



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

### Disposición

**Número:** DI-2018-891-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 11 de Octubre de 2018

**Referencia:** 1-0047-0000-3692-18-7

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-3692-18-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

#### CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BIOCLAVID / AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) – ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA), BIOCLAVID DUO / AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) – ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA), BIOCLAVID 457 mg / AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) – ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA), BIOCLAVID 125/31,25 mg / AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) – ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA), BIOCLAVID 250/62,5 mg / AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) – ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) 500 mg – ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA) 125 mg, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) 875 mg – ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA) 125 mg, POLVO PARA SUSPENSION / AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) 400 mg – ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA) 57 mg, POLVO PARA SUSPENSION ORAL / AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) 125 mg – ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA) 31,25 mg, POLVO PARA SUSPENSION ORAL / AMOXICILINA (COMO TRHIDRATO) 250 mg – ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA) 62,5 mg; aprobada por Certificado N° 47.774.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BIOCLAVID / AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) – ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA), BIOCLAVID DUO / AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) – ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA), BIOCLAVID 457 mg / AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) – ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA), BIOCLAVID 125/31,25 mg / AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) – ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA), BIOCLAVID 250/62,5 mg / AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) – ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) 500 mg – ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA) 125 mg, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) 875 mg – ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA) 125 mg, POLVO PARA SUSPENSION / AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) 400 mg – ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA) 57 mg, POLVO PARA SUSPENSION ORAL / AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) 125 mg – ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA) 31,25 mg, POLVO PARA SUSPENSION ORAL / AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) 250 mg – ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA) 62,5 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-33667484-APN-DERM#ANMAT (COMPRIMIDOS RECUBIERTOS); IF-2018-33666983-APN-DERM#ANMAT (POLVO PARA SUSPENSION ORAL); IF-2018-33666770-APN-DERM#ANMAT (POLVO PARA SUSPENSION) e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-33667892-APN-DERM#ANMAT (COMPRIMIDOS RECUBIERTOS); IF-2018-33667778-APN-DERM#ANMAT (POLVO PARA SUSPENSION ORAL); IF-2018-33667651-APN-DERM#ANMAT (POLVO PARA SUSPENSION).

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.774, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-3692-18-7

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2018.10.11 09:38:21 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica  
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

**PROYECTO DE PROSPECTO****Bioclavid® - Bioclavid® Dúo  
Amoxicilina / Ácido Clavulánico  
500/125 mg – 875/125 mg  
Comprimidos recubiertos**

Industria Austríaca

Venta bajo receta archivada

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de Bioclavid contiene:

Amoxicilina (como trihidrato).....500,00 mg

Ácido clavulánico (como sal potásica)..... 125,00 mg

Excipientes: Estearato de magnesio 12 mg; talco 19 mg; povidona 30 mg; celulosa 66 mg; croscarmelosa sódica 100 mg; (recubrimiento: hipromelosa 5,3 mg; dióxido de titanio 9,7 mg; trietilcitrate 1,1 mg; etilcelulosa dispersión [NF] 5,3 mg; talco 8,60 mg).

Cada comprimido recubierto de Bioclavid Dúo contiene:

Amoxicilina (como trihidrato)..... 875,00 mg

Ácido clavulánico (como sal potásica)..... 125,00 mg

Excipientes: Dióxido de silicio 4,0 mg; estearato de magnesio 12,0 mg; talco 19,0 mg; povidona 30,0 mg; croscarmelosa sódica 60,0 mg; celulosa microcristalina 171,0 mg; (recubrimiento: trietilcitrate 2,0 mg; etilcelulosa 7,89 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 9,0 mg; talco 14,0 mg; dióxido de titanio 16,0 mg; laurilsulfato de sodio 0,38 mg; alcohol cetílico 0,73 mg).

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Penicilina de espectro ampliado en combinación con un inhibidor de la betalactamasa.

Código ATC: J01CR02.**INDICACIONES**

Bioclavid/Bioclavid Dúo está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños:

- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada),
- Otitis media aguda,
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica (adecuadamente diagnosticada),
- Neumonía adquirida en la comunidad,
- Cistitis,
- Pielonefritis,
- Infecciones de la piel y tejidos blandos, en particular celulitis, mordeduras de animales, abscesos dentales severos con celulitis diseminada,
- Infecciones de huesos y articulaciones, en particular osteomielitis.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso apropiado de agentes antibacterianos.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****Propiedades farmacodinámicas**Grupo farmacoterapéutico: combinaciones de penicilinas, incluidos los inhibidores de beta-lactamasas

#### Modo de acción

Amoxicilina es una penicilina semisintética (antibiótico beta-lactámico) que inhibe una o más enzimas (a menudo conocidas como proteínas de unión a las penicilinas, PBPs) en la ruta biosintética del peptidoglicano bacteriano, que es un componente estructural integral de la pared celular bacteriana. La inhibición de la síntesis del peptidoglicano produce un debilitamiento de la pared celular, que normalmente va seguido por la lisis celular y la muerte.

Amoxicilina es sensible a la degradación por las beta-lactamasas producidas por bacterias resistentes y por tanto el espectro de actividad de la amoxicilina sola no incluye microorganismos productores de estas enzimas.

Ácido clavulánico es un antibiótico beta-lactámico estructuralmente relacionado con las penicilinas. Inactiva algunas de las enzimas beta-lactamasas y previene la inactivación de amoxicilina. Ácido clavulánico por sí mismo no ejerce un efecto antibacteriano útil en la práctica clínica.

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica

El tiempo que las concentraciones séricas se mantienen por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) ( $t > CMI$ ) se considera el mayor determinante de la eficacia de amoxicilina.

#### Mecanismos de resistencia

Los dos mecanismos principales de resistencia de amoxicilina/ácido clavulánico son:

- Inactivación por las beta-lactamasas que no son inhibidas por ácido clavulánico, incluyendo las clases B, C y D.
- Alteración de las proteínas que se unen a la penicilina (PBPs) que reducen la afinidad del agente bacteriano por la diana.

La impermeabilidad de la bacteria o los mecanismos de bombas de eflujo pueden causar o contribuir a la resistencia bacteriana, especialmente en bacterias Gram-negativas.

#### Puntos de corte

Los puntos de corte de CMI para la amoxicilina/ácido clavulánico son del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Organismo	Puntos de corte ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	Susceptible $\leq$	Resistente $>$
Enterobacteriaceae	8 <sup>1,2</sup>	8 <sup>2</sup>
	32 <sup>1,2,3</sup>	32 <sup>1,2,3</sup>
<i>Staphylococcus spp</i>	Nota <sup>4,5</sup>	Nota <sup>4,5</sup>
<i>Enterococcus</i> <sup>6</sup>	4 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>7</sup>	Nota <sup>8</sup>	Nota <sup>8</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	Nota <sup>9,10,11</sup>	Nota <sup>9,10,11</sup>
<i>Streptococci grupo viridans</i>	Nota <sup>12</sup>	Nota <sup>12</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>13</sup>	2 <sup>2</sup>	2 <sup>2</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>14</sup>	1 <sup>2</sup>	1 <sup>2</sup>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Nota <sup>15</sup>	Nota <sup>15</sup>
Anaerobios gram-positivos excepto <i>Clostridium difficile</i>	4 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>
Anaerobios gram-negativos	4 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>
<i>Pasteurella multocida</i>	1 <sup>2</sup>	1 <sup>2</sup>



<i>Kingella kingae</i>	Nota <sup>16</sup>	Nota <sup>16</sup>
PK/PD (non-species related) breakpoints	2 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Las enterobacteriáceas de tipo salvaje se clasifican como susceptibles a aminopenicilinas. Algunos países prefieren categorizar aislamientos de tipo salvaje de *E. coli* y *P. mirabilis* como intermedios. Cuando este sea el caso, utilice el punto de corte MIC  $S \leq 0.5$  mg / l y el punto de corte de diámetro de zona correspondiente  $S \geq 50$  mm.

<sup>2</sup> Para fines de prueba de susceptibilidad, la concentración de ácido clavulánico se fija en 2 mg/l.

<sup>3</sup> Amoxicilina-ácido clavulánico (UTI no complicada solamente)

<sup>4</sup> La mayoría de los estafilococos son productores de penicilinas, que son resistentes a la bencilpenicilina, la fenoximetilpenicilina, la ampicilina, la amoxicilina, la piperacilina y la ticarcilina. Los aislados negativos para penicilinas y susceptibles a meticilina pueden ser reportados como susceptibles a estos agentes. Los aislamientos positivos para penicilinas y susceptibles a meticilina son susceptibles a combinaciones de inhibidores de beta-lactamasa e isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y flucloxacilina). Los aislados resistentes a la meticilina son, con pocas excepciones, resistentes a todos los agentes betalactámicos.

<sup>5</sup> *S. saprophyticus* susceptibles a ampicilina son negativos a mecA y susceptibles a ampicilina, amoxicilina y piperacilina (sin o con un inhibidor de beta-lactamasa).

<sup>6</sup> La susceptibilidad a ampicilina, amoxicilina y piperacilina con y sin inhibidor de la beta-lactamasa se puede deducir de la ampicilina.

<sup>7</sup> Los grupos de *Streptococcus* A, B, C y G no producen beta-lactamasa. La adición de un inhibidor de beta-lactamasa no agrega beneficio clínico.

<sup>8</sup> La susceptibilidad de los grupos de estreptococos A, B, C y G a las penicilinas se infiere de la susceptibilidad a la bencilpenicilina con la excepción de la fenoximetilpenicilina y las isoxazolilpenicilinas para el grupo B del estreptococo.

<sup>9</sup> Los puntos de corte para las penicilinas distintas de la bencilpenicilina se relacionan solo con aislados que no son de meningitis. Los aislados totalmente susceptibles a la bencilpenicilina (CMI  $\leq 0.06$  mg/l y/o susceptibles por la pantalla del disco de oxacilina, ver nota) pueden ser reportados como susceptibles a los agentes betalactámicos para los cuales se enumeran puntos críticos clínicos (incluidos aquellos con "Nota").

<sup>10</sup> Para aislamientos categorizados como intermedios a ampicilina evitar el tratamiento oral con ampicilina, amoxicilina o amoxicilina-ácido clavulánico

<sup>11</sup> Susceptibilidad inferida de la CIM de ampicilina..

<sup>12</sup> Para los aislados susceptibles a la bencilpenicilina, la susceptibilidad puede inferirse a partir de bencilpenicilina o ampicilina. Para los aislados resistentes a la bencilpenicilina, la susceptibilidad se infiere de la ampicilina.

<sup>13</sup> Puntos de corte basados en administración intravenosa


<sup>14</sup> La mayoría de *M. catarrhalis* produce beta-lactamasa, aunque la producción de beta-lactamasa es lenta y puede dar resultados débiles con pruebas in vitro. Se debe informar que los productores de betalactamasa son resistentes a penicilinas y aminopenicilinas sin inhibidores.

<sup>15</sup> Siempre prueba para beta-lactamasa. Si es positivo, informe resistencia a bencilpenicilina, ampicilina y amoxicilina. Las pruebas basadas en una cefalosporina cromogénica pueden usarse para detectar la beta-lactamasa. La susceptibilidad de los aislados de beta-lactamasa negativa a la ampicilina y la amoxicilina se puede deducir de la bencilpenicilina.

<sup>16</sup> La actividad intrínseca del ácido clavulánico en *K. kingae* es tal que el organismo es inhibido por  $\leq 2$  mg/l de ácido clavulánico. Por lo tanto, no se pueden dar puntos de corte MIC para la amoxicilina-ácido clavulánico.

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies y es aconsejable consultar la información regional sobre resistencias, especialmente cuando se van a tratar infecciones graves. Se debe buscar consejo médico cuando la prevalencia local de la resistencia es tal que la utilidad del agente es cuestionable en algunos tipos de infecciones.

<p><b>Especies frecuentemente sensibles</b></p> <p><u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u>  <i>Enterococcus faecalis</i>  <i>Gardnerella vaginalis</i>  <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina)<sup>f</sup>  <i>Streptococcus agalactiae</i>  <i>Streptococcus pneumoniae</i><sup>1</sup>  <i>Streptococcus pyogenes</i> y otros estreptococos beta-hemolíticos                      Grupo <i>Streptococcus viridans</i></p> <p><u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u>  <i>Capnocytophaga spp.</i>  <i>Eikenella corrodens</i>  <i>Haemophilus influenzae</i><sup>2</sup>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Microorganismos anaerobios</u>  <i>Bacteroides fragilis</i>  <i>Fusobacterium nucleatum</i>  <i>Prevotella spp.</i></p>
<p><b>Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema</b></p> <p><u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u>  <i>Enterococcus faecium</i><sup>5</sup></p> <p><u>Microorganismos aerobios Gram negativos</u>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Klebsiella oxytoca</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Proteus mirabilis</i>  <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><b>Microorganismos intrínsecamente resistentes</b></p> <p><u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u>  <i>Acinetobacter sp.</i>  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Enterobacter sp.</i>  <i>Legionella pneumophila</i>  <i>Morganella morganii</i>  <i>Providencia spp.</i>  <i>Pseudomonas sp.</i>  <i>Serratia sp.</i>  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Otros microorganismos</u>  <i>Chlamydophila pneumoniae</i>  <i>Chlamydophila psittaci</i>  <i>Coxiella burnetti</i>  <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>



Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Punta Mauricio  
 Gr. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 15101  
 Apoderado

§ Sensibilidad intermedia natural en ausencia de mecanismo de resistencia adquirido.  
£ Todos los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico  
1 *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina no deben ser tratados con esta presentación de amoxicilina/ácido clavulánico (ver posología, advertencias y precauciones).  
2 Se han reportado cepas con sensibilidad disminuida en algunos países de la UE con una frecuencia mayor del 10%.

### Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

Amoxicilina y ácido clavulánico se disocian completamente en solución acuosa a pH fisiológico. Ambos componentes se absorben bien y rápidamente tras la administración por vía oral. Tras la administración oral, la amoxicilina y el ácido clavulánico alcanzan una biodisponibilidad aproximada del 70%. Los perfiles plasmáticos de ambos componentes son similares y el tiempo para alcanzar la concentración máxima ( $T_{máx}$ ) en cada caso es de aproximadamente 1 hora.

Las concentraciones séricas de amoxicilina y ácido clavulánico alcanzadas con Bioclavid/Bioclavid Dúo son similares a las producidas tras la administración por vía oral de dosis equivalentes de amoxicilina o ácido clavulánico por separado.

#### Distribución

En torno al 25% del ácido clavulánico plasmático total y un 18% de amoxicilina plasmática total se une a proteínas. El volumen de distribución aparente está en torno a 0,3-0,4 l/kg para la amoxicilina y en torno a 0,2 l/kg para ácido clavulánico.

Tras la administración intravenosa se han detectado amoxicilina y ácido clavulánico en vesícula biliar, tejido abdominal, piel, grasa, tejidos musculares, fluidos sinovial y peritoneal, bilis y pus. Amoxicilina no se distribuye adecuadamente al líquido cefalorraquídeo.

Los estudios animales no muestran evidencia de retención tisular significativa para ninguno de los componentes del material derivado del fármaco. Amoxicilina, como la mayoría de penicilinas, se detecta en la leche materna. También se detectan trazas de ácido clavulánico en la leche materna.

Tanto amoxicilina como el ácido clavulánico atraviesan la barrera placentaria.

#### Biotransformación

Amoxicilina se excreta parcialmente en orina en la forma inactiva de ácido peniciloico en cantidades equivalentes a un 10 - 25% de la dosis inicial. En el hombre, el ácido clavulánico se metaboliza ampliamente, y se eliminan por la orina y heces y en forma de dióxido de carbono en el aire expirado.

#### Eliminación

La vía principal de eliminación de amoxicilina es la vía renal, mientras que ácido clavulánico se elimina por mecanismos tanto renales como no renales.

Bioclavid/Bioclavid Dúo tienen una vida media de eliminación de aproximadamente una hora y una media de aclaramiento total de unos 25 l/h en sujetos sanos. Aproximadamente el 60 - 70% de la amoxicilina y de un 40 a 65% del ácido clavulánico se excretan inalterados por la orina durante las primeras seis horas tras la administración de amoxicilina/ácido clavulánico 250 mg/125 mg o 500 mg/125 mg comprimidos. Varios estudios han demostrado que la eliminación urinaria es del 50-85% para amoxicilina y entre un 27-60% para el ácido clavulánico tras un periodo de 24 horas. En el caso del ácido clavulánico, la mayor parte del fármaco se excreta en las 2 primeras horas tras la administración.



El uso concomitante de probenecid retrasa la eliminación de amoxicilina pero no retrasa la eliminación vía renal de ácido clavulánico.

### **Poblaciones especiales**

#### *Edad*

La vida media de eliminación de amoxicilina es similar en niños de 3 meses a 2 años, y en los niños de más edad y adultos. Para niños muy pequeños (incluyendo recién nacidos prematuros) en la primera semana de vida el intervalo de administración no debe exceder la administración de dos veces al día debido a la inmadurez de la vía de eliminación renal. Dado que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan alteraciones de la función renal, se debe tener precaución al seleccionar la dosis, pudiendo ser útil monitorizar la función renal.

#### *Género*

Tras la administración oral de Bioclavid/Bioclavid Dúo a voluntarios sanos, hombres o mujeres, el sexo no tiene un impacto significativo en la farmacocinética de la amoxicilina o el ácido clavulánico.

#### *Insuficiencia renal*

El aclaramiento sérico total de Bioclavid/Bioclavid Dúo disminuye proporcionalmente cuando disminuye la función renal. La reducción en el aclaramiento del fármaco es más pronunciada para la amoxicilina que para el ácido clavulánico, ya que se excreta una mayor cantidad de amoxicilina por vía renal. La dosis en casos de insuficiencia renal debe por tanto prevenir la acumulación indebida de amoxicilina mientras que se mantienen unos niveles adecuados de ácido clavulánico.

#### *Insuficiencia hepática*

Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser dosificados con precaución y se debe monitorizar la función hepática a intervalos regulares.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en perros con Bioclavid/Bioclavid Dúo demuestran irritación gástrica y vómitos y lengua "decolorada".

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con amoxicilina/ácido clavulánico o sus componentes.

### **POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

#### Posología

Las dosis se expresan en contenido de amoxicilina/ácido clavulánico excepto cuando se exprese para cada uno de los componentes por separado.

La dosis de amoxicilina/ácido clavulánico que se elige para tratar a un paciente en concreto debe tener en cuenta:

- los patógenos esperados y la posible sensibilidad a agentes antibacterianos.
- la gravedad y el sitio de la infección.
- la edad, peso y función renal del paciente como se muestra más abajo.

Debe tenerse en cuenta el uso de presentaciones alternativas de amoxicilina/ácido clavulánico (por ejemplo, aquellas que proporcionan dosis más altas de amoxicilina y/o diferentes proporciones de amoxicilina y ácido clavulánico).

**Bioclavid (500 mg/125 mg)**

Para adultos y niños  $\geq 40$  kg, esta formulación de amoxicilina/ácido clavulánico proporciona una dosis diaria total de 1500 mg de amoxicilina/375 mg de ácido clavulánico, cuando se administra como se recomienda a continuación.

Para niños  $< 40$  kg, esta formulación de amoxicilina/ácido clavulánico proporciona una dosis diaria total de 2400 mg de amoxicilina/600 mg de ácido clavulánico, cuando se administra como se recomienda a continuación.

Si se considera que es necesaria una mayor dosis diaria de amoxicilina, se recomienda elegir otra formulación de amoxicilina/ácido clavulánico para evitar la administración innecesaria de dosis altas de ácido clavulánico.

La duración del tratamiento debe ser determinada en función de la respuesta del paciente. Algunas infecciones (por ejemplo, la osteomielitis) pueden requerir periodos de tratamiento más largos. La duración del tratamiento no debería sobrepasar 14 días sin efectuar una revisión

**Adultos y niños  $\geq 40$  kg**

Un comprimido de 500 mg/125 mg administrado tres veces al día.

**Niños  $< 40$  kg**

20 mg/5 mg/kg/día a 60 mg/15 mg/kg/día dividido en tres veces al día.

Los niños pueden ser tratados con comprimidos o suspensión de amoxicilina/ácido clavulánico. Aquellos niños que pesen menos de 25 kg no deberían ser tratados con Bioclavid comprimidos recubiertos.

La siguiente tabla presenta la dosis recibida (mg/kg de peso corporal) en niños que pesan entre 25 y 40 kg, luego de la administración de un solo comprimido de 500/125 mg.

Peso (kg)	40	35	30	25	Dosis única recomendada (mg/kg peso corporal)
Amoxicilina (mg/kg peso corporal) por cada dosis única (1 comprimido recubierto)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67 - 20
Ácido clavulánico (mg/kg peso corporal) por cada dosis única (1 comprimido recubierto)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67 - 5

Los niños de 6 años o menos deben ser tratados preferentemente con amoxicilina/ácido clavulánico suspensión.

No hay datos clínicos disponibles de las formulaciones de Amoxicilina/Ácido clavulánico 4:1 de más de 40 mg/10 mg/kg al día, en niños menores de 2 años.

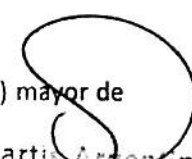
**Poblaciones especiales**
***Pacientes de edad avanzada***

No se considera necesario un ajuste de dosis.

***Insuficiencia renal***

Los ajustes de dosis se basan en la cantidad máxima recomendada de amoxicilina.

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) mayor de 30 ml/min.



Novartis Argentina S.A.  
 Fann. P. de la Maricó  
 Gto. de Amancio Pinillos  
 Coordinador Técnico - M.N. 15101  
 Apoderado


**Adultos y niños  $\geq$  40 kg**

CrCl: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg dos veces al día
CrCl <10 ml /min	500 mg/125 mg una vez al día
Hemodiálisis	500 mg/125 mg cada 24 horas, más 500 mg/125 mg durante la diálisis, que se repetirá al final de la diálisis (ya que descienden las concentraciones séricas de amoxicilina y ácido clavulánico)

**Niños <40 kg**

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg dos veces al día (máximo 500 mg/125 mg dos veces al día).
CrCl <10 ml /min	15 mg/3,75 mg/kg como dosis única diaria (máximo 500 mg/125 mg).
Hemodiálisis	15 mg/3,75 mg/kg al día una vez al día. Antes de la hemodiálisis 15 mg/3,75 mg/kg. Con el fin de restablecer los niveles circulantes del medicamento, se administrarán 15 mg/3,75 mg por kg tras la hemodiálisis.

**Insuficiencia hepática**

Dosificar con precaución y controlar la función hepática a intervalos regulares.

**Bioclavid Dúo (875 mg/125 mg)**

Para adultos y niños  $\geq$  40 kg esta formulación de amoxicilina/ácido clavulánico proporciona una dosis diaria total de 1.750 mg de amoxicilina/250 mg de ácido clavulánico con la dosis de dos veces al día y 2.625 mg de amoxicilina/375 mg de ácido clavulánico con la dosis de tres veces al día cuando se administra como se recomienda a continuación.

Si se considera que es necesaria una mayor dosis diaria de amoxicilina se recomienda elegir otra formulación de amoxicilina/ácido clavulánico para evitar la administración innecesaria de dosis altas de ácido clavulánico. La duración del tratamiento debe ser determinada en función de la respuesta del paciente. Algunas infecciones (por ejemplo la osteomielitis) pueden requerir periodos de tratamiento más largos. La duración del tratamiento no debería sobrepasar 14 días sin efectuar una revisión.

**Adultos y niños  $\geq$  40 kg**

Dosis recomendadas:

- Dosis estándar (para todas las indicaciones): 1 comprimido de 875 mg/125 mg dos veces al día.
- Dosis superior (especialmente para infecciones tales como otitis media, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio inferior e infecciones del tracto urinario): 1 comprimido de 875 mg/125 mg tres veces al día.

**Niños < 40 kg**

Los niños pueden ser tratados con amoxicilina/ácido clavulánico comprimidos o con la suspensión.

Dosis recomendadas:

- 25 mg/3,6 mg/kg/día a 45 mg/6,4 mg/kg/día dividida en dos dosis al día.
- Hasta 70 mg/10 mg/kg/día dividida en dos dosis al día para infecciones tales como otitis media, sinusitis e infecciones del tracto respiratorio inferior.

Aquellos niños que pesen menos de 25 kg no deberían ser tratados con Bioclavid Dúo comprimidos recubiertos.



La siguiente tabla presenta la dosis recibida (mg/kg de peso corporal) en niños que pesan entre 25 y 40 kg, luego de la administración de un solo comprimido de 875/125 mg.

Peso (kg)	40	35	30	25	Dosis única recomendada (mg/kg peso corporal)
Amoxicilina (mg/kg peso corporal) por cada dosis única (1 comprimido recubierto)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 – 22,5 (hasta 35)
Ácido clavulánico (mg/kg peso corporal) por cada dosis única (1 comprimido recubierto)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 – 3,2 (hasta 5)

No hay datos clínicos disponibles para las formulaciones de amoxicilina/ácido clavulánico en proporción 7:1 con respecto a dosis superiores a 45 mg/6,4 mg por kg al día, en niños menores 2 años.

No hay datos clínicos disponibles para las formulaciones de amoxicilina/ácido clavulánico en proporción 7:1 para pacientes menores de 2 meses de edad. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones en esta población.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

No se considera necesario un ajuste de dosis.

##### *Insuficiencia renal*

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) mayor de 30 ml/min.

En pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, no se recomienda el uso de las presentaciones de amoxicilina/ácido clavulánico de proporción 7:1, ya que no hay recomendaciones de ajustes de dosis disponibles.

##### *Insuficiencia hepática*

Dosificar con precaución y controlar la función hepática a intervalos regulares.

#### Forma de administración

Bioclavid/Bioclavid Dúo es para administración por vía oral.

Administrar antes de las comidas para reducir la posible intolerancia gastrointestinal y optimizar la absorción de amoxicilina/ácido clavulánico.

#### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a los principios activos, a las penicilinas o a alguno de los excipientes.
- Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad inmediata grave (anafilaxia) a otros agentes betalactámicos (por ejemplo a cefalosporina, carbapenem o monobactam).
- Pacientes con antecedentes de ictericia o insuficiencia hepática grave debida a amoxicilina/ácido clavulánico.

**ADVERTENCIAS**

Antes de la administración de Bioclavid/Bioclavid Dúo, debe revisarse la existencia previa de reacciones de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas y otros agentes beta-lactámicos.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxia y reacciones adversas cutáneas severas) y a veces fatales, en pacientes tratados con penicilinas. Estas reacciones suelen ocurrir en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas y en pacientes atópicos. Si ocurriera una reacción alérgica, se debe suprimir el tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico y utilizar una terapia alternativa.

En caso de que se confirme que una infección es debida a un microorganismo sensible a amoxicilina debe considerarse cambiar de amoxicilina/ácido clavulánico a amoxicilina de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Esta presentación de Bioclavid/Bioclavid Dúo no es adecuada para usarse cuando haya un alto riesgo de que los presuntos patógenos tengan sensibilidad reducida o resistencia a beta-lactámicos que no sea mediada por beta-lactamasas sensibles a inhibición por ácido clavulánico. Esta formulación no debe usarse para *S. pneumoniae* resistente a penicilina.

Pueden aparecer convulsiones en pacientes con la función renal alterada o en aquellos que reciben dosis altas.

Se debe evitar usar Bioclavid/Bioclavid Dúo en caso de sospecha de mononucleosis infecciosa ya que la aparición de erupción morbiliforme se ha asociado con esta afección tras el uso de amoxicilina.

El uso concomitante de alopurinol durante el tratamiento con amoxicilina puede aumentar la probabilidad de reacciones alérgicas cutáneas.

El uso prolongado puede ocasionalmente causar un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles.

La aparición al inicio del tratamiento de un eritema febril generalizado asociado a pústula puede ser un síntoma de pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG). Esta reacción requiere la interrupción del tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico y la administración posterior de amoxicilina estará contraindicada.

Bioclavid/Bioclavid Dúo debe usarse con precaución en pacientes con evidencia de insuficiencia hepática.

Los efectos hepáticos se han notificado principalmente en hombres y pacientes de edad avanzada y pueden estar asociados al tratamiento prolongado. Estos efectos se han notificado muy raramente en niños. En todas las poblaciones, los signos y síntomas tienen lugar inmediatamente o poco después del tratamiento pero a veces pueden evidenciarse hasta varias semanas después de haber finalizado el tratamiento. Son normalmente reversibles. Los efectos adversos pueden ser graves, y en circunstancias extremadamente raras, se han notificado muertes. Estos casi siempre han ocurrido en pacientes con enfermedades subyacentes graves o tomando medicación concomitante que se conoce que tenga efectos hepáticos potenciales.

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluida la amoxicilina, se ha notificado colitis asociada al uso de antibióticos cuya gravedad puede oscilar de leve a suponer una amenaza para la vida.

Por lo tanto, es importante considerar esta posibilidad en pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de cualquier antibiótico. En caso de que tenga lugar colitis asociada a antibióticos, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Bioclavid/Bioclavid Dúo, consultar un médico e iniciar el tratamiento adecuado. En esta situación están contraindicados los medicamentos contra el peristaltismo.

Se aconseja que en tratamientos prolongados se haga una evaluación periódica de las funciones orgánicas, incluyendo la renal, hepática y hematopoyética.

Raramente se ha comunicado una prolongación del tiempo de protrombina en pacientes tratados con Bioclavid/Bioclavid Dúo. Se debe monitorizar dicho parámetro cuando se

prescriban anticoagulantes de forma concomitante. Se deberán hacer ajustes de dosis en los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

En pacientes con insuficiencia renal se ajustará la pauta posológica en base al grado de insuficiencia.

En muy raras ocasiones, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida, predominantemente con la terapia parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina se aconseja mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, a fin de reducir la posibilidad de aparición de cristaluria a causa de la amoxicilina. En pacientes con catéteres en la vejiga se debe realizar un control periódico para comprobar la permeabilidad del catéter.

Durante el tratamiento con amoxicilina, se deben usar métodos enzimáticos glucosa oxidasa para el análisis de glucosa en orina ya que pueden aparecer resultados falsos positivos con métodos no enzimáticos.

La presencia de ácido clavulánico en Bioclavid/Bioclavid Dúo puede causar una unión no específica de IgG y albúmina por las membranas de los glóbulos rojos dando falsos positivos en el test de Coombs.

Se han notificado resultados positivos utilizando el test de *Aspergillus* en pacientes que recibieron amoxicilina/ácido clavulánico en los que posteriormente se vio que no estaban infectados por *Aspergillus*. Se han notificado reacciones cruzadas con polisacáridos no-*Aspergillus* y polifuranosos con este test. Por lo tanto, los resultados positivos deben ser interpretados con cautela y confirmados mediante otros métodos diagnósticos.

## PRECAUCIONES

### Interacciones con otros medicamentos

#### *Anticoagulantes orales*

Los anticoagulantes orales y las penicilinas se han usado ampliamente en la práctica clínica sin que se hayan notificado interacciones. Sin embargo, en la literatura hay casos de aumento de la Tasa Internacional Normalizada (INR) en pacientes en tratamiento con warfarina o acenocumarol y a los que se prescribe amoxicilina. Si es necesaria la co-administración se deben controlar el tiempo de protrombina o el INR tras la administración y tras la retirada de amoxicilina. Además, pueden ser necesarios ajustes en la dosis de los anticoagulantes orales.

#### *Metotrexato*

Las penicilinas pueden reducir la excreción de metotrexato causando un aumento potencial de su toxicidad.

#### *Probenecid*

No se recomienda el uso concomitante de probenecid. Probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. El uso concomitante de probenecid puede producir un aumento y prolongación de los niveles plasmáticos de amoxicilina aunque no de los de ácido clavulánico.

#### *Micofenolato de mofetilo*

En los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo, la reducción en la concentración pre-dosis de metabolito activo ácido micofenólico (MPA) es de aproximadamente el 50% se ha presentado luego del comienzo de la amoxicilina oral más ácido clavulánico. El cambio en el nivel pre-dosis puede no representar con precisión los cambios en la exposición general MPA. Por lo tanto, un cambio en la dosis de micofenolato mofetilo no debería normalmente ser necesario, en ausencia de evidencia clínica de disfunción del injerto. Sin embargo, una estrecha monitorización clínica debe realizarse durante la combinación y poco después del tratamiento con antibióticos.


**Fertilidad, embarazo y lactancia**
**Fertilidad**

Se observó que dosis orales de amoxicilina/ácido clavulánico hasta 1200 mg/kg/día no tuvieron efecto en la fertilidad en ratas dosificadas con la formulación 2:1 de amoxicilina : ácido clavulánico. Se desconoce el efecto en la fertilidad del hombre.

**Embarazo**

Los estudios en animales no han demostrado efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Los datos limitados sobre el uso de amoxicilina/ácido clavulánico durante el embarazo en humanos no indican un mayor riesgo de malformaciones congénitas. En un estudio realizado con mujeres en las cuales se había producido una rotura prematura de la membrana fetal antes de la finalización del embarazo, se notificó que el tratamiento preventivo con amoxicilina/ácido clavulánico puede conllevar un mayor riesgo de aparición de enterocolitis necrosante en neonatos. Debe evitarse el uso durante el embarazo, salvo que el médico lo considere esencial.

**Lactancia**

Ambas sustancias se excretan en la leche materna (no se conocen los efectos del ácido clavulánico en lactantes). Por lo tanto, podrían producirse diarrea e infección fúngica de las mucosas en el lactante y la lactancia debería ser interrumpida.

Se debe tener en cuenta la posibilidad de sensibilización.

Bioclavid/Bioclavid Dúo sólo debe usarse mientras se esté dando el pecho tras la evaluación del riesgo/beneficio por parte del médico.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, pueden producirse efectos adversos (por ejemplo reacciones alérgicas, mareos, convulsiones) que pueden afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas que se notificaron más comúnmente fueron diarrea, náuseas y vómitos. Tras los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización con Bioclavid/Bioclavid Dúo se han notificado las reacciones adversas listadas a continuación, clasificadas en base al Sistema MedDRA.

Para clasificar la frecuencia de reacciones adversas se han utilizado los siguientes términos:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ).

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

Poco frecuentes (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

Muy raras ( $< 1/10.000$ ).

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Candidiasis Mucocutánea	Frecuente
Sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles	No conocida
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático</b>	
Leucopenia reversible (incluyendo neutropenia)	Rara
Trombocitopenia	Rara

Agranulocitosis reversible	No conocida
Anemia hemolítica	No conocida
Prolongación del tiempo de hemorragia y de Protrombina <sup>4</sup>	No conocida
<b>Trastornos del sistema inmunológico<sup>10</sup></b>	
Edema angioneurótico	No conocida
Anafilaxia	No conocida
Síndrome de la enfermedad del suero	No conocida
Vasculitis por hipersensibilidad	No conocida
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Mareos	Poco frecuente
Cefalea	Poco frecuente
Hiperactividad reversible	No conocida
Convulsiones <sup>2</sup>	No conocida
Meningitis aséptica	No conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Diarrea	Muy frecuente
Nauseas <sup>3</sup>	Frecuente
Vómitos	Frecuente
Indigestión	Poco frecuente
Colitis asociada al uso de antibióticos <sup>4</sup>	No conocida
Lengua pilosa negra	No conocida
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Aumentos de los niveles de AST y/o ALT <sup>5</sup>	Poco frecuente
Hepatitis <sup>6</sup>	No conocida
Ictericia colestática <sup>6</sup>	No conocida
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo<sup>7</sup></b>	
Erupción cutánea	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente
Urticaria	Poco frecuente
Eritema multiforme	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	No conocida
Necrolisis epidérmica tóxica	No conocida
Dermatitis exfoliativa ampollar	No conocida
Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) <sup>9</sup>	No conocida
Síndrome de sensibilidad a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	No conocida
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Nefritis intersticial	No conocida
Cristaluria <sup>8</sup>	No conocida
<sup>1</sup> Ver advertencias. <sup>2</sup> Ver advertencias. <sup>3</sup> Las náuseas se asocian más frecuentemente con altas dosis por vía oral. Si aparecen reacciones gastrointestinales, pueden reducirse tomando amoxicilina/ácido clavulánico al comienzo de las comidas. <sup>4</sup> Incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica (Ver advertencias). <sup>5</sup> Se ha notificado un aumento moderado en AST y/o ALT en pacientes tratados con antibióticos beta-lactámicos, pero se desconoce si esto es significativo. <sup>6</sup> Estos efectos se han notificado con otras penicilinas y cefalosporinas. (Ver advertencias y precauciones). <sup>7</sup> Si apareciera una reacción de dermatitis por hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento (Ver advertencias). <sup>8</sup> Ver sobredosis. <sup>9</sup> Ver advertencias.	



<sup>10</sup> Ver contraindicaciones y advertencias.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

#### **Síntomas y signos de sobredosis**

Pueden observarse síntomas gastrointestinales y trastornos en el equilibrio de fluidos y electrolitos. Se ha observado cristaluria debido a la amoxicilina que en algunos casos ha provocado fallo renal.

Pueden aparecer convulsiones en pacientes con la función renal alterada o en aquellos que reciben dosis altas.

Se han notificado casos en los que la amoxicilina ha precipitado en pacientes con catéteres en la vejiga, especialmente tras la administración intravenosa de altas dosis. Se debe establecer un control periódico para comprobar la permeabilidad del catéter.

#### **Tratamiento de la intoxicación**

Los síntomas gastrointestinales deben tratarse sintomáticamente, prestando atención al balance de agua/electrolitos.

La amoxicilina/ácido clavulánico debe eliminarse del torrente circulatorio mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:** (011) 4962-6666/2247

**Hospital A. Posadas:** (011) 4654-6648/4658-7777

### **PRESENTACIONES**

BIOCLAVID: envases conteniendo 8, 12, 15, 16, 24, 30 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último de uso hospitalario exclusivo.

BIOCLAVID DUO: envases conteniendo 12 y 14 comprimidos recubiertos.

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura por debajo de 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47744

Elaborado en:

**Sandoz G.m.b.H.**

Biochemiestraße 10, 6250 Kundl, Austria.

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

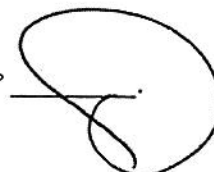
Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Última revisión: Marzo 2018 CDS (11/2017). Aprobado por Disposición N°





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-33667484-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 16 de Julio de 2018

**Referencia:** 3692-18-7 prospecto bioclavid compr recubiertos

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584  
Date: 2018.07.16 09:24:23 -03'00'

Maria Regina De La Sota  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117584  
Date: 2018.07.16 09:24:24 -03'00'

**PROYECTO DE PROSPECTO****Bioclavid®**  
**Amoxicilina/Ácido Clavulánico**  
**125/31,25 mg – 250/62,50 mg**  
Polvo para suspensión oral

Industria Austríaca

Venta bajo receta archivada

**FORMULA**

Cada 5 ml de suspensión oral de Bioclavid 125/31,25 mg contiene:

Amoxicilina (como trihidrato)..... 125,00 mg

Ácido clavulánico..... 31,25 mg

Excipientes: Talco 8,50 mg; dióxido de silicio 182,60 mg; harina de guar 25,00 mg; aspartamo 8,50 mg; citrato de sodio 8,30 mg; polvo aromático de melocotón albaricoque 4,30 mg; polvo aromatizante sabor naranja 20,00 mg; ácido cítrico anhidro 5,50 mg; sabor limón 1,80 mg.

Cada 5 ml de suspensión oral de Bioclavid 250/62,50 mg contiene:

Amoxicilina (como trihidrato)..... 250,00 mg

Ácido clavulánico..... 62,50 mg

Excipientes: Talco 8,50 mg; dióxido de silicio 171,60 mg; harina de guar 25,00 mg; aspartamo 8,50 mg; citrato de sodio 8,30 mg; polvo aromático de melocotón albaricoque 4,30 mg; polvo aromatizante sabor naranja 20,00 mg; ácido cítrico anhidro 6,00 mg; sabor limón 1,80 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Penicilina de espectro ampliado en combinación con un inhibidor de la betalactamasa.

Código ATC: J01CR02.**INDICACIONES**

Bioclavid está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños:

- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada),
- Otitis media aguda,
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica (adecuadamente diagnosticada),
- Neumonía adquirida en la comunidad,
- Cistitis,
- Pielonefritis,
- Infecciones de la piel y tejidos blandos, en particular celulitis, mordeduras de animales, abscesos dentales severos con celulitis diseminada,
- Infecciones de huesos y articulaciones, en particular osteomielitis.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso apropiado de agentes antibacterianos.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****Propiedades farmacodinámicas**Grupo farmacoterapéutico: combinaciones de penicilinas, incluidos los inhibidores de beta-lactamasas.

*Modo de acción*

Amoxicilina es una penicilina semisintética (antibiótico beta-lactámico) que inhibe una o más enzimas (a menudo conocidas como proteínas de unión a las penicilinas, PBPs) en la ruta biosintética del peptidoglicano bacteriano, que es un componente estructural integral de la pared celular bacteriana. La inhibición de la síntesis del peptidoglicano produce un debilitamiento de la pared celular, que normalmente va seguido por la lisis celular y la muerte.

Amoxicilina es sensible a la degradación por las beta-lactamasas producidas por bacterias resistentes y por tanto el espectro de actividad de la amoxicilina sola no incluye microorganismos productores de estas enzimas.

Ácido clavulánico está estructuralmente relacionado con las penicilinas. Inactiva algunas de las enzimas beta-lactamasas y previene la inactivación de amoxicilina. Ácido clavulánico por sí mismo no ejerce un efecto antibacteriano útil en la práctica clínica.

*Relación farmacocinética/farmacodinámica*

El tiempo que las concentraciones séricas se mantienen por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) ( $t > CMI$ ) se considera el mayor determinante de la eficacia de amoxicilina.

*Mecanismos de resistencia*

Los dos mecanismos principales de resistencia de amoxicilina/ácido clavulánico son:

- Inactivación por las beta-lactamasas que no son inhibidas por ácido clavulánico, incluyendo las clases B, C y D.
- Alteración de las proteínas que se unen a la penicilina (PBPs) que reducen la afinidad del agente bacteriano por la diana.

La impermeabilidad de la bacteria o los mecanismos de bombas de flujo pueden causar o contribuir a la resistencia bacteriana, especialmente en bacterias Gram-negativas.

*Puntos de corte*

Los puntos de corte de CMI para la amoxicilina/ácido clavulánico son del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Organismo	Puntos de corte ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	Susceptible $\leq$	Resistente $>$
Enterobacteriaceae	8 <sup>1,2</sup>	8 <sup>2</sup>
	32 <sup>1,2,3</sup>	32 <sup>1,2,3</sup>
<i>Staphylococcus spp</i>	Nota <sup>4,5</sup>	Nota <sup>4,5</sup>
<i>Enterococcus</i> <sup>6</sup>	4 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>7</sup>	Nota <sup>8</sup>	Nota <sup>8</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	Nota <sup>9,10,11</sup>	Nota <sup>9,10,11</sup>
<i>Streptococci grupo viridans</i>	Nota <sup>12</sup>	Nota <sup>12</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>13</sup>	2 <sup>2</sup>	2 <sup>2</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>14</sup>	1 <sup>2</sup>	1 <sup>2</sup>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Nota <sup>15</sup>	Nota <sup>15</sup>
Anaerobios gram-positivos excepto <i>Clostridium difficile</i>	4 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>
Anaerobios gram-negativos	4 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>
<i>Pasteurella multocida</i>	1 <sup>2</sup>	1 <sup>2</sup>
<i>Kingella kingae</i>	Nota <sup>16</sup>	Nota <sup>16</sup>

PK/PD (non-species related) breakpoints	2 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>
---	----------------	----------------

<sup>1</sup> Las enterobacteriáceas de tipo salvaje se clasifican como susceptibles a aminopenicilinas. Algunos países prefieren categorizar aislamientos de tipo salvaje de *E. coli* y *P. mirabilis* como intermedios. Cuando este sea el caso, utilice el punto de corte MIC  $S \leq 0.5$  mg / l y el punto de corte de diámetro de zona correspondiente  $S \geq 50$  mm.

<sup>2</sup> Para fines de prueba de susceptibilidad, la concentración de ácido clavulánico se fija en 2 mg/l.

<sup>3</sup> Amoxicilina-ácido clavulánico (UTI no complicada solamente)

<sup>4</sup> La mayoría de los estafilococos son productores de penicilinas, que son resistentes a la bencilpenicilina, la fenoximetilpenicilina, la ampicilina, la amoxicilina, la piperacilina y la ticarcilina. Los aislados negativos para penicilinas y susceptibles a meticilina pueden ser reportados como susceptibles a estos agentes. Los aislamientos positivos para penicilinas y susceptibles a meticilina son susceptibles a combinaciones de inhibidores de beta-lactamasa e isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y flucloxacilina). Los aislados resistentes a la meticilina son, con pocas excepciones, resistentes a todos los agentes betalactámicos.

<sup>5</sup> *S. saprophyticus* susceptibles a ampicilina son negativos a mecA y susceptibles a ampicilina, amoxicilina y piperacilina (sin o con un inhibidor de beta-lactamasa).

<sup>6</sup> La susceptibilidad a ampicilina, amoxicilina y piperacilina con y sin inhibidor de la beta-lactamasa se puede deducir de la ampicilina.

<sup>7</sup> Los grupos de *Streptococcus* A, B, C y G no producen beta-lactamasa. La adición de un inhibidor de beta-lactamasa no agrega beneficio clínico.

<sup>8</sup> La susceptibilidad de los grupos de estreptococos A, B, C y G a las penicilinas se infiere de la susceptibilidad a la bencilpenicilina con la excepción de la fenoximetilpenicilina y las isoxazolilpenicilinas para el grupo B del estreptococo.

<sup>9</sup> Los puntos de corte para las penicilinas distintas de la bencilpenicilina se relacionan solo con aislados que no son de meningitis. Los aislados totalmente susceptibles a la bencilpenicilina (CMI  $\leq 0.06$  mg/l y/o susceptibles por la pantalla del disco de oxacilina, ver nota) pueden ser reportados como susceptibles a los agentes betalactámicos para los cuales se enumeran puntos críticos clínicos (incluidos aquellos con "Nota").

<sup>10</sup> Para aislamientos categorizados como intermedios a ampicilina evitar el tratamiento oral con ampicilina, amoxicilina o amoxicilina-ácido clavulánico

<sup>11</sup> Susceptibilidad inferida de la CIM de ampicilina..

<sup>12</sup> Para los aislados susceptibles a la bencilpenicilina, la susceptibilidad puede inferirse a partir de bencilpenicilina o ampicilina. Para los aislados resistentes a la bencilpenicilina, la susceptibilidad se infiere de la ampicilina.

<sup>13</sup> Puntos de corte basados en administración intravenosa

<sup>14</sup> La mayoría de *M. catarrhalis* produce beta-lactamasa, aunque la producción de beta-lactamasa es lenta y puede dar resultados débiles con pruebas in vitro. Se debe informar que los productores de betalactamasa son resistentes a penicilinas y aminopenicilinas sin inhibidores.

<sup>15</sup> Siempre prueba para beta-lactamasa. Si es positivo, informe resistencia a bencilpenicilina, ampicilina y amoxicilina. Las pruebas basadas en una cefalosporina cromogénica pueden usarse para detectar la beta-lactamasa. La susceptibilidad de los aislados de beta-lactamasa negativa a la ampicilina y la amoxicilina se puede deducir de la bencilpenicilina.

<sup>16</sup> La actividad intrínseca del ácido clavulánico en *K. kingae* es tal que el organismo es inhibido por  $\leq 2$  mg/l de ácido clavulánico. Por lo tanto, no se pueden dar puntos de corte MIC para la amoxicilina-ácido clavulánico.

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies y es aconsejable consultar la información regional sobre resistencias, especialmente cuando se van a tratar infecciones graves. Se debe buscar consejo médico cuando la prevalencia local de la resistencia es tal que la utilidad del agente es cuestionable en algunos tipos de infecciones.

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Pío de Maurício  
 Cto. de Asesoría y Laboratorios  
 Gerente Técnico - M. N. 15101  
 Aprobado



<p><b>Especies frecuentemente sensibles</b></p> <p><u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u>  <i>Enterococcus faecalis</i>  <i>Gardnerella vaginalis</i>  <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina)<sup>f</sup>  <i>Streptococcus agalactiae</i>  <i>Streptococcus pneumoniae</i><sup>1</sup>  <i>Streptococcus pyogenes</i> y otros estreptococos beta-hemoliticos                      Grupo <i>Streptococcus viridans</i></p> <p><u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u>  <i>Capnocytophaga spp.</i>  <i>Eikenella corrodens</i>  <i>Haemophilus influenzae</i><sup>2</sup>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Microorganismos anaerobios</u>  <i>Bacteroides fragilis</i>  <i>Fusobacterium nucleatum</i>  <i>Prevotella spp.</i></p>
<p><b>Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema</b></p> <p><u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u>  <i>Enterococcus faecium</i><sup>5</sup></p> <p><u>Microorganismos aerobios Gram negativos</u>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Klebsiella oxytoca</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Proteus mirabilis</i>  <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><b>Microorganismos intrínsecamente resistentes</b></p> <p><u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u>  <i>Acinetobacter sp.</i>  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Enterobacter sp.</i>  <i>Legionella pneumophila</i>  <i>Morganella morganii</i>  <i>Providencia spp.</i>  <i>Pseudomonas sp.</i>  <i>Serratia sp.</i>  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Otros microorganismos</u>  <i>Chlamydophila pneumoniae</i>  <i>Chlamydophila psittaci</i>  <i>Coxiella burnetti</i>  <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>

S Sensibilidad intermedia natural en ausencia de mecanismo de resistencia adquirido.  
E Todos los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico  
1 Streptococcus pneumoniae resistentes a penicilina no deben ser tratados con esta presentación de amoxicilina/ácido clavulánico (ver posología, advertencias y precauciones).  
2 Se han reportado cepas con sensibilidad disminuida en algunos países de la UE con una frecuencia mayor del 10%.

### Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

Amoxicilina y ácido clavulánico se disocian completamente en solución acuosa a pH fisiológico. Ambos componentes se absorben bien y rápidamente tras la administración por vía oral. Tras la administración oral, la amoxicilina y el ácido clavulánico alcanzan una biodisponibilidad aproximada del 70%. Los perfiles plasmáticos de ambos componentes son similares y el tiempo para alcanzar la concentración máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) en cada caso es de aproximadamente 1 hora.

Las concentraciones séricas de amoxicilina y ácido clavulánico alcanzadas con Bioclavid son similares a las producidas tras la administración por vía oral de dosis equivalentes de amoxicilina o ácido clavulánico por separado.

#### Distribución

En torno al 25% del ácido clavulánico plasmático total y un 18% de amoxicilina plasmática total se une a proteínas. El volumen de distribución aparente está en torno a 0,3-0,4 l/kg para la amoxicilina y en torno a 0,2 l/kg para ácido clavulánico.

Tras la administración intravenosa se han detectado amoxicilina y ácido clavulánico en vesícula biliar, tejido abdominal, piel, grasa, tejidos musculares, fluidos sinovial y peritoneal, bilis y pus. Amoxicilina no se distribuye adecuadamente al líquido cefalorraquídeo.

Los estudios animales no muestran evidencia de retención tisular significativa para ninguno de los componentes del material derivado del fármaco. Amoxicilina, como la mayoría de penicilinas, se detecta en la leche materna. También se detectan trazas de ácido clavulánico en la leche materna.

Tanto amoxicilina como el ácido clavulánico atraviesan la barrera placentaria.

#### Biotransformación

Amoxicilina se excreta parcialmente en orina en la forma inactiva de ácido peniciloico en cantidades equivalentes a un 10 - 25% de la dosis inicial. En el hombre, el ácido clavulánico se metaboliza ampliamente, y se eliminan por la orina y heces y en forma de dióxido de carbono en el aire expirado.

#### Eliminación

La vía principal de eliminación de amoxicilina es la vía renal, mientras que ácido clavulánico se elimina por mecanismos tanto renales como no renales.

Bioclavid tiene una vida media de eliminación de aproximadamente una hora y una media de aclaramiento total de unos 25 l/h en sujetos sanos. Aproximadamente el 60 - 70% de la amoxicilina y de un 40 a 65% del ácido clavulánico se excretan inalterados por la orina durante las primeras seis horas tras la administración de amoxicilina/ácido clavulánico 250 mg/125 mg o 500 mg/125 mg comprimidos. Varios estudios han demostrado que la eliminación urinaria es del 50-85% para amoxicilina y entre un 27-60% para el ácido clavulánico tras un periodo de 24 horas. En el caso del ácido clavulánico, la mayor parte del fármaco se excreta en las 2 primeras horas tras la administración.

El uso concomitante de probenecid retrasa la eliminación de amoxicilina pero no retrasa la eliminación vía renal de ácido clavulánico.

**Poblaciones especiales***Edad*

La vida media de eliminación de amoxicilina es similar en niños de 3 meses a 2 años, y en los niños de más edad y adultos. Para niños muy pequeños (incluyendo recién nacidos prematuros) en la primera semana de vida el intervalo de administración no debe exceder la administración de dos veces al día debido a la inmadurez de la vía de eliminación renal. Dado que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan alteraciones de la función renal, se debe tener precaución al seleccionar la dosis, pudiendo ser útil monitorizar la función renal.

*Género*

Tras la administración oral de Bioclavid a voluntarios sanos, hombres o mujeres, el sexo no tiene un impacto significativo en la farmacocinética de la amoxicilina o el ácido clavulánico.

*Insuficiencia renal*

El aclaramiento sérico total de Bioclavid disminuye proporcionalmente cuando disminuye la función renal. La reducción en el aclaramiento del fármaco es más pronunciada para la amoxicilina que para el ácido clavulánico, ya que se excreta una mayor cantidad de amoxicilina por vía renal. La dosis en casos de insuficiencia renal debe por tanto prevenir la acumulación indebida de amoxicilina mientras que se mantienen unos niveles adecuados de ácido clavulánico.

*Insuficiencia hepática*

Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser dosificados con precaución y se debe monitorizar la función hepática a intervalos regulares.

**Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en perros con Bioclavid demuestran irritación gástrica y vómitos y lengua "decolorada".

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con amoxicilina/ácido clavulánico o sus componentes.

**POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN****Posología**

Las dosis se expresan en contenido de amoxicilina/ácido clavulánico excepto cuando se exprese para cada uno de los componentes por separado.

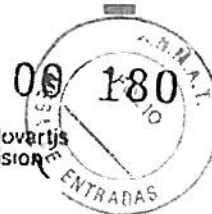
La dosis de amoxicilina/ácido clavulánico que se elige para tratar a un paciente en concreto debe tener en cuenta:

- los patógenos esperados y la posible sensibilidad a agentes antibacterianos.
- la gravedad y el sitio de la infección,
- la edad, peso y función renal del paciente como se muestra más abajo.

Debe tenerse en cuenta el uso de presentaciones alternativas de amoxicilina/ácido clavulánico (por ejemplo, aquellas que proporcionan dosis más altas de amoxicilina y/o diferentes proporciones de amoxicilina y ácido clavulánico)

Para adultos y niños  $\geq 40$  kg, esta formulación de amoxicilina/ácido clavulánico proporciona una dosis diaria total de 1.500 mg de amoxicilina/375 mg de ácido clavulánico, cuando se administra como se recomienda a continuación. Para niños  $< 40$  kg esta formulación de amoxicilina/ácido clavulánico proporciona una dosis máxima diaria de 2.400 mg de amoxicilina/600 mg de ácido





clavulánico, cuando se administra como se recomienda a continuación. Si se considera que es necesaria una mayor dosis diaria de amoxicilina, se recomienda elegir otra formulación de amoxicilina/ácido clavulánico para evitar la administración innecesaria de dosis altas de ácido clavulánico.

La duración del tratamiento debe ser determinada en función de la respuesta del paciente. Algunas infecciones (por ejemplo, la osteomielitis) pueden requerir periodos de tratamiento más largos. La duración del tratamiento no debería sobrepasar 14 días sin efectuar una revisión

*Niños < 40 kg*

20 mg/5 mg/kg/día a 60 mg/15 mg/kg/día dividido en tres veces al día.

Los niños pueden ser tratados con comprimidos o con la suspensión. Los niños de 6 años o menos deben ser tratados preferentemente con amoxicilina/ácido clavulánico suspensión o sobres pediátricos.

No hay datos clínicos disponibles de las formulaciones de Amoxicilina/Ácido clavulánico 4:1 de más de 40 mg/10 mg/kg al día, en niños menores de 2 años.

Poblaciones especiales

*Pacientes de edad avanzada*

No se considera necesario un ajuste de dosis.

*Insuficiencia renal*

Los ajustes de dosis se basan en la cantidad máxima recomendada de amoxicilina.

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con un clearance de creatinina (CrCl) mayor de 30 ml/min.

*Adultos y niños ≥ 40 kg*

CrCl: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg dos veces al día
CrCl <10 ml /min	500 mg/125 mg una vez al día
Hemodiálisis	500 mg/125 mg cada 24 horas, más 500 mg/125 mg durante la diálisis, que se repetirá al final de la diálisis (ya que descienden las concentraciones séricas de amoxicilina y ácido clavulánico)

*Niños <40 kg*

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg dos veces al día (máximo 500 mg/125 mg dos veces al día).
CrCl <10 ml /min	15 mg/3,75 mg/kg como dosis única diaria (máximo 500 mg/125 mg).
Hemodiálisis	15 mg/3,75 mg/kg al día una vez al día. Antes de la hemodiálisis 15 mg/3,75 mg/kg. Con el fin de restablecer los niveles circulantes del medicamento, se administrarán 15 mg/3,75 mg por kg tras la hemodiálisis.

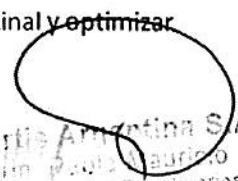
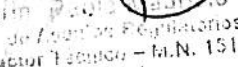
*Insuficiencia hepática*

Dosificar con precaución y controlar la función hepática a intervalos regulares.

Forma de administración

Bioclavid es para administración por vía oral.

Administrar antes de las comidas para reducir la posible intolerancia gastrointestinal y optimizar la absorción de amoxicilina/ácido clavulánico.

Novartis Argentina S.A.  
Firma:   
Cto. de Autorización Firmatarios  
Compartir:   
Apoderado

**Modo de preparación de la suspensión**

Agitar para mezclar el polvo, añadir agua hasta la marca, invertir y mezclar el frasco.  
Mezcle el frasco antes de cada toma.

**CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a los principios activos, a las penicilinas o a alguno de los excipientes.
- Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad inmediata grave (anafilaxia) a otros agentes betalactámicos (por ejemplo a cefalosporina, carbapenem o monobactam).
- Pacientes con antecedentes de ictericia o insuficiencia hepática grave debida a amoxicilina/ácido clavulánico.

**ADVERTENCIAS**

Antes de la administración de Bioclavid, debe revisarse la existencia previa de reacciones de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas y otros agentes beta-lactámicos.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxia y reacciones adversas cutáneas severas) y a veces fatales, en pacientes tratados con penicilinas. Estas reacciones suelen ocurrir en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas y en pacientes atópicos. Si ocurriera una reacción alérgica, se debe suprimir el tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico y utilizar una terapia alternativa.

En caso de que se confirme que una infección es debida a un microorganismo sensible a amoxicilina debe considerarse cambiar de amoxicilina/ácido clavulánico a amoxicilina de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Esta presentación de Bioclavid no es adecuada para usarse cuando haya un alto riesgo de que los presuntos patógenos tengan sensibilidad reducida o resistencia a beta-lactámicos que no sea mediada por beta-lactamasas sensibles a inhibición por ácido clavulánico. Esta formulación no debe usarse para *S. pneumoniae* resistente a penicilina.

Pueden aparecer convulsiones en pacientes con la función renal alterada o en aquellos que reciben dosis altas.

Se debe evitar usar Bioclavid en caso de sospecha de mononucleosis infecciosa ya que la aparición de erupción morbiliforme se ha asociado con esta afección tras el uso de amoxicilina. El uso concomitante de alopurinol durante el tratamiento con amoxicilina puede aumentar la probabilidad de reacciones alérgicas cutáneas.

El uso prolongado puede ocasionalmente causar un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles.

La aparición al inicio del tratamiento de un eritema febril generalizado asociado a pústula puede ser un síntoma de pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG). Esta reacción requiere la interrupción del tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico y la administración posterior de amoxicilina estará contraindicada.

Bioclavid debe usarse con precaución en pacientes con evidencia de insuficiencia hepática.

Los efectos hepáticos se han notificado principalmente en hombres y pacientes de edad avanzada y pueden estar asociados al tratamiento prolongado. Estos efectos se han notificado muy raramente en niños. En todas las poblaciones, los signos y síntomas tienen lugar inmediatamente o poco después del tratamiento pero a veces pueden evidenciarse hasta varias semanas después de haber finalizado el tratamiento. Son normalmente reversibles. Los efectos adversos pueden ser graves, y en circunstancias extremadamente raras, se han notificado muertes. Estos casi siempre han ocurrido en pacientes con enfermedades subyacentes graves o tomando medicación concomitante que se conoce que tenga efectos hepáticos potenciales.

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluida la amoxicilina, se ha notificado colitis asociada al uso de antibióticos cuya gravedad puede oscilar de leve a suponer una amenaza para la vida.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Pablo Maurício  
Cte. de Asesor. Reg. San. Min. 13/01  
Codirector: Técnico - Min. 13/01  
Aprobado



Por lo tanto, es importante considerar esta posibilidad en pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de cualquier antibiótico. En caso de que tenga lugar colitis asociada a antibióticos, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Bioclavid, consultar un médico e iniciar el tratamiento adecuado. En esta situación están contraindicados los medicamentos contra el peristaltismo.

Se aconseja que en tratamientos prolongados se haga una evaluación periódica de las funciones orgánicas, incluyendo la renal, hepática y hematopoyética.

Raramente se ha comunicado una prolongación del tiempo de protrombina en pacientes tratados con Bioclavid. Se debe monitorizar dicho parámetro cuando se prescriban anticoagulantes de forma concomitante. Se deberán hacer ajustes de dosis en los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

En pacientes con insuficiencia renal se ajustará la pauta posológica en base al grado de insuficiencia.

En muy raras ocasiones, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida, predominantemente con la terapia parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina se aconseja mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, a fin de reducir la posibilidad de aparición de cristaluria a causa de la amoxicilina. En pacientes con catéteres en la vejiga se debe realizar un control periódico para comprobar la permeabilidad del catéter.

Durante el tratamiento con amoxicilina, se deben usar métodos enzimáticos glucosa oxidasa para el análisis de glucosa en orina ya que pueden aparecer resultados falsos positivos con métodos no enzimáticos.

La presencia de ácido clavulánico en Bioclavid puede causar una unión no específica de IgG y albúmina por las membranas de los glóbulos rojos dando falsos positivos en el test de Coombs. Se han notificado resultados positivos utilizando el test de *Aspergillus* en pacientes que recibieron amoxicilina/ácido clavulánico en los que posteriormente se vió que no estaban infectados por *Aspergillus*. Se han notificado reacciones cruzadas con polisacáridos no-*Aspergillus* y polifuranosos con este test. Por lo tanto, los resultados positivos deben ser interpretados con cautela y confirmados mediante otros métodos diagnósticos.

Bioclavid 125 mg/31,25 mg/5 ml y 250 mg/62,5 mg/5 ml polvo para suspensión oral, puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina.

También contiene glucosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

## PRECAUCIONES

### Interacciones con otros medicamentos

#### *Anticoagulantes orales*

Los anticoagulantes orales y las penicilinas se han usado ampliamente en la práctica clínica sin que se hayan notificado interacciones. Sin embargo, en la literatura hay casos de aumento de la Tasa Internacional Normalizada (INR) en pacientes en tratamiento con warfarina o acenocumarol y a los que se prescribe amoxicilina. Si es necesaria la co-administración se deben controlar el tiempo de protrombina o el INR tras la administración y tras la retirada de amoxicilina. Además, pueden ser necesarios ajustes en la dosis de los anticoagulantes orales.

#### *Metotrexato*

Las penicilinas pueden reducir la excreción de metotrexato causando un aumento potencial de su toxicidad.

### *Probenecid*

No se recomienda el uso concomitante de probenecid. Probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. El uso concomitante de probenecid puede producir un aumento y prolongación de los niveles plasmáticos de amoxicilina aunque no de los de ácido clavulánico.

### *Micofenolato de mofetilo*

En los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo, la reducción en la concentración pre-dosis de metabolito activo ácido micofenólico (MPA) es de aproximadamente el 50% se ha presentado luego del comienzo de la amoxicilina oral más ácido clavulánico. El cambio en el nivel pre-dosis puede no representar con precisión los cambios en la exposición general MPA. Por lo tanto, un cambio en la dosis de micofenolato mofetilo no debería normalmente ser necesario, en ausencia de evidencia clínica de disfunción del injerto. Sin embargo, una estrecha monitorización clínica debe realizarse durante la combinación y poco después del tratamiento con antibióticos.

### **Embarazo y lactancia**

#### *Embarazo*

Los estudios en animales no han demostrado efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Los datos limitados sobre el uso de amoxicilina/ácido clavulánico durante el embarazo en humanos no indican un mayor riesgo de malformaciones congénitas. En un estudio realizado con mujeres en las cuales se había producido una rotura prematura de la membrana fetal antes de la finalización del embarazo, se notificó que el tratamiento preventivo con amoxicilina/ácido clavulánico puede conllevar un mayor riesgo de aparición de enterocolitis necrosante en neonatos. Debe evitarse el uso durante el embarazo, salvo que el médico lo considere esencial.

#### *Lactancia*

Ambas sustancias se excretan en la leche materna (no se conocen los efectos del ácido clavulánico en lactantes). Por lo tanto, podrían producirse diarrea e infección fúngica de las mucosas en el lactante y la lactancia debería ser interrumpida.

Se debe tener en cuenta la posibilidad de sensibilización.

Bioclavid sólo debe usarse mientras se esté dando el pecho tras la evaluación del riesgo/beneficio por parte del médico.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, pueden producirse efectos adversos (por ejemplo reacciones alérgicas, mareos, convulsiones) que pueden afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas

### **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas que se notificaron más comúnmente fueron diarrea, náuseas y vómitos. Tras los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización con Bioclavid se han notificado las reacciones adversas listadas a continuación, clasificadas en base al Sistema MedDRA.

Para clasificar la frecuencia de reacciones adversas se han utilizado los siguientes términos:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ).

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

Poco frecuentes (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

Muy raras (<1/10.000).

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Candidiasis Mucocutánea	Frecuente
Sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles	No conocida
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático</b>	
Leucopenia reversible (incluyendo neutropenia)	Rara
Trombocitopenia	Rara
Agranulocitosis reversible	No conocida
Anemia hemolítica	No conocida
Prolongación del tiempo de hemorragia y de Protrombina <sup>1</sup>	No conocida
<b>Trastornos del sistema inmunológico<sup>10</sup></b>	
Edema angioneurótico	No conocida
Anafilaxia	No conocida
Síndrome de la enfermedad del suero	No conocida
Vasculitis por hipersensibilidad	No conocida
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Mareos	Poco frecuente
Cefalea	Poco frecuente
Hiperactividad reversible	No conocida
Convulsiones <sup>2</sup>	No conocida
Meningitis aséptica	No conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Diarrea	Muy frecuente
Nauseas <sup>3</sup>	Frecuente
Vómitos	Frecuente
Indigestión	Poco frecuente
Colitis asociada al uso de antibióticos <sup>4</sup>	No conocida
Lengua pilosa negra	No conocida
Decoloración dental <sup>11</sup>	No conocida
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Aumentos de los niveles de AST y/o ALT <sup>5</sup>	Poco frecuente
Hepatitis <sup>6</sup>	No conocida
Ictericia colestática <sup>6</sup>	No conocida
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo<sup>7</sup></b>	
Erupción cutánea	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente
Urticaria	Poco frecuente
Eritema multiforme	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	No conocida
Necrolisis epidérmica tóxica	No conocida
Dermatitis exfoliativa ampollar	No conocida
Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) <sup>9</sup>	No conocida
Síndrome de sensibilidad a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	No conocida
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Nefritis intersticial	No conocida
Cristaluria <sup>8</sup>	No conocida

<sup>1</sup> Ver advertencias.

<sup>2</sup> Ver advertencias.

<sup>3</sup> Las náuseas se asocian más frecuentemente con altas dosis por vía oral. Si aparecen reacciones gastrointestinales, pueden reducirse tomando amoxicilina/ácido clavulánico al comienzo de las comidas.

- <sup>4</sup> Incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica (Ver advertencias).  
<sup>5</sup> Se ha notificado un aumento moderado en AST y/o ALT en pacientes tratados con antibióticos beta-lactámicos, pero se desconoce si esto es significativo.  
<sup>6</sup> Estos efectos se han notificado con otras penicilinas y cefalosporinas. (Ver advertencias).  
<sup>7</sup> Si apareciera una reacción de dermatitis por hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento (Ver advertencias).  
<sup>8</sup> Ver sobredosis.  
<sup>9</sup> Ver advertencias.  
<sup>10</sup> Ver contraindicaciones y advertencias.  
<sup>11</sup> Decoloración superficial de los dientes se ha notificado muy raramente en niños. La buena higiene oral puede ayudar a prevenir la decoloración de los dientes, ya que se pueden quitar con el cepillado.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

### **Síntomas y signos de sobredosis**

Pueden observarse síntomas gastrointestinales y trastornos en el equilibrio de fluidos y electrolitos. Se ha observado cristaluria debido a la amoxicilina que en algunos casos ha provocado fallo renal.

Pueden aparecer convulsiones en pacientes con la función renal alterada o en aquellos que reciben dosis altas.

Se han notificado casos en los que la amoxicilina ha precipitado en pacientes con catéteres en la vejiga, especialmente tras la administración intravenosa de altas dosis. Se debe establecer un control periódico para comprobar la permeabilidad del catéter.

### **Tratamiento de la intoxicación**

Los síntomas gastrointestinales deben tratarse sintomáticamente, prestando atención al balance de agua/electrolitos.

La amoxicilina/ácido clavulánico debe eliminarse del torrente circulatorio mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:** (011) 4962-6666/2247

**Hospital A. Posadas:** (011) 4654-6648/4658-7777

## **PRESENTACIONES**

Bioclavid 125/31,25 mg: Frasco conteniendo polvo para preparar 60, 75 y 100 ml de suspensión.

Bioclavid 250/62,50 mg: Frasco conteniendo polvo para preparar 60, 75 y 100 ml de suspensión.

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar el polvo en un lugar fresco a temperatura hasta 25°C, en el envase original para protegerlo de la luz directa y de la humedad.

La suspensión reconstituida debe conservarse en la heladera (a una temperatura de 2° a 8°C) y debe utilizarse en el plazo de 7 días. No congelar.

## **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47744

Elaborado en:

**Sandoz G.m.b.H.**

Biochemiestraße 10, 6250 Kundl, Austria.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. P. de Asunción  
Gta. de Asunción - Paraguay  
Codirector Técnico - Matr. 1549  
Apoderado



Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Última revisión: Marzo 2018 CDS (11/2017). Aprobado por Disposición N° \_\_\_\_\_.

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Cte. de Asesor. Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 15101  
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-33666983-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 16 de Julio de 2018

**Referencia:** 3692-18-7 prospecto bioclavid polvo suspension ORAL

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.07.16 09:22:08 -03'00'

Maria Regina De La Sota  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.07.16 09:22:09 -03'00'



**PROYECTO DE PROSPECTO****Bioclavid® 457 mg  
Amoxicilina/Ácido Clavulánico  
400/57 mg  
Polvo para suspensión**

Industria Eslovena

Venta bajo receta archivada

**FÓRMULA**

Cada 5 ml de suspensión oral de Bioclavid 457 mg contiene:

Amoxicilina (como trihidrato)..... 400,00 mg  
Ácido clavulánico (como sal potásica)..... 57,00 mg

Excipientes: Ácido cítrico anhidro 2,695 mg; citrato sódico 8,335 mg; celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica 28,100 mg; goma de xantano 10,000 mg; sílice coloidal anhidra 16,667 mg; dióxido de silicio 0,217 mg; aroma de fresas 7,1423 mg; sacarina sódica 5,500 mg; manitol c.s.p. 1,250 g.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Penicilina de espectro ampliado en combinación con un inhibidor de la betalactamasa.

Código ATC: J01CR02.**INDICACIONES**

Bioclavid 457 mg está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños:

- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada),
- Otitis media aguda,
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica (adecuadamente diagnosticada),
- Neumonía adquirida en la comunidad,
- Cistitis,
- Pielonefritis,
- Infecciones de la piel y tejidos blandos, en particular celulitis, mordeduras de animales, abscesos dentales severos con celulitis diseminada,
- Infecciones de huesos y articulaciones, en particular osteomielitis.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso apropiado de agentes antibacterianos.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****Propiedades farmacodinámicas**Grupo farmacoterapéutico: combinaciones de penicilinas, incluidos los inhibidores de beta-lactamasas.*Modo de acción*

Amoxicilina es una penicilina semisintética (antibiótico beta-lactámico) que inhibe una o más enzimas (a menudo conocidas como proteínas de unión a las penicilinas, PBPs) en la ruta biosintética del peptidoglicano bacteriano, que es un componente estructural integral de la pared celular bacteriana. La inhibición de la síntesis del peptidoglicano produce un debilitamiento de la pared celular, que normalmente va seguido por la lisis celular y la muerte.



Amoxicilina es sensible a la degradación por las beta-lactamasas producidas por bacterias resistentes y por tanto el espectro de actividad de la amoxicilina sola no incluye microorganismos productores de estas enzimas.

Ácido clavulánico está estructuralmente relacionado con las penicilinas. Inactiva algunas de las enzimas beta-lactamasas y previene la inactivación de amoxicilina. Ácido clavulánico por sí mismo no ejerce un efecto antibacteriano útil en la práctica clínica.

*Relación farmacocinética/farmacodinámica*

El tiempo que las concentraciones séricas se mantienen por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) ( $t > CMI$ ) se considera el mayor determinante de la eficacia de amoxicilina.

*Mecanismos de resistencia*

Los dos mecanismos principales de resistencia de amoxicilina/ácido clavulánico son:

- Inactivación por las beta-lactamasas que no son inhibidas por ácido clavulánico, incluyendo las clases B, C y D.
- Alteración de las proteínas que se unen a la penicilina (PBPs) que reducen la afinidad del agente bacteriano por la diana.

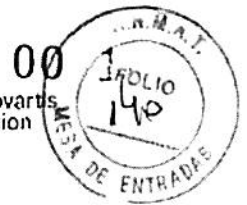
La impermeabilidad de la bacteria o los mecanismos de bombas de eflujo pueden causar o contribuir a la resistencia bacteriana, especialmente en bacterias Gram-negativas.

*Puntos de corte*

Los puntos de corte de CMI para la amoxicilina/ácido clavulánico son del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Organismo	Puntos de corte ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	Susceptible $\leq$	Resistente $>$
Enterobacteriaceae	8 <sup>1,2</sup>	8 <sup>2</sup>
	32 <sup>1,2,3</sup>	32 <sup>1,2,3</sup>
<i>Staphylococcus spp</i>	Nota <sup>4,5</sup>	Nota <sup>4,5</sup>
<i>Enterococcus</i> <sup>6</sup>	4 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>7</sup>	Nota <sup>8</sup>	Nota <sup>8</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	Nota <sup>9,10,11</sup>	Nota <sup>9,10,11</sup>
<i>Streptococci grupo viridans</i>	Nota <sup>12</sup>	Nota <sup>12</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>13</sup>	2 <sup>2</sup>	2 <sup>2</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>14</sup>	1 <sup>2</sup>	1 <sup>2</sup>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Nota <sup>15</sup>	Nota <sup>15</sup>
Anaerobios gram-positivos excepto <i>Clostridium difficile</i>	4 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>
Anaerobios gram-negativos	4 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>
<i>Pasteurella multocida</i>	1 <sup>2</sup>	1 <sup>2</sup>
<i>Kingella kingae</i>	Nota <sup>16</sup>	Nota <sup>16</sup>
PK/PD (non-species related) breakpoints	2 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Las enterobacteriáceas de tipo salvaje se clasifican como susceptibles a aminopenicilinas. Algunos países prefieren categorizar aislamientos de tipo salvaje de *E. coli* y *P. mirabilis* como intermedios. Cuando este sea el caso, utilice el punto de corte MIC  $S \leq 0.5 \text{ mg/l}$  y el punto de corte de diámetro de zona correspondiente  $S \geq 50 \text{ mm}$ .



- <sup>2</sup> Para fines de prueba de susceptibilidad, la concentración de ácido clavulánico se fija en 2 mg/l.
- <sup>3</sup> Amoxicilina-ácido clavulánico (UTI no complicada solamente)
- <sup>4</sup> La mayoría de los estafilococos son productores de penicilinas, que son resistentes a la bencilpenicilina, la fenoximetilpenicilina, la ampicilina, la amoxicilina, la piperacilina y la ticarcilina. Los aislados negativos para penicilinas y susceptibles a metilpenicilina pueden ser reportados como susceptibles a estos agentes. Los aislamientos positivos para penicilinas y susceptibles a metilpenicilina son susceptibles a combinaciones de inhibidores de beta-lactamasa e isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y flucloxacilina). Los aislados resistentes a la metilpenicilina son, con pocas excepciones, resistentes a todos los agentes betalactámicos.
- <sup>5</sup> *S. saprophyticus* susceptibles a ampicilina son negativos a mecA y susceptibles a ampicilina, amoxicilina y piperacilina (sin o con un inhibidor de beta-lactamasa).
- <sup>6</sup> La susceptibilidad a ampicilina, amoxicilina y piperacilina con y sin inhibidor de la beta-lactamasa se puede deducir de la ampicilina.
- <sup>7</sup> Los grupos de *Streptococcus* A, B, C y G no producen beta-lactamasa. La adición de un inhibidor de beta-lactamasa no agrega beneficio clínico.
- <sup>8</sup> La susceptibilidad de los grupos de estreptococos A, B, C y G a las penicilinas se infiere de la susceptibilidad a la bencilpenicilina con la excepción de la fenoximetilpenicilina y las isoxazolilpenicilinas para el grupo B del estreptococo.
- <sup>9</sup> Los puntos de corte para las penicilinas distintas de la bencilpenicilina se relacionan solo con aislados que no son de meningitis. Los aislados totalmente susceptibles a la bencilpenicilina (CMI  $\leq 0.06$  mg/l y/o susceptibles por la pantalla del disco de oxacilina, ver nota) pueden ser reportados como susceptibles a los agentes betalactámicos para los cuales se enumeran puntos críticos clínicos (incluidos aquellos con "Nota").
- <sup>10</sup> Para aislamientos categorizados como intermedios a ampicilina evitar el tratamiento oral con ampicilina, amoxicilina o amoxicilina-ácido clavulánico
- <sup>11</sup> Susceptibilidad inferida de la CIM de ampicilina..
- <sup>12</sup> Para los aislados susceptibles a la bencilpenicilina, la susceptibilidad puede inferirse a partir de bencilpenicilina o ampicilina. Para los aislados resistentes a la bencilpenicilina, la susceptibilidad se infiere de la ampicilina.
- <sup>13</sup> Puntos de corte basados en administración intravenosa
- <sup>14</sup> La mayoría de *M. catarrhalis* produce beta-lactamasa, aunque la producción de beta-lactamasa es lenta y puede dar resultados débiles con pruebas in vitro. Se debe informar que los productores de betalactamasa son resistentes a penicilinas y aminopenicilinas sin inhibidores.
- <sup>15</sup> Siempre prueba para beta-lactamasa. Si es positivo, informe resistencia a bencilpenicilina, ampicilina y amoxicilina. Las pruebas basadas en una cefalosporina cromogénica pueden usarse para detectar la beta-lactamasa. La susceptibilidad de los aislados de beta-lactamasa negativa a la ampicilina y la amoxicilina se puede deducir de la bencilpenicilina.
- <sup>16</sup> La actividad intrínseca del ácido clavulánico en *K. kingae* es tal que el organismo es inhibido por  $\leq 2$  mg/l de ácido clavulánico. Por lo tanto, no se pueden dar puntos de corte MIC para la amoxicilina-ácido clavulánico.

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies y es aconsejable consultar la información regional sobre resistencias, especialmente cuando se van a tratar infecciones graves. Se debe buscar consejo médico cuando la prevalencia local de la resistencia es tal que la utilidad del agente es cuestionable en algunos tipos de infecciones.

Especies frecuentemente sensibles



Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Paola Mauricio  
 Ge. de Análisis Regulatorios  
 Coordinador Técnico - M. N. 15101  
 Apodado



<p><u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u>  <i>Enterococcus faecalis</i>  <i>Gardnerella vaginalis</i>  <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina)<sup>6</sup>  <i>Streptococcus agalactiae</i>  <i>Streptococcus pneumoniae</i><sup>1</sup>  <i>Streptococcus pyogenes</i> y otros estreptococos beta-hemoliticos                      Grupo <i>Streptococcus viridans</i></p> <p><u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u>  <i>Capnocytophaga spp.</i>  <i>Eikenella corrodens</i>  <i>Haemophilus influenzae</i><sup>2</sup>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Microorganismos anaerobios</u>  <i>Bacteroides fragilis</i>  <i>Fusobacterium nucleatum</i>  <i>Prevotella spp.</i></p>
<p><b>Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema</b></p>
<p><u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u>  <i>Enterococcus faecium</i><sup>5</sup></p> <p><u>Microorganismos aerobios Gram negativos</u>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Klebsiella oxytoca</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Proteus mirabilis</i>  <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><b>Microorganismos intrínsecamente resistentes</b></p> <p><u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u>  <i>Acinetobacter sp.</i>  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Enterobacter sp.</i>  <i>Legionella pneumophila</i>  <i>Morganella morganii</i>  <i>Providencia spp.</i>  <i>Pseudomonas sp.</i>  <i>Serratia sp.</i>  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Otros microorganismos</u>  <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>  <i>Chlamydomphila psittaci</i>  <i>Coxiella burnetti</i>  <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>



Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Paula Maricó  
 Gto. de Asesoría Regulatoria  
 Codirector Técnico - M.N. 13101  
 Apoderado

§ Sensibilidad intermedia natural en ausencia de mecanismo de resistencia adquirido.  
 £ Todos los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico  
 1 Streptococcus pneumoniae resistentes a penicilina no deben ser tratados con esta presentación de amoxicilina/ácido clavulánico (ver posología, advertencias y precauciones).  
 2 Se han reportado cepas con sensibilidad disminuida en algunos países de la UE con una frecuencia mayor del 10%.

### Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

Amoxicilina y ácido clavulánico se disocian completamente en solución acuosa a pH fisiológico. Ambos componentes se absorben bien y rápidamente tras la administración por vía oral. Tras la administración oral, la amoxicilina y el ácido clavulánico alcanzan una biodisponibilidad aproximada del 70%. Los perfiles plasmáticos de ambos componentes son similares y el tiempo para alcanzar la concentración máxima ( $T_{max}$ ) en cada caso es de aproximadamente 1 hora.

Las concentraciones séricas de amoxicilina y ácido clavulánico alcanzadas con Bioclavid 457 mg son similares a las producidas tras la administración por vía oral de dosis equivalentes de amoxicilina o ácido clavulánico por separado.

#### Distribución

En torno al 25% del ácido clavulánico plasmático total y un 18% de amoxicilina plasmática total se une a proteínas. El volumen de distribución aparente está en torno a 0,3-0,4 l/kg para la amoxicilina y en torno a 0,2 l/kg para ácido clavulánico.

Tras la administración intravenosa se han detectado amoxicilina y ácido clavulánico en vesícula biliar, tejido abdominal, piel, grasa, tejidos musculares, fluidos sinovial y peritoneal, bilis y pus. Amoxicilina no se distribuye adecuadamente al líquido cefalorraquídeo.

Los estudios animales no muestran evidencia de retención tisular significativa para ninguno de los componentes del material derivado del fármaco. Amoxicilina, como la mayoría de penicilinas, se detecta en la leche materna. También se detectan trazas de ácido clavulánico en la leche materna.

Tanto amoxicilina como el ácido clavulánico atraviesan la barrera placentaria.

#### Biotransformación

Amoxicilina se excreta parcialmente en orina en la forma inactiva de ácido peniciloico en cantidades equivalentes a un 10 - 25% de la dosis inicial. En el hombre, el ácido clavulánico se metaboliza ampliamente, y se eliminan por la orina y heces y en forma de dióxido de carbono en el aire expirado.

#### Eliminación

La vía principal de eliminación de amoxicilina es la vía renal, mientras que ácido clavulánico se elimina por mecanismos tanto renales como no renales.

Bioclavid 457 mg tiene una vida media de eliminación de aproximadamente una hora y una media de aclaramiento total de unos 25 l/h en sujetos sanos. Aproximadamente el 60 - 70% de la amoxicilina y de un 40 a 65% del ácido clavulánico se excretan inalterados por la orina durante las primeras seis horas tras la administración de amoxicilina/ácido clavulánico 250 mg/125 mg o 500 mg/125 mg comprimidos. Varios estudios han demostrado que la eliminación urinaria es del 50-85% para amoxicilina y entre un 27-60% para el ácido clavulánico tras un periodo de 24 horas. En el caso del ácido clavulánico, la mayor parte del fármaco se excreta en las 2 primeras horas tras la administración.

El uso concomitante de probenecid retrasa la eliminación de amoxicilina pero no retrasa la eliminación vía renal de ácido clavulánico.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.  
 Farm. Puerto Madero  
 Gle. de Asuntos Regulatorios  
 Coordinador Técnico - M.N. 15101

**Poblaciones especiales***Edad*

La vida media de eliminación de amoxicilina es similar en niños de 3 meses a 2 años, y en los niños de más edad y adultos. Para niños muy pequeños (incluyendo recién nacidos prematuros) en la primera semana de vida el intervalo de administración no debe exceder la administración de dos veces al día debido a la inmadurez de la vía de eliminación renal. Dado que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan alteraciones de la función renal, se debe tener precaución al seleccionar la dosis, pudiendo ser útil monitorizar la función renal.

*Género*

Tras la administración oral de Bioclavid 457 mg a voluntarios sanos, hombres o mujeres, el sexo no tiene un impacto significativo en la farmacocinética de la amoxicilina o el ácido clavulánico.

*Insuficiencia renal*

El aclaramiento sérico total de Bioclavid 457 mg disminuye proporcionalmente cuando disminuye la función renal. La reducción en el aclaramiento del fármaco es más pronunciada para la amoxicilina que para el ácido clavulánico, ya que se excreta una mayor cantidad de amoxicilina por vía renal. La dosis en casos de insuficiencia renal debe por tanto prevenir la acumulación indebida de amoxicilina mientras que se mantienen unos niveles adecuados de ácido clavulánico.

*Insuficiencia hepática*

Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser dosificados con precaución y se debe monitorizar la función hepática a intervalos regulares.

**Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en perros con Bioclavid 457 mg demuestran irritación gástrica y vómitos y lengua "decolorada".

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con amoxicilina/ácido clavulánico o sus componentes.

**POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN****Posología**

Las dosis se expresan en contenido de amoxicilina/ácido clavulánico excepto cuando se exprese para cada uno de los componentes por separado.

La dosis de amoxicilina/ácido clavulánico que se elige para tratar a un paciente en concreto debe tener en cuenta:

- los patógenos esperados y la posible sensibilidad a agentes antibacterianos.
- la gravedad y el sitio de la infección.
- la edad, peso y función renal del paciente como se muestra más abajo.

Debe tenerse en cuenta el uso de presentaciones alternativas de amoxicilina/ácido clavulánico (por ejemplo, aquellas que proporcionan dosis más altas de amoxicilina y/o diferentes proporciones de amoxicilina y ácido clavulánico).

Para niños < 40 kg, esta formulación de amoxicilina/ácido clavulánico proporciona una dosis diaria total de 1000-2800 mg de amoxicilina/143-400 mg de ácido clavulánico, cuando se administra como se recomienda a continuación.

Si se considera que es necesaria una mayor dosis diaria de amoxicilina se recomienda elegir otra formulación de amoxicilina/ácido clavulánico para evitar la administración innecesaria de dosis altas de ácido clavulánico. La duración del tratamiento debe ser determinada en función de la respuesta del paciente. Algunas infecciones (por ejemplo la osteomielitis) pueden requerir periodos de tratamiento más largos. La duración del tratamiento no debería sobrepasar 14 días sin efectuar una revisión.

Los niños  $\geq 40$  kg deberían ser tratados con las formulaciones de Bioclavid para adultos.

#### *Niños < 40 kg*

Los niños pueden ser tratados con amoxicilina/ácido clavulánico comprimidos o con la suspensión.

#### Dosis recomendadas:

- 25 mg/3,6 mg/kg/día a 45 mg/6,4 mg/kg/día dividida en dos dosis al día.
- Hasta 70 mg/10 mg/kg/día dividida en dos dosis al día para infecciones tales como otitis media, sinusitis e infecciones del tracto respiratorio inferior.

No hay datos clínicos disponibles para las formulaciones de amoxicilina/ácido clavulánico en proporción 7:1 con respecto a dosis superiores a 45 mg/6,4 mg por kg al día, en niños menores de 2 años.

No hay datos clínicos disponibles para las formulaciones de amoxicilina/ácido clavulánico en proporción 7:1 para pacientes menores de 2 meses de edad. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones en esta población.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

No se considera necesario un ajuste de dosis.

##### *Insuficiencia renal*

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) mayor de 30 ml/min.

En pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, no se recomienda el uso de las presentaciones de amoxicilina/ácido clavulánico de proporción 7:1, ya que no hay recomendaciones de ajustes de dosis disponibles.

##### *Insuficiencia hepática*

Dosificar con precaución y controlar la función hepática a intervalos regulares.

#### Forma de administración

Bioclavid 457 mg es para administración por vía oral.

Administrar antes de las comidas para reducir la posible intolerancia gastrointestinal y optimizar la absorción de amoxicilina/ácido clavulánico.

#### *Modo de preparación de la suspensión*

Agitar para mezclar el polvo, añadir agua hasta la marca, invertir y mezclar el frasco. Mezcle el frasco antes de cada toma.

#### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a los principios activos, a las penicilinas o a alguno de los excipientes.



- Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad inmediata grave (anafilaxia) a otros agentes betalactámicos (por ejemplo a cefalosporina, carbapenem o monobactam).
- Pacientes con antecedentes de ictericia o insuficiencia hepática grave debida a amoxicilina/ácido clavulánico.

#### ADVERTENCIAS

Antes de la administración de Bioclavid 457 mg, debe revisarse la existencia previa de reacciones de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas y otros agentes beta-lactámicos.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxia y reacciones adversas cutáneas severas) y a veces fatales, en pacientes tratados con penicilinas. Estas reacciones suelen ocurrir en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas y en pacientes atópicos. Si ocurriera una reacción alérgica, se debe suprimir el tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico y utilizar una terapia alternativa.

En caso de que se confirme que una infección es debida a un microorganismo sensible a amoxicilina debe considerarse cambiar de amoxicilina/ácido clavulánico a amoxicilina de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Esta presentación de Bioclavid 457 mg no es adecuada para usarse cuando haya un alto riesgo de que los presuntos patógenos tengan sensibilidad reducida o resistencia a beta-lactámicos que no sea mediada por beta-lactamasas sensibles a inhibición por ácido clavulánico. Esta formulación no debe usarse para *S. pneumoniae* resistente a penicilina.

Pueden aparecer convulsiones en pacientes con la función renal alterada o en aquellos que reciben dosis altas.

Se debe evitar usar Bioclavid 457 mg en caso de sospecha de mononucleosis infecciosa ya que la aparición de erupción morbiliforme se ha asociado con esta afección tras el uso de amoxicilina. El uso concomitante de alopurinol durante el tratamiento con amoxicilina puede aumentar la probabilidad de reacciones alérgicas cutáneas.

El uso prolongado puede ocasionalmente causar un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles.

La aparición al inicio del tratamiento de un eritema febril generalizado asociado a pústula puede ser un síntoma de pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG). Esta reacción requiere la interrupción del tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico y la administración posterior de amoxicilina estará contraindicada.

Bioclavid 457 mg debe usarse con precaución en pacientes con evidencia de insuficiencia hepática.

Los efectos hepáticos se han notificado principalmente en hombres y pacientes de edad avanzada y pueden estar asociados al tratamiento prolongado. Estos efectos se han notificado muy raramente en niños. En todas las poblaciones, los signos y síntomas tienen lugar inmediatamente o poco después del tratamiento pero a veces pueden evidenciarse hasta varias semanas después de haber finalizado el tratamiento. Son normalmente reversibles. Los efectos adversos pueden ser graves, y en circunstancias extremadamente raras, se han notificado muertes. Estos casi siempre han ocurrido en pacientes con enfermedades subyacentes graves o tomando medicación concomitante que se conoce que tenga efectos hepáticos potenciales.

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluida la amoxicilina, se ha notificado colitis asociada al uso de antibióticos cuya gravedad puede oscilar de leve a suponer una amenaza para la vida.

Por lo tanto, es importante considerar esta posibilidad en pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de cualquier antibiótico. En caso de que tenga lugar colitis asociada a antibióticos, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Bioclavid 457 mg, consultar un médico e iniciar el tratamiento adecuado. En esta situación están contraindicados los medicamentos contra el peristaltismo.





Se aconseja que en tratamientos prolongados se haga una evaluación periódica de las funciones orgánicas, incluyendo la renal, hepática y hematopoyética.

Raramente se ha comunicado una prolongación del tiempo de protrombina en pacientes tratados con Bioclavid 457 mg. Se debe monitorizar dicho parámetro cuando se prescriban anticoagulantes de forma concomitante. Se deberán hacer ajustes de dosis en los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

En pacientes con insuficiencia renal se ajustará la pauta posológica en base al grado de insuficiencia.

En muy raras ocasiones, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida, predominantemente con la terapia parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina se aconseja mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, a fin de reducir la posibilidad de aparición de cristaluria a causa de la amoxicilina. En pacientes con catéteres en la vejiga se debe realizar un control periódico para comprobar la permeabilidad del catéter.

Durante el tratamiento con amoxicilina, se deben usar métodos enzimáticos glucosa oxidasa para el análisis de glucosa en orina ya que pueden aparecer resultados falsos positivos con métodos no enzimáticos.

La presencia de ácido clavulánico en Bioclavid 457 mg puede causar una unión no específica de IgG y albúmina por las membranas de los glóbulos rojos dando falsos positivos en el test de Coombs.

Se han notificado resultados positivos utilizando el test de *Aspergillus* en pacientes que recibieron amoxicilina/ácido clavulánico en los que posteriormente se vio que no estaban infectados por *Aspergillus*. Se han notificado reacciones cruzadas con polisacáridos no-*Aspergillus* y polifuranosos con este test. Por lo tanto, los resultados positivos deben ser interpretados con cautela y confirmados mediante otros métodos diagnósticos.

Este medicamento contiene glucosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

## PRECAUCIONES

### Interacciones con otros medicamentos

#### *Anticoagulantes orales*

Los anticoagulantes orales y las penicilinas se han usado ampliamente en la práctica clínica sin que se hayan notificado interacciones. Sin embargo, en la literatura hay casos de aumento de la Tasa Internacional Normalizada (INR) en pacientes en tratamiento con warfarina o acenocumarol y a los que se prescribe amoxicilina. Si es necesaria la co-administración se deben controlar el tiempo de protrombina o el INR tras la administración y tras la retirada de amoxicilina. Además, pueden ser necesarios ajustes en la dosis de los anticoagulantes orales.

#### *Metotrexato*

Las penicilinas pueden reducir la excreción de metotrexato causando un aumento potencial de su toxicidad.

#### *Probenecid*

No se recomienda el uso concomitante de probenecid. Probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. El uso concomitante de probenecid puede producir un aumento y prolongación de los niveles plasmáticos de amoxicilina aunque no de los de ácido clavulánico.

#### *Micofenolato de mofetilo*

En los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo, la reducción en la concentración pre-dosis de metabolito activo ácido micofenólico (MPA) es de aproximadamente el 50% se ha

presentado luego del comienzo de la amoxicilina oral más ácido clavulánico. El cambio en el nivel pre-dosis puede no representar con precisión los cambios en la exposición general MPA. Por lo tanto, un cambio en la dosis de micofenolato mofetilo no debería normalmente ser necesario, en ausencia de evidencia clínica de disfunción del injerto. Sin embargo, una estrecha monitorización clínica debe realizarse durante la combinación y poco después del tratamiento con antibióticos.

**Embarazo y lactancia**

*Embarazo*

Los estudios en animales no han demostrado efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Los datos limitados sobre el uso de amoxicilina/ácido clavulánico durante el embarazo en humanos no indican un mayor riesgo de malformaciones congénitas. En un estudio realizado con mujeres en las cuales se había producido una rotura prematura de la membrana fetal antes de la finalización del embarazo, se notificó que el tratamiento preventivo con amoxicilina/ácido clavulánico puede conllevar un mayor riesgo de aparición de enterocolitis necrosante en neonatos. Debe evitarse el uso durante el embarazo, salvo que el médico lo considere esencial.

*Lactancia*

Ambas sustancias se excretan en la leche materna (no se conocen los efectos del ácido clavulánico en lactantes). Por lo tanto, podrían producirse diarrea e infección fúngica de las mucosas en el lactante y la lactancia debería ser interrumpida. Se debe tener en cuenta la posibilidad de sensibilización. Bioclavid 457 mg sólo debe usarse mientras se esté dando el pecho tras la evaluación del riesgo/beneficio por parte del médico.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, pueden producirse efectos adversos (por ejemplo reacciones alérgicas, mareos, convulsiones) que pueden afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas que se notificaron más comúnmente fueron diarrea, náuseas y vómitos. Tras los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización con Bioclavid 457 mg se han notificado las reacciones adversas listadas a continuación, clasificadas en base al Sistema MedDRA.

Para clasificar la frecuencia de reacciones adversas se han utilizado los siguientes términos:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ).
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).
- Poco frecuentes (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).
- Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).
- Muy raras ( $< 1/10.000$ ).
- No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b><u>Infecciones e infestaciones</u></b>	
Candidiasis Muco cutánea	Frecuente
Sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles	No conocida
<b><u>Trastornos de la sangre y sistema linfático</u></b>	
Leucopenia reversible (incluyendo neutropenia)	Rara
Trombocitopenia	Rara
Agranulocitosis reversible	No conocida



Anemia hemolítica	No conocida
Prolongación del tiempo de hemorragia y de Protrombina <sup>1</sup>	No conocida
<b>Trastornos del sistema inmunológico<sup>10</sup></b>	
Edema angioneurótico	No conocida
Anafilaxia	No conocida
Síndrome de la enfermedad del suero	No conocida
Vasculitis por hipersensibilidad	No conocida
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Mareos	Poco frecuente
Cefalea	Poco frecuente
Hiperactividad reversible	No conocida
Convulsiones <sup>2</sup>	No conocida
Meningitis aséptica	No conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Diarrea	Muy frecuente
Nauseas <sup>3</sup>	Frecuente
Vómitos	Frecuente
Indigestión	Poco frecuente
Colitis asociada al uso de antibióticos <sup>4</sup>	No conocida
Lengua pilosa negra	No conocida
Decoloración dental <sup>11</sup>	No conocida
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Aumentos de los niveles de AST y/o ALT <sup>5</sup>	Poco frecuente
Hepatitis <sup>6</sup>	No conocida
Ictericia colestática <sup>6</sup>	No conocida
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo<sup>7</sup></b>	
Erupción cutánea	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente
Urticaria	Poco frecuente
Eritema multiforme	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	No conocida
Necrosis epidérmica tóxica	No conocida
Dermatitis exfoliativa ampollar	No conocida
Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) <sup>9</sup>	No conocida
Síndrome de sensibilidad a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	No conocida
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Nefritis intersticial	No conocida
Cristaluria <sup>8</sup>	No conocida
<sup>1</sup> Ver advertencias. <sup>2</sup> Ver advertencias. <sup>3</sup> Las náuseas se asocian más frecuentemente con altas dosis por vía oral. Si aparecen reacciones gastrointestinales, pueden reducirse tomando amoxicilina/ácido clavulánico al comienzo de las comidas. <sup>4</sup> Incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica (Ver advertencias). <sup>5</sup> Se ha notificado un aumento moderado en AST y/o ALT en pacientes tratados con antibióticos beta-lactámicos, pero se desconoce si esto es significativo. <sup>6</sup> Estos efectos se han notificado con otras penicilinas y cefalosporinas. (Ver advertencias). <sup>7</sup> Si apareciera una reacción de dermatitis por hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento (Ver advertencias). <sup>8</sup> Ver sobredosis. <sup>9</sup> Ver advertencias. <sup>10</sup> Ver contraindicaciones y advertencias. <sup>11</sup> Decoloración superficial de los dientes se ha notificado muy raramente en niños. La buena higiene	

oral puede ayudar a prevenir la decoloración de los dientes, ya que se pueden quitar con el cepillado.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

#### **Síntomas y signos de sobredosis**

Pueden observarse síntomas gastrointestinales y trastornos en el equilibrio de fluidos y electrolitos. Se ha observado cristaluria debido a la amoxicilina que en algunos casos ha provocado fallo renal.

Pueden aparecer convulsiones en pacientes con la función renal alterada o en aquellos que reciben dosis altas.

Se han notificado casos en los que la amoxicilina ha precipitado en pacientes con catéteres en la vejiga, especialmente tras la administración intravenosa de altas dosis. Se debe establecer un control periódico para comprobar la permeabilidad del catéter.

#### **Tratamiento de la intoxicación**

Los síntomas gastrointestinales deben tratarse sintomáticamente, prestando atención al balance de agua/electrolitos.

La amoxicilina/ácido clavulánico debe eliminarse del torrente circulatorio mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:** (011) 4962-6666/2247

**Hospital A. Posadas:** (011) 4654-6648/4658-7777

### **PRESENTACIONES**

Frasco conteniendo polvo para preparar 70 ml de suspensión.

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar el polvo en un lugar fresco (temperatura no mayor a 25°C), en el envase original para protegerlo de la humedad.

La suspensión reconstituida debe conservarse en la heladera (a una temperatura de 2° a 8°C) y debe utilizarse en el plazo de 7 días. No congelar.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 47744

Elaborado en:

**Lek Pharmaceuticals d.d., Eslovenia**

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

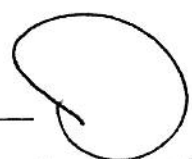
Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Última revisión: Marzo 2018 CDS (11/2017). Aprobado por Disposición N° \_\_\_\_\_



Novartis Argentina S.A.  
Farm. Paula Mamico  
Gta. de Anacleto Santanderes  
Codirector Técnico – M.N. 19101  
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-33666770-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 16 de Julio de 2018

**Referencia:** 3692-18-7 prospecto bioclavid polvo suspension

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.07.16 09:21:14 -03'00'

Maria Regina De La Sota  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.07.16 09:21:16 -03'00'



## PROYECTO DE INFORMACION AL PACIENTE

**Bioclavid® - Bioclavid® Dúo**  
**Amoxicilina/Ácido clavulánico**  
**500/125 mg – 875/125 mg**  
Comprimidos recubiertos

Industria Austríaca

Venta bajo receta archivada

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **consulte a su médico o farmacéutico.**
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico o farmacéutico.**
- Este medicamento se le ha recetado a usted y **no debe dárselo a otras personas**, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

### Contenido del prospecto:

1. Qué es Bioclavid y para qué se utiliza
2. Antes de usar Bioclavid
3. Uso apropiado de Bioclavid
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Bioclavid
6. Información adicional

### 1. QUÉ ES BIOCLAVID-BIOCLAVID DUO Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Bioclavid-Bioclavid Dúo son antibióticos que eliminan las bacterias que causan infecciones. Contiene dos fármacos diferentes llamados amoxicilina y ácido clavulánico.

Amoxicilina pertenece al grupo de medicamentos conocido como "penicilinas" que a veces puede perder su eficacia (se inactiva). El otro componente (ácido clavulánico) evita que esto ocurra.

Bioclavid-Bioclavid Dúo se utiliza en niños y adultos para tratar las siguientes infecciones:

- Infecciones del oído medio y senos nasales,
- Infecciones del tracto respiratorio,
- Infecciones del tracto urinario,
- Infecciones de la piel y tejidos blandos incluyendo infecciones dentales.
- Infecciones de los huesos y articulaciones.

### 2. ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

#### No tome Bioclavid-Bioclavid Dúo

- Si es alérgico (hipersensible) a amoxicilina, ácido clavulánico, a las penicilinas o a cualquiera de los demás componentes.
- Si alguna vez ha tenido una reacción alérgica grave (de hipersensibilidad) a cualquier otro antibiótico. Esto podría incluir erupción cutánea o hinchazón de cara o cuello.
- Si alguna vez ha tenido problemas de hígado o ictericia (coloración amarillenta de la piel) al tomar un antibiótico.

**No tome Bioclavid-Bioclavid Dúo si se incluye en alguno de los puntos anteriores.** Antes de iniciar el tratamiento con Bioclavid-Bioclavid Dúo, si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico.

### Precauciones y advertencias

Informe a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento si:

- Tiene mononucleosis infecciosa.

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paula Maurício  
Gte. de Asesoría Farmacéutica  
Codirector Sanjour - M.N. 15101  
Apoderado



- Está recibiendo tratamiento para problemas de hígado o riñón.
- No orina regularmente.

Si no está seguro de si alguno de los anteriores síntomas le afecta, informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Bioclavid-Bioclavid Dúo.

En algunos casos, su médico puede investigar el tipo de bacteria que está causando su infección.

Dependiendo de los resultados, puede que le receten una presentación diferente de Bioclavid-Bioclavid Dúo u otro medicamento.

#### Síntomas a los que debe estar atento

Bioclavid-Bioclavid Dúo puede empeorar determinadas condiciones existentes, o causar efectos adversos serios. Éstos incluyen reacciones alérgicas, convulsiones e inflamación del intestino grueso. Debe estar atento a determinados síntomas mientras tome Bioclavid-Bioclavid Dúo para reducir el riesgo de problemas.

#### Análisis de sangre y orina

Si se le están realizando análisis sanguíneos (como estudios del estado de los glóbulos rojos o estudios de función hepática) o análisis de orina (para controlar los niveles de glucosa), informe a su médico o enfermera de que está tomando Bioclavid-Bioclavid Dúo. Esto es porque Bioclavid-Bioclavid Dúo puede alterar los resultados de estos tipos de análisis.

#### Uso de Bioclavid/Bioclavid Dúo con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta y medicamentos a base de plantas.

Si está tomando alopurinol (usado para la gota) con Bioclavid-Bioclavid Dúo, puede ser más probable que sufra una reacción alérgica en la piel.

Si está tomando probenecid (usado para la gota) su médico puede que le ajuste la dosis de Bioclavid-Bioclavid Dúo.

Si se toman anticoagulantes (como la warfarina) con BIOCLAVID-BIOCLAVID DUO se necesitarán más análisis sanguíneos.

Bioclavid-Bioclavid Dúo puede afectar la acción de metotrexato (medicamento empleado para tratar el cáncer o enfermedades reumáticas).

Bioclavid-Bioclavid Dúo puede afectar al funcionamiento de micofenolato de mofetilo (un medicamento utilizado para prevenir el rechazo de órganos trasplantados).

#### Embarazo y lactancia

Si está embarazada, piensa que pueda estarlo o si está en periodo de lactancia, hable con su médico o farmacéutico.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

#### Conducción y uso de máquinas

Bioclavid-Bioclavid Dúo puede tener efectos adversos y los síntomas pueden hacer que no deba conducir. No conduzca o maneje maquinaria a no ser que se encuentre bien.

### 3. USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

Siga exactamente las instrucciones de administración de Bioclavid-Bioclavid Dúo indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. La cantidad de comprimidos al día que debe tomar, y también cuantos días debe durar el tratamiento, será indicado por su médico.

La dosis habitual para adultos y niños mayores de 12 años de edad es:

- Para infecciones leves a moderadas (infecciones del aparato respiratorio superior o inferior e infecciones de la piel y tejidos blandos): un comprimido de Bioclavid 500 mg dos veces por día.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. P. de la Industria  
Cm. de Buenos Aires, Argentina  
Codirector de la Industria N. 15101  
Apoderado



- Para infecciones graves (infecciones del aparato respiratorio superior como infecciones en oídos y senos nasales, infecciones del aparato respiratorio inferior como infecciones en bronquios e infecciones de la vía urinaria): un comprimido de Bioclavid Dúo dos veces por día.

#### **Pacientes con problemas de riñón e hígado**

- Si tiene problemas de riñón puede que le disminuyan la dosis.
- Si tiene problemas de hígado se le harán análisis de sangre más frecuentemente para comprobar cómo funciona su hígado.

#### **Si se le administra más Bioclavid-Bioclavid Dúo del que debiera**

Si toma demasiada amoxicilina/ácido clavulánico, pueden aparecer síntomas como malestar de estómago (náuseas, vómitos o diarrea) o convulsiones. Consulte a su médico lo antes posible. Lleve el envase para enseñárselo al médico.

También puede llamar al Servicio de Información Toxicológica que aparece al pie de esta Información para el Paciente indicando el medicamento y la cantidad tomada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

#### **Si olvidó tomar Bioclavid-Bioclavid Dúo**

Si olvida administrar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. No tome la siguiente dosis demasiado pronto, espere al menos 4 horas antes de la siguiente dosis.

#### **Duración del tratamiento**

No se recomienda prolongar el tratamiento con Bioclavid-Bioclavid Dúo por más de 14 días sin revisión.

Siga tomando Bioclavid-Bioclavid Dúo hasta que acabe el tratamiento, aunque se encuentre mejor. Usted necesita tomar el tratamiento completo para que le ayude a combatir la infección. Si sobreviven bacterias, volverá a tener la infección.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Bioclavid-Bioclavid Dúo puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos descritos abajo pueden aparecer con este medicamento.

#### **Síntomas a los que debe estar atento**

##### ***Reacciones alérgicas:***

- Erupción cutánea.
- Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) que puede aparecer como puntos rojos o morados en la piel, pero que puede afectar a otras partes del cuerpo.
- Fiebre, dolor de articulaciones, glándulas hinchadas en el cuello, axilas o ingles.
- Hinchazón a veces de la cara o boca (angioedema), que causa dificultad para respirar.
- Colapso.

Contacte con un médico inmediatamente si su hijo sufre cualquiera de estos síntomas.


#### **Deje de administrar Bioclavid-Bioclavid Dúo**

*Inflamación del intestino grueso*, que causa diarrea acuosa normalmente con sangre y moco, dolor de estómago y/o fiebre.

Contacte con su médico lo antes posible para que le aconseje si su hijo tiene estos síntomas.

#### **Efectos adversos muy frecuentes (Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):**

- Diarrea (en adultos).



Novartis Argentina S.A.  
Farm. Paula M. Ferracino  
Cte. de Asesoría Regulatoria  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado



**Efectos adversos frecuentes (Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):**

- Candidiasis (infección por hongos en la vagina, boca o mucosas).
- Náuseas, especialmente cuando se toman dosis elevadas. Si le ocurre esto tome Amoxicilina / Ácido Clavulánico antes de las comidas.
- Vómitos.
- Diarrea (en niños).

**Efectos adversos poco frecuentes (Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):**

- Erupción cutánea, picazón.
- Urticaria (ronchas en la piel).
- Indigestión.
- Mareos.
- Dolor de cabeza.

**Efectos adversos poco frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre:**

- Aumento en algunas sustancias (enzimas) producidas por el hígado.

**Efectos adversos raros (Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):**

- Erupción de la piel, que puede formar ampollas (eritema multiforme).
- Si tiene cualquiera de estos síntomas consulte a un médico urgentemente.

**Efectos adversos raros que pueden aparecer en los análisis de sangre:**

- Bajo recuento de las células implicadas en la coagulación de la sangre.
- Bajo recuento de glóbulos blancos.

**Otros efectos adversos**

Otros efectos adversos que han tenido lugar en un número muy pequeño de pacientes y cuya frecuencia exacta no se conoce.

- Reacciones alérgicas.
- Inflamación del intestino grueso.
- Inflamación de las membranas que cubren el cerebro (meningitis aséptica)
- Reacciones cutáneas graves:
  - Erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, particularmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson), y en su forma más grave, causando una descamación generalizada de la piel.
  - Erupción generalizada con pequeñas ampollas con pus (dermatitis exfoliativa ampollar).
  - Erupción roja y ampollas con pus (pustulosis exantemática).
  - Síntomas de tipo gripal con erupción cutánea, fiebre, inflamación de glándulas y resultados anormales en los análisis de sangre (como aumento de los leucocitos (eosinofilia) y elevación de las enzimas hepáticas) (reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)).

**Contacte con un médico inmediatamente si su hijo tiene cualquiera de estos síntomas.**

- Inflamación del hígado (hepatitis).
- Ictericia, causada por el aumento de bilirrubina en sangre (una sustancia producida por el hígado) que puede hacer que la piel y el blanco de los ojos se tornen amarillentos.
- Inflamación de los conductos de los riñones.
- Retardo en la coagulación de la sangre.
- Hiperactividad.
- Convulsiones (en pacientes que toman dosis elevadas de Bioclavid-Bioclavid Dúo o que tienen problemas renales).
- Lengua negra que parece pilosa.
- Dientes manchados (en niños), que normalmente desaparece con el cepillado.



*Efectos adversos que pueden aparecer en los análisis de sangre o de orina:*

- Reducción importante en el número de glóbulos blancos.
- Bajo recuento de glóbulos rojos (anemia hemolítica).
- Cristales en la orina.

**Si tiene efectos adversos**

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto informe a su médico o farmacéutico.

**5. CONSERVACIÓN DE BIOCLAVID-BIOCLAVID DUO**

Conservar a temperatura por debajo de 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Bioclavid-Bioclavid Duo después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

**6. INFORMACION ADICIONAL**

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

**Fórmula**

Cada comprimido recubierto de Bioclavid contiene:

Amoxicilina (como trihidrato)..... 500,00 mg

Ácido clavulánico (como sal potásica)..... 125,00 mg

Excipientes: estearato de magnesio 12 mg; talco 19 mg; povidona 30 mg; celulosa 66 mg; croscarmelosa sódica 100 mg; (recubrimiento: hipromelosa 5,3 mg; dióxido de titanio 9,7 mg; trietilcitrate 1,1 mg etilcelulosa-dispersión NF 5,3 mg; talco 8,60 mg).

Cada comprimido recubierto de Bioclavid Duo contiene:

Amoxicilina (como trihidrato)..... 875,00 mg

Ácido clavulánico (como sal potásica)..... 125,00 mg

Excipientes: Dióxido de silicio 4,0 mg; estearato de magnesio 12,0 mg; talco 19,0 mg; povidona 30,0 mg; croscarmelosa sódica 60,0 mg; celulosa microcristalina 171,0 mg; (recubrimiento: trietilcitrate 2,0 mg; etilcelulosa 7,89 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 9,0 mg; talco 14,0 mg; dióxido de titanio 16,0 mg; laurilsulfato de sodio 0,38 mg; alcohol cetílico 0,73 mg).

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

**Presentaciones**

Bioclavid: envase conteniendo 16 comprimidos recubiertos.

Bioclavid Duo: envase conteniendo 14 comprimidos recubiertos.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 47.744.

Elaborado en:

**Sandoz GmbH.**

Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Austria

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Pcia. Mendoza  
Gto. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - Tel. 1510  
Apoderado



Importado por:  
**Novartis Argentina S.A.**  
Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.  
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111  
[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Última revisión: Marzo 2018. Aprobado por Disposición N° \_\_\_\_\_

**SANDOZ** A Novartis  
Division



Novartis Argentina S.A.  
Farm. Lucio Jeroncic  
Gle. de Atención Regulatoria  
Codirector Técnico – M.N. 15107  
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-33667892-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 16 de Julio de 2018

**Referencia:** 3692-18-7 inf paciente bioclavid compr recubiertos

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.07.16 09:26:14 -03'00'

María Regina De La Sota  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.07.16 09:26:15 -03'00'

**PROYECTO DE INFORMACION AL PACIENTE****Bioclavid®**  
**Amoxicilina/Ácido Clavulánico**  
**125/31,25 mg – 250/62,50 mg**  
Polvo para suspensión oral

Industria Austriaca

Venta bajo receta archivada

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y **no debe dárselo a otras personas**, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Bioclavid y para qué se utiliza
2. Antes de usar Bioclavid
3. Uso apropiado de Bioclavid
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Bioclavid
6. Información adicional

**1. QUÉ ES BIOCLAVID Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Bioclavid es un antibiótico que elimina las bacterias que causan infecciones. Contiene dos fármacos diferentes llamados amoxicilina y ácido clavulánico.

Amoxicilina pertenece al grupo de medicamentos conocido como "penicilinas" que a veces puede perder su eficacia (se inactiva). El otro componente (ácido clavulánico) evita que esto ocurra.

Bioclavid polvo para suspensión oral se utiliza en adultos, bebés y niños para tratar las siguientes infecciones:

- Infecciones del oído medio y senos nasales.
- Infecciones del tracto respiratorio.
- Infecciones del tracto urinario.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos incluyendo infecciones dentales.
- Infecciones de huesos y articulaciones.

**2. ANTES DE USAR BIOCLAVID****No administre Bioclavid a su hijo**

- Si es alérgico (hipersensible) a amoxicilina, ácido clavulánico a las penicilinas o a cualquiera de los demás componentes de Bioclavid.
- Si alguna vez ha tenido una reacción alérgica grave (de hipersensibilidad) a cualquier otro antibiótico. Esto podría incluir erupción cutánea o hinchazón de cara o cuello.
- Si alguna vez ha tenido problemas de hígado o ictericia (coloración amarillenta de la piel) al tomar un antibiótico.

**No le dé Bioclavid a su hijo si cualquiera de los puntos anteriores le aplica. Si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico antes de iniciar el tratamiento.**

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Paola Machado  
Cde. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado

**Precauciones y advertencias** Informe a su médico o farmacéutico antes de administrar este medicamento a su hijo si:

- Tiene mononucleosis infecciosa.
- Está recibiendo tratamiento para problemas de hígado o riñón.
- No orina regularmente.

Si no está seguro de si alguno de los anteriores síntomas afecta a su hijo, informe a su médico o farmacéutico antes de tomar amoxicilina/ácido clavulánico.

En algunos casos, su médico puede investigar el tipo de bacteria que causa la infección de su hijo. Dependiendo de los resultados, su hijo puede recibir una presentación diferente de Bioclavid u otro medicamento.

#### **Síntomas a los que debe estar atento**

Bioclavid puede empeorar determinadas enfermedades existentes, o causar efectos adversos graves. Éstos incluyen reacciones alérgicas, convulsiones e inflamación del intestino grueso. Debe estar atento a determinados síntomas mientras su hijo esté tomando Bioclavid para reducir el riesgo de problemas.

#### **Análisis de sangre y orina**

Si a su hijo le están realizando análisis de sangre (tales como estudios del estado de los glóbulos rojos o estudios para comprobar el funcionamiento del hígado) o análisis de orina (para controlar los niveles de glucosa), informe a su médico o enfermera que está tomando Bioclavid. Esto es porque Bioclavid puede alterar los resultados de estos tipos de análisis.

#### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si su hijo está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta y los medicamentos a base de plantas.

Si su hijo está tomando alopurinol (usado para la gota) con Bioclavid, puede ser más probable que tenga una reacción alérgica en la piel.

Si su hijo está tomando probenecid (usado para la gota) su médico puede que le ajuste la dosis de Bioclavid.

Si se toman anticoagulantes (como la warfarina) con Bioclavid se necesitarán más análisis de sangre.

Bioclavid puede afectar al modo de acción de metotrexato (un medicamento para tratar el cáncer o las enfermedades reumáticas).

Bioclavid puede afectar la acción de micofenolato de mofetilo (utilizado para prevenir el rechazo de órganos trasplantados).

#### **Embarazo y lactancia**

Si su hija va a tomar este medicamento y está embarazada o en periodo de lactancia o piensa que puede estarlo, informe a su médico o farmacéutico.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

#### **Información importante sobre alguno de los componentes de Bioclavid polvo para suspensión oral**

Este medicamento puede ser perjudicial para niños con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina.

También contiene glucosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. USO APROPIADO DE BIOCLAVID**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Bioclavid indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. La cantidad de suspensión (cuantos

mililitros) al día que debe tomar, y también cuantos días debe durar el tratamiento, será indicado por su médico.

**Niños que pesen 40 kg o más**

Esta formulación generalmente no está recomendada para adultos y niños que pesen más de 40 kg. Consulte con su médico o farmacéutico sobre otras presentaciones.

**Niños que pesen menos de 40 kg**

Todas las dosis se expresan en base al peso corporal del niño en kilogramos.

Su médico le aconsejará cuanto Bioclavid le debe dar a su bebé o niño.

Se le proporcionará un medidor de plástico dosificador. Debe utilizarlo para darle la dosis correcta a su bebé o niño. 1 medidor lleno equivale a 5 ml;  $\frac{3}{4}$  del medidor contiene 3,75 ml;  $\frac{1}{2}$  medidor contiene 2,5 ml y  $\frac{1}{4}$  de medidor contiene 1,25 ml de suspensión oral.

*Dosis recomendada:*

20 mg/5 mg a 60 mg/15 mg por kg/día, dividido en tres tomas.

**Pacientes con problemas de riñón e hígado**

- Si su hijo tiene problemas de riñón puede que le disminuyan la dosis. Puede que su médico elija una presentación diferente u otro medicamento.
- Si su hijo tiene problemas de hígado se le harán análisis de sangre más frecuentemente para comprobar cómo funciona su hígado.

**Cómo administrar Bioclavid**

- Agitar siempre bien el frasco antes de cada dosis. Divida las dosis equitativamente durante el día, con al menos 4 horas de diferencia. No tome 2 dosis en una hora.
- No administre Bioclavid a su hijo durante más de 2 semanas. Si su hijo se sigue encontrando mal debe volver a ver al médico.

**Si administra más Bioclavid del que debiera**

Si le administra a su hijo demasiado Bioclavid, pueden aparecer síntomas como malestar de estómago (náuseas, vómitos o diarrea) o convulsiones. Consulte a su médico lo antes posible. Lleve el frasco para enseñárselo al médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:** (011) 4962-6666/2247

**Hospital A. Posadas:** (011) 4654-6648/4658-7777

**Si olvidó administrar Bioclavid**

Si olvida administrar a su hijo una dosis, désela tan pronto como se acuerde. No le administre a su hijo la siguiente dosis demasiado pronto, espere al menos 4 horas antes de darle la siguiente dosis.

**Si su hijo deja de tomar Bioclavid**

Siga administrándole a su hijo Bioclavid hasta que acabe el tratamiento, aunque se encuentre mejor. Su hijo necesita tomar el tratamiento completo para que le ayude a combatir la infección. Si sobreviven bacterias, volverá a tener la infección.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

**Preparación de la suspensión oral:**

Agite el frasco para disgregar el polvo y añada la cantidad preestablecida de agua dividida en dos porciones (o llene el frasco hasta la marca), agitando bien o a continuación.

Una vez reconstruida, la suspensión podrá emplearse durante un máximo de 7 días. La suspensión reconstruida debe conservarse en la heladera (a temperatura de 2 ° C - 8 ° C), no congelar.

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Bioclavid puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos descritos abajo pueden aparecer con este medicamento.

**Síntomas a los que debe estar atento****Reacciones alérgicas:**

- Erupción cutánea.
- Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) que puede aparecer como puntos rojos o morados en la piel, pero que puede afectar a otras partes del cuerpo.
- Fiebre, dolor de articulaciones, glándulas hinchadas en el cuello, axilas o ingle.
- Hinchazón a veces de la cara o boca (angioedema), que causa dificultad para respirar.
- Colapso.

**Contacte con un médico inmediatamente** si su hijo sufre cualquiera de estos síntomas.  
**Interrumpa el tratamiento con Bioclavid.**

**Inflamación del intestino grueso:**

Que causa diarrea acuosa normalmente con sangre y moco, dolor de estómago y/o fiebre.

**Contacte con su médico lo antes posible** para que le aconseje si su hijo tiene estos síntomas.

**Efectos adversos muy frecuentes (Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):**

Diarrea (en adultos).

**Efectos adversos frecuentes (Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):**

- Candidiasis (infección por hongos en la vagina, boca o mucosas).
- Náuseas, especialmente cuando se toman dosis elevadas. Si le ocurre esto tome Bioclavid antes de las comidas.
- Vómitos.
- Diarrea (en niños).

**Efectos adversos poco frecuentes (Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):**

- Erupción cutánea, picazón.
- Urticaria (ronchas en la piel).
- Indigestión.
- Mareos.
- Dolor de cabeza.


**Efectos adversos poco frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre:**

- Aumento en algunas sustancias (enzimas) producidas por el hígado.

**Efectos adversos raros (Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):**

- Erupción de la piel, que puede formar ampollas (puntos oscuros en el centro, rodeados de un área más clara, con un círculo oscuro en los bordes: eritema multiforme).

Si tiene cualquiera de estos síntomas consulte a un médico urgentemente.



Novartis Argentina S.A.  
Farm. Paola Mandic  
Cte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado



*Efectos adversos raros que pueden aparecer en los análisis de sangre:*

- Bajo recuento de las células implicadas en la coagulación de la sangre.
- Bajo recuento de glóbulos blancos.

