PROSPECTO

BIOