* y *Pausteurella multocida*. Anaerobios: Especies de *Bacteroides\** que incluye al *B. fragilis*.

\*Algunas cepas de estas especies de bacterias producen beta-lactamasas, tornándolas resistentes a la Amoxicilina sola.

## FARMACOCINÉTICA

**Absorción:** Los dos componentes de Amoxicilina y Ácido Clavulánico, se descomponen enteramente en solución acuosa con pH fisiológico. Ambos componentes son rápidamente y bien absorbidos por la vía de administración oral. La absorción de Amoxicilina + Ácido Clavulánico se optimiza cuando se administra al inicio de la comida.

Los estudios farmacocinéticos se realizaron en niños, incluido un estudio que comparó Amoxicilina + Ácido Clavulánico 3 veces al día y 2 veces al día. Todos estos datos indican que la farmacocinética de eliminación observada en adultos también se aplica a niños con la función renal madura. Los valores promedio del ABC para Amoxicilina en adultos son esencialmente los mismos después de la administración del comprimido de 875 mg dos veces al día o de la administración del comprimido de 500 mg tres veces al día. No se observa ninguna diferencia entre los esquemas posológicos de 875 mg (2 veces al día) y 500 mg (3 veces al día) cuando se comparan T<sub>1/2</sub> o C<sub>máx</sub> de Amoxicilina después de la normalización para las diferentes dosis administradas. De forma similar, no se observa diferencia alguna para los valores de T<sub>1/2</sub>, C<sub>máx</sub> o ABC del Ácido Clavulánico después de la normalización apropiada de la dosis. La hora de administración de Amoxicilina + Ácido Clavulánico con relación al inicio de las comidas no tiene ningún efecto marcado sobre la farmacocinética de la Amoxicilina en adultos. En un estudio del comprimido de 875 mg, la hora de administración con relación a la ingesta durante el inicio de las comidas tuvo un efecto marcado sobre la farmacocinética del Ácido Clavulánico. Para el ABC y la C<sub>máx</sub> de Ácido Clavulánico, los valores promedio más altos y las variabilidades menores se alcanzaron administrando Amoxicilina + Ácido Clavulánico al inicio de la comida, en comparación con el estado de ayuno o -con el período de 30 o 150 minutos después del inicio de la comida. Los valores promedio de C<sub>máx</sub>, T<sub>máx</sub>, T<sub>1/2</sub> y ABC para Amoxicilina y Ácido Clavulánico se presentan en la siguiente tabla, para una dosis de 875/125 mg de Amoxicilina y Ácido Clavulánico administrada al inicio de la comida.

Parámetros farmacocinéticos promedio					
Administración del fármaco	Dosis (mg)	C <sub>máx</sub> (mg)	T <sub>máx</sub> * (h)	ABC (mg/h/L)	T <sub>1/2</sub> (h)
Amoxicilina	875 mg	12.4	1.5	29.9	1.36
Ácido Clavulánico	125 mg	3.3	1.3	6.88	0.92

\*Valores medios

Las concentraciones séricas de Amoxicilina alcanzadas con Amoxicilina + Ácido Clavulánico son similares a aquéllas producidas por la administración oral de dosis equivalentes de Amoxicilina sola.

**Distribución:** Tras la administración intravenosa se pueden detectar concentraciones terapéuticas de Amoxicilina y Ácido Clavulánico en los tejidos y fluido intersticial. Se han encontrado concentraciones terapéuticas de las dos drogas en vesícula biliar, tejido abdominal, piel, grasa y tejidos musculares. Se considera que los fluidos sinovial y peritoneal, bilis y pus presentan niveles terapéuticos. Ni la Amoxicilina ni el Ácido Clavulánico poseen una unión alta a las proteínas. Los estudios demuestran que alrededor de un 25% de Ácido Clavulánico y un 18% de Amoxicilina, del título total de droga en plasma se unen a proteínas. De acuerdo con estudios realizados en animales no hay evidencias que sugieran que cualquiera de los dos componentes se acumule en algún órgano. La Amoxicilina, como la mayoría de las penicilinas, puede detectarse en la leche materna. También pueden detectarse trazas de clavulanato en leche materna. No hay datos disponibles sobre el pasaje del Ácido Clavulánico a la leche materna. Los estudios de reproducción en animales han demostrado que la Amoxicilina y el Ácido Clavulánico atraviesan la barrera placentaria. Sin embargo, no se ha detectado ninguna evidencia de compromiso sobre la fertilidad o daño al feto.

**Eliminación:** Tal como ocurre con otras penicilinas, la principal vía de eliminación de la Amoxicilina es a través de los riñones, mientras que para el Ácido Clavulánico la eliminación se realiza por mecanismo no renal y renal. Aproximadamente un 60-70% de la Amoxicilina y un 40-65% del Ácido Clavulánico se excretan de forma inalterada por la orina durante las 6 primeras horas después de la administración de una dosis única de un comprimido. La Amoxicilina también se elimina parcialmente en la orina como ácido peniciloico inactivo en cantidades equivalentes a un 10-25% de la dosis inicial. En el hombre, el Ácido Clavulánico se metaboliza ampliamente a ácido 2,5-dihidro-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-1 H-pirrol-3-carboxílico y a 1-amino-4-hidroxi-butan-2-ona que se eliminan en orina y heces y como dióxido de carbono en aire expirado.

## INDICACIONES

Indicado en el tratamiento de infecciones bacterianas por cepas productoras de betalactamasas. del tracto respiratorio (incluyendo oído y nariz), del tracto urinario, de la piel y tejidos blandos, sepsis intraabdominal y osteomielitis, causados por organismos sensibles a la asociación determinado por antibiograma.

**Infecciones del tracto respiratorio superior {que incluyen oído, nariz y garganta):** en particular sinusitis, otitis media, amigdalitis recurrente. Estas infecciones son frecuentemente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae\**, *Moraxella catarrhalis\** y *Streptococcus pyogenes*.

**Infecciones del tracto respiratorio inferior:** en particular exacerbaciones agudas de bronquitis crónicas (especialmente si se consideran graves), bronconeumonía. Estas infecciones son frecuentemente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae\** y *Moraxella catarrhalis\**.

**Infecciones del tracto urinario:** en particular cistitis (especialmente cuando sea recurrente o complicada - excluyendo prostatitis). Estas infecciones son frecuentemente causadas por *Enterobacteriaceae* \*<sup>1</sup> (principalmente *Escherichia coli*), *Staphylococcus saprophyticus*, especies de *Enterococcus*\*.

**Infecciones de la piel y tejidos blandos:** en particular celulitis, mordeduras de animales y abscesos dentales graves con celulitis diseminada. Estas infecciones son frecuentemente causadas por *Staphylococcus aureus*\*, *Streptococcus pyogenes* y especies de *Bacteroides*\*.

\*Algunas cepas de estas especies de bacterias producen beta-lactamasa, que las torna resistentes a la Amoxicilina sola.

Las infecciones mixtas causadas por microorganismos susceptibles a Amoxicilina junto con microorganismos productores de beta-lactamasa susceptibles a Amoxicilina + Ácido Clavulánico se pueden tratar con este producto. Estas infecciones no necesitan de la adición de otro antibiótico resistente a beta-lactamasas.

### **POSOLÓGIA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Un comprimido de Amoxicilina + Ácido Clavulánico dos veces al día.

**Insuficiencia renal:** Para pacientes con TGF > 30 mL/min no es necesario ningún ajuste en la dosis. Para pacientes con TGF < 30 mL/min no se recomienda Amoxicilina + Ácido Clavulánico.

**Insuficiencia hepática:** Administrar con cuidado, monitorear la función hepática a intervalos regulares. Hasta el momento, las evidencias son insuficientes para servir de base para una recomendación posológica.

**Modo de administración:** Los comprimidos deben tragarse enteros, sin masticar. Si fuera necesario los mismos pueden partirse por la mitad y tragarse sin masticar. Para minimizar una potencial intolerancia gastrointestinal, administre los comprimidos al inicio de la comida. La absorción de Amoxicilina + Ácido Clavulánico se optimiza cuando se administra al inicio de la comida. La duración del tratamiento debe ser apropiada para la indicación y no debe exceder los 14 días sin revisión. Se puede iniciar el tratamiento por vía parenteral y continuarse con una preparación oral.

### **CONTRAINDICACIONES**

Amoxicilina + Ácido Clavulánico está contraindicada para pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula, la penicilina y en pacientes con antecedentes de ictericia/insuficiencia hepática asociadas con la Amoxicilina + Ácido Clavulánico o con la penicilina. Se debe prestar atención a la posible sensibilidad cruzada con otros antibióticos beta lactámicos, por ejemplo: cefalosporinas.

## ADVERTENCIAS

Antes de iniciar el tratamiento con Amoxicilina + Ácido Clavulánico se debe hacer una investigación cuidadosa con relación a las reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas o cefalosporinas o a otros alérgenos.

Se observaron alteraciones en los análisis de la función hepática en algunos pacientes que reciben Amoxicilina + Ácido Clavulánico. El significado clínico de estas alteraciones es incierto, pero la Amoxicilina + Ácido Clavulánico se debe usar con cuidado en pacientes con evidencia de disfunción hepática.

Raramente se relató ictericia colestásica, que puede ser grave pero generalmente reversible. Las señales y síntomas pueden no ser aparentes por varias semanas después de que el tratamiento se haya discontinuado.

No se recomienda Amoxicilina + Ácido Clavulánico en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Se relataron reacciones de hipersensibilidad (anafilactoides) graves y ocasionalmente fatales en pacientes que recibían tratamiento con penicilinas. Es más probable que estas reacciones ocurran en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a penicilina.

Se asoció el rash eritematoso a la fiebre glandular en pacientes que recibían Amoxicilina.

El uso prolongado puede ocasionalmente ocasionar el crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles.

## PRECAUCIONES

### EMBARAZO Y LACTANCIA

**Uso durante el embarazo:** Los estudios de reproducción en animales (ratones y ratas), con Amoxicilina + Ácido Clavulánico administrado por vía oral y parenteralmente no demostraron ningún efecto teratogénico. En un único estudio en mujeres con parto prematuro, rotura prematura de la bolsa amniótica, se relató que el uso profiláctico de Amoxicilina + Ácido Clavulánico puede estar asociado a un mayor riesgo de que el recién nacido presente enterocolitis necrotizante. Tal como sucede con todos los medicamentos, el uso de Amoxicilina + Ácido Clavulánico se debe evitar durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre, a menos que el médico lo considere esencial.

**Uso durante la lactancia:** Amoxicilina + Ácido Clavulánico se puede administrar durante el período de lactancia. No se conocen efectos nocivos para el bebé lactante, con excepción del riesgo de sensibilización asociado con la excreción de pequeñas cantidades en la leche materna.

### EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE DIRIGIR VEHÍCULOS Y/U OPERAR MÁQUINAS

No se observaron efectos adversos sobre la capacidad de conducir vehículos y/u operar máquinas.

## INTERACCIONES

No se recomienda el uso concomitante de probenecida. La misma disminuye la secreción tubular renal de la Amoxicilina. El uso concomitante con Amoxicilina + Ácido Clavulánico puede resultar en un aumento del nivel de Amoxicilina en sangre, pero no del Ácido Clavulánico.

Raramente, se relató en pacientes que reciben Amoxicilina + Ácido Clavulánico el prolongamiento del tiempo de sangría y del tiempo de protrombina. Amoxicilina + Ácido Clavulánico se debe usar con cuidado en pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes.

De la misma forma que con otros antibióticos de amplio espectro, la Amoxicilina + Ácido Clavulánico puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales y se debe advertir a las pacientes en cuanto a este hecho.

El uso concomitante de alopurinol durante el tratamiento con Amoxicilina puede aumentar la ocurrencia de reacciones alérgicas de la piel. No hay datos sobre el uso concomitante de Amoxicilina + Ácido Clavulánico con alopurinol.

## REACCIONES ADVERSAS

Los efectos colaterales no son comunes y principalmente son de naturaleza leve y transitoria.

**Reacciones gastrointestinales:** Se relató la aparición de diarreas, indigestión, náuseas, vómitos, y candidiasis mucocutánea. Raramente se relató colitis asociada con el uso de antibióticos (que incluye colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica). Las náuseas, aunque raras, se asocian más frecuentemente con altas dosis orales. Los efectos gastrointestinales ocurren con el tratamiento oral y pueden reducirse mediante la ingestión de Amoxicilina + Ácido Clavulánico al inicio de las comidas.

**Efectos genitourinarios:** Puede ocurrir prurito vaginal, ulceración y secreción.

**Efectos hepáticos:** Se han relatado ocasionalmente aumentos moderados y asintomáticos de AST y/o ALT fosfatasas. Raramente se ha relatado hepatitis e ictericia colestásica. Estas reacciones hepáticas se relataron con más frecuencia con Amoxicilina + Ácido Clavulánico que con otras penicilinas. Después de la administración de Amoxicilina + Ácido Clavulánico se relataron reacciones hepáticas con más frecuencia en hombres y ancianos, particularmente en aquellos mayores de 65 años. El riesgo aumenta cuando la duración del tratamiento es superior a 14 días. Estas reacciones raramente se relataron en niños. Los signos y síntomas usualmente ocurren durante o poco después del tratamiento pero en algunos casos no se producen hasta varias semanas después de finalizado el mismo. Las reacciones hepáticas son usualmente reversibles pero pueden ser graves y, muy raramente, se han comunicado muertes. Estos casi siempre ocurren en pacientes con graves enfermedades subyacentes o que toman otra medicación concomitantemente que pueda potenciar la aparición de efectos hepáticos.

**Reacciones de hipersensibilidad:** Algunas veces ocurre rash cutáneo (eritematoso y urticaria). Raramente se relataron eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa bullosa, síndrome semejante a la enfermedad del suero y vasculitis de hipersensibilidad. El tratamiento debe suspenderse si aparece alguno de estos disturbios. En común con otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos se relató angioedema y anafilaxia. También puede raramente ocurrir nefritis intersticial.

**Efectos hematológicos:** Como con otros  $\beta$ -lactámicos, raramente se han comunicado leucopenia transitoria, trombocitopenia y anemia hemolítica. También se ha comunicado raramente un aumento del tiempo de sangría y del tiempo de protrombina.

**Efectos sobre el SNC:** Raramente se han observado efectos sobre el SNC. Estos incluyen hiperactividad reversible, vértigo, cefalea y convulsiones. Las convulsiones pueden ocurrir en pacientes con la función renal comprometida o en aquellos tratados con altas dosis.

**Otros:** Raramente se ha descrito en niños decoloración superficial de los dientes. Como la misma se puede eliminar con el cepillado, una buena higiene bucal puede ayudar a prevenirla.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Es poco probable que en casos de sobredosis con Amoxicilina + Ácido Clavulánico ocurran problemas. Si ocurrieran, podrán evidenciarse síntomas gastrointestinales y disturbios en el balance hidroelectrolítico. Estos pueden tratarse sintomáticamente prestando atención al balance de agua/electrolitos. La Amoxicilina + Ácido Clavulánico se puede retirar de la circulación por hemodiálisis.

#### **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Mantenga a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C), protegido de la humedad.  
Mantenga fuera del alcance de los niños.