**Otros efectos adversos (frecuencia no conocida):**

Otros efectos adversos que han tenido lugar en un número muy pequeño de pacientes y cuya frecuencia exacta no se conoce.

- Reacciones alérgicas.
- Inflamación del intestino grueso.
- Inflamación de las membranas que protegen el cerebro (meningitis aséptica).
- Reacciones cutáneas graves:
  - Erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, particularmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson), y en su forma más grave, causando una descamación generalizada de la piel (necrólisis epidérmica tóxica, ocupa más del 30% de la superficie corporal).
  - Erupción generalizada con pequeñas ampollas con pus (dermatitis exfoliativa ampollar).
  - Erupción roja y ampollas con pus (pustulosis exantemática).
  - Síntomas de tipo gripal con erupción cutánea, fiebre, inflamación de glándulas y resultados anormales en los análisis de sangre (como aumento de los leucocitos (eosinofilia) y elevación de las enzimas hepáticas) (reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)).

**Contacte con un médico inmediatamente si su hijo tiene cualquiera de estos síntomas.**

- Inflamación del hígado (hepatitis).
- Ictericia, causada por el aumento de bilirrubina en sangre (una sustancia producida por el hígado) que puede hacer que la piel y el blanco de los ojos se tornen amarillentos.
- Inflamación de los conductos de los riñones.
- Retardo en la coagulación de la sangre.
- Hiperactividad.
- Convulsiones (en pacientes que toman dosis elevadas de Amoxicilina/Ácido clavulánico o que tienen problemas renales).
- Lengua negra que parece pilosa.
- Dientes manchados (en niños), que normalmente desaparece con el cepillado.

*Efectos adversos que pueden aparecer en los análisis de sangre o de orina:*

- Reducción importante en el número de glóbulos blancos.
- Bajo recuento de glóbulos rojos (anemia hemolítica).
- Cristales en la orina.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE BIOCLAVID

### Polvo seco

Conservar en un lugar fresco a temperatura hasta 25 °C, en el envase original para protegerlo de la luz y de la humedad.

No utilice Bioclavid después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

### Suspensión líquida

Conservar en heladera (2 °C – 8 °C). No congelar.

Una vez reconstituida, la suspensión debe usarse en los primeros 7 días.

#### 6. INFORMACION ADICIONAL

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

#### Fórmula

Cada 5 ml de suspensión oral de Bioclavid 125/31,25 mg contiene:

Amoxicilina (como trihidrato)..... 125,00 mg

Ácido clavulánico..... 31,25 mg

Excipientes: Talco 8,50 mg; dióxido de silicio 182,60 mg; harina de guar 25,00 mg; aspartamo 8,50 mg; citrato de sodio 8,30 mg; polvo aromático de melocotón albaricoque 4,30 mg; polvo aromatizante sabor naranja 20,00 mg; ácido cítrico anhidro 5,50 mg; sabor limón 1,80 mg.

Cada 5 ml de suspensión oral de Bioclavid 250/62,50 mg contiene:

Amoxicilina (como trihidrato)..... 250,00 mg

Ácido clavulánico..... 62,50 mg

Excipientes: Talco 8,50 mg; dióxido de silicio 171,60 mg; harina de guar 25,00 mg; aspartamo 8,50 mg; citrato de sodio 8,30 mg; polvo aromático de melocotón albaricoque 4,30 mg; polvo aromatizante sabor naranja 20,00 mg; ácido cítrico anhidro 6,00 mg; sabor limón 1,80 mg.

#### Presentaciones

Bioclavid 125/31,25 mg: Frasco conteniendo polvo para preparar 60, 75 y 100 ml de suspensión.

Bioclavid 250/62,50 mg: Frasco conteniendo polvo para preparar 60, 75 y 100 ml de suspensión.

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".*

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47744

Elaborado en:

**Sandoz G.m.b.H.**

Biochemiestraße 10, 6250 Kundl, Austria.

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**


Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Última revisión: Marzo 2018 (CDS 11/2017). Aprobado por Disposición N° \_\_\_\_\_.



Novartis Argentina S.A.  
Farm. Pedro de Heredia  
Cte. de Asesoría y Control  
Codirector Técnico - M.N. 13101  
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-33667778-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 16 de Julio de 2018

**Referencia:** 3692-18-7 inf paciente bioclavid polvo suspension ORAL

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.07.16 09:25:40 -03'00'

Maria Regina De La Sota  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.07.16 09:25:42 -03'00'

**PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE**

**Bioclavid \* 457 mg  
Amoxicilina/Ácido clavulánico  
400/57 mg  
Polvo para suspensión**

Industria Eslovena

Venta bajo receta archivada

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Bioclavid 457 mg y para qué se utiliza
2. Antes de usar Bioclavid 457 mg
3. Uso apropiado de Bioclavid 457 mg
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Bioclavid 457 mg
6. Información adicional

**1. QUÉ ES BIOCLAVID 457 MG Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Bioclavid 457 mg es un antibiótico que elimina las bacterias que causan infecciones. Contiene dos fármacos diferentes llamados amoxicilina y ácido clavulánico.

Amoxicilina pertenece al grupo de medicamentos conocido como "penicilinas" que a veces puede perder su eficacia (se inactiva). El otro componente (ácido clavulánico) evita que esto ocurra.

Bioclavid 457 mg polvo para suspensión se utiliza en bebés y niños para tratar las siguientes infecciones:

- Infecciones del oído medio y senos nasales.
- Infecciones del tracto respiratorio.
- Infecciones del tracto urinario.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos incluyendo infecciones dentales.
- Infecciones de los huesos y articulaciones.

**2. ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO**

**No administre Bioclavid 457 mg a su hijo**

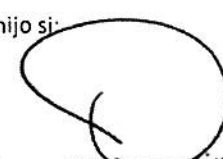
- Si es alérgico (hipersensible) a amoxicilina, ácido clavulánico, a las penicilinas o a cualquiera de los demás componentes.
- Si alguna vez ha tenido una reacción alérgica grave (de hipersensibilidad) a cualquier otro antibiótico. Esto podría incluir erupción cutánea o hinchazón de cara o cuello.
- Si alguna vez ha tenido problemas de hígado o ictericia (coloración amarillenta de la piel) al tomar un antibiótico.

**No le dé Bioclavid 457 mg si cualquiera de los puntos anteriores le aplica.** Antes de iniciar el tratamiento si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico.

**Precauciones y advertencias**

Informe a su médico o farmacéutico antes de administrar este medicamento a su hijo si:

- Tiene mononucleosis infecciosa.



**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. P. de Mauricio  
Calle Florida 13101  
Coordinador Tel. 011-4300-13101  
Apoderado



- Está recibiendo tratamiento para problemas de hígado o riñón.
- No orina regularmente.

Si no está seguro de si alguno de los anteriores síntomas le afecta a su hijo, informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Bioclavid 457 mg.

En algunos casos, su médico puede investigar el tipo de bacteria que está causando la infección de su hijo. Dependiendo de los resultados, su hijo puede recibir una presentación diferente de Bioclavid u otro medicamento.

#### Síntomas a los que debe estar atento

Bioclavid 457 mg puede empeorar determinadas condiciones existentes, o causar efectos adversos graves. Éstos incluyen reacciones alérgicas, convulsiones e inflamación del intestino grueso. Debe estar atento a determinados síntomas mientras tome Bioclavid 457 mg para reducir el riesgo de problemas.

#### Análisis de sangre y orina

Si a su hijo le están realizando análisis de sangre (como estudios del estado de los glóbulos rojos o estudios para comprobar el funcionamiento del hígado) o análisis de orina (para controlar los niveles de glucosa), informe a su médico o enfermera de que está tomando Bioclavid 457 mg. Esto es porque Bioclavid 457 mg puede alterar los resultados de estos tipos de análisis.

#### Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si su hijo está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta y medicamentos a base de plantas.

Si su hijo está tomando alopurinol (usado para la gota) con Bioclavid 457 mg, puede ser más probable que tenga una reacción alérgica en la piel.

Si su hijo está tomando probenecid (usado para la gota) su médico puede que le ajuste la dosis de Bioclavid 457 mg.

Si se toman anticoagulantes (como la warfarina) con Bioclavid 457 mg se necesitarán más análisis de sangre. Bioclavid 457 mg puede afectar la acción de metotrexato (medicamento empleado para tratar el cáncer o las enfermedades reumáticas).

Bioclavid 457 mg puede afectar la acción de micofenolato de mofetilo (utilizado para prevenir el rechazo de órganos trasplantados).

#### Embarazo y lactancia

Si su hija va a tomar este medicamento y está embarazada o en período de lactancia o piensa que puede estarlo, informe a su médico o farmacéutico.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

#### Información importante sobre alguno de los componentes de Bioclavid 457 mg polvo para suspensión

Este medicamento puede ser perjudicial para niños con fenilcetonuria porque contiene aspartamo (E-951) que es una fuente de fenilalanina.

También contiene glucosa. Si su médico ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### 3. USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

Siga exactamente las instrucciones de administración de Bioclavid 457 mg indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. La cantidad de suspensión (cuantos mililitros) al día que debe tomar el paciente, y también cuantos días debe durar el tratamiento, será indicado por su médico.

#### Niños que pesan menos de 40 kg

Todas las dosis se expresan en base al peso corporal del niño en kilogramos.

- Su médico le aconsejará cuanto Bioclavid 457 mg le debe dar a su bebe o niño.



- Se le proporcionará un medidor de plástico dosificador. Debe utilizarlo para darle la dosis correcta a su bebé o niño. 1 medidor lleno equivale a 5ml,  $\frac{3}{4}$  del medidor contiene 3,75 ml,  $\frac{1}{2}$  medidor contiene 2,5 ml, y  $\frac{1}{4}$  de medidor contiene 1,25 ml de suspensión oral.

- La dosis habitual para niños de 2 meses a 12 años es de 25 mg/kg al día hasta 45 mg/kg al día según la infección sea leve, moderada o severa, y administrados en dosis divididas.

- 25 mg / kg / día en infecciones leves a moderadas.
- 45 mg / kg / día en infecciones más severas.

#### **Pacientes con problemas de riñón e hígado**

- Si su hijo tiene problemas de riñón, puede que le disminuyan la dosis. Puede que su médico elija una presentación diferente u otro medicamento.
- Si su hijo tiene problemas de hígado se le harán análisis de sangre más frecuentemente para comprobar cómo funciona su hígado.

#### **Cómo administrar Bioclavid 457 mg**

- Agitar bien el frasco siempre antes de cada dosis.
- Administrar al comienzo de las comidas o un rato antes
- No administre Bioclavid 457 mg a su hijo durante más de dos semanas.

Si su hijo se sigue encontrando mal debe volver a ver al médico.

#### **Si se le administra más Bioclavid 457 mg del que debiera**

Si le administra a su hijo demasiado amoxicilina/ácido clavulánico, pueden aparecer síntomas como malestar de estómago (náuseas, vómitos o diarrea) o convulsiones. Consulte a su médico lo antes posible. Lleve el envase para enseñárselo al médico.

También puede llamar al Servicio de Información Toxicológica que aparece al pie de esta Información para el Paciente indicando el medicamento y la cantidad tomada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

#### **Si olvidó tomar Bioclavid 457 mg**

Si olvida administrar a su hijo una dosis, désela tan pronto como se acuerde. No le administre a su hijo la siguiente dosis demasiado pronto, espere al menos 4 horas antes de darle la siguiente dosis.

#### **Si su hijo deja de tomar Bioclavid 457 mg**

Siga administrándole a su hijo Bioclavid 457 mg hasta que acabe el tratamiento, aunque se encuentre mejor. Su hijo necesita tomar el tratamiento completo para que le ayude a combatir la infección. Si sobreviven bacterias, volverá a tener la infección.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

La cantidad de suspensión (cuantos mililitros) al día debe tomar el paciente, y también cuantos días debe durar el tratamiento, será indicado por su médico.

#### Preparación de la suspensión oral:

Preparación de la suspensión oral: agite el frasco para disgregar el polvo y añada la cantidad preestablecida de agua divide en dos porciones (o llene el frasco hasta la marca), agitando bien a continuación.

La concentración de amoxicilina / clavulánico en la solución reconstituida es de 400 mg de amoxicilina + 57 mg de clavulánico por cada 5 ml de BIOCLAVID 457 MG.

Una vez reconstituida, la suspensión podrá emplearse durante un tiempo máximo de 7 días. La suspensión reconstituida debe conservarse en la heladera (a una temperatura de 2° a 8°C), no congelar.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**



Novartis Argentina S.A.  
Farm. Prola División  
Cto. de Asesoría Regulaciones  
Codirector Técnico - M.N. 10101  
Apoderado



Al igual que todos los medicamentos, Bioclavid 457 mg puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos descritos abajo pueden aparecer con este medicamento.

#### Síntomas a los que debe estar atento

##### *Reacciones alérgicas:*

- Erupción cutánea.
- Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) que puede aparecer como puntos rojos o morados en la piel, pero que puede afectar a otras partes del cuerpo.
- Fiebre, dolor de articulaciones, glándulas hinchadas en el cuello, axilas o ingles.
- Hinchazón a veces de la cara o boca (angioedema), que causa dificultad para respirar.
- Colapso.

Contacte con un médico inmediatamente si su hijo sufre cualquiera de estos síntomas.

##### **Deje de administrar Bioclavid 457 mg**

*Inflamación del intestino grueso*, que causa diarrea acuosa normalmente con sangre y moco, dolor de estómago y/o fiebre.

Contacte con su médico lo antes posible para que le aconseje si su hijo tiene estos síntomas.

##### **Efectos adversos muy frecuentes**

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes:

- Diarrea (en adultos).

##### **Efectos adversos frecuentes**

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes:

- Candidiasis (infección por hongos en la vagina, boca o mucosas).
- Náuseas, especialmente cuando se toman dosis elevadas. Si le ocurre esto tome Bioclavid 457 mg antes de las comidas.
- Vómitos.
- Diarrea (en niños).

##### **Efectos adversos poco frecuentes**

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes:

- Erupción cutánea, picazón.
- Urticaria (ronchas en la piel).
- Indigestión.
- Mareos.
- Dolor de cabeza.

##### *Efectos adversos poco frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre:*

- Aumento en algunas sustancias (enzimas) producidas por el hígado.

##### **Efectos adversos raros**

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes:

- Erupción de la piel, que puede formar ampollas (eritema multiforme).

Si tiene cualquiera de estos síntomas consulte a un médico urgentemente.

##### *Efectos adversos raros que pueden aparecer en los análisis de sangre:*

- Bajo recuento de las células implicadas en la coagulación de la sangre.
- Bajo recuento de glóbulos blancos.

##### **Otros efectos adversos**



Novartis Argentina S.A.  
Farm. Puro Alambique  
Calleo Agrelo 1100 - Córdoba  
Codirector T. 0351 - M.H. 15101  
Apoderado



Otros efectos adversos que han tenido lugar en un número muy pequeño de pacientes y cuya frecuencia exacta no se conoce.

- Reacciones alérgicas.
- Inflamación del intestino grueso.
- Inflamación de las membranas que protegen el cerebro (meningitis aséptica).
- Reacciones cutáneas graves:
  - Erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, particularmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson), y en su forma más grave, causando una descamación generalizada de la piel.
  - Erupción generalizada con pequeñas ampollas con pus (dermatitis exfoliativa ampollar).
  - Erupción roja y ampollas con pus (pustulosis exantemática).
  - Síntomas de tipo gripal con erupción cutánea, fiebre, inflamación de glándulas y resultados anormales en los análisis de sangre (como aumento de los leucocitos (eosinofilia) y elevación de las enzimas hepáticas) (reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)).

**Contacte con un médico inmediatamente si su hijo tiene cualquiera de estos síntomas.**

- Inflamación del hígado (hepatitis).
- Ictericia, causada por el aumento de bilirrubina en sangre (una sustancia producida por el hígado) que puede hacer que la piel y el blanco de los ojos se tornen amarillentos.
- Inflamación de los conductos de los riñones.
- Retardo en la coagulación de la sangre.
- Hiperactividad.
- Convulsiones (en pacientes que toman dosis elevadas de Bioclavid 457 mg o que tienen problemas renales).
- Lengua negra que parece pilosa.
- Dientes manchados (en niños), que normalmente desaparece con el cepillado.

*Efectos adversos que pueden aparecer en los análisis de sangre o de orina:*

- Reducción importante en el número de glóbulos blancos.
- Bajo recuento de glóbulos rojos (anemia hemolítica).
- Cristales en la orina.

**Si tiene efectos adversos**

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto informe a su médico o farmacéutico.

## **5. CONSERVACIÓN DE BIOCLAVID 457 MG**

**Polvo seco**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

No utilice Bioclavid 457 mg después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

**Suspensión líquida**

Conservar en la heladera (2°-8°C), no congelar.

Una vez reconstituida, la suspensión debe utilizarse en los primeros 7 días.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

## **6. INFORMACION ADICIONAL**

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

**Fórmula**



Novartis Argentina S.A.  
Farm. Paula Maurizio  
Cta. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado





**SANDOZ** A Novartis  
Division



Cada 5 ml de suspensión oral de Bioclavid 457 mg contiene:

Amoxicilina (como trihidrato)..... 400,00 mg

Ácido clavulánico (como sal potásica)..... 57,00 mg

Excipientes: ácido cítrico anhidro, citrato sódico, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, goma de xantano, sílice coloidal anhidra, dióxido de silicio, aroma de fresas, sacarina sódica, manitol, c.s.

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

#### Presentación

Frasco conteniendo polvo para preparar 70 ml de suspensión.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.744.

Elaborado en:

Lek Pharmaceuticals d.d., Eslovenia

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Última revisión: Marzo 2018. Aprobado por Disposición N° \_\_\_\_\_

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Pablo Maurizio  
Gr. de Atención Primaria  
Codirector Técnico N. 13101  
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-33667651-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 16 de Julio de 2018

**Referencia:** 3692-18-7 inf paciente bioclavid polvo suspension

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.07.16 09:25:08 -03'00'

Maria Regina De La Sota  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.07.16 09:25:09 -03'00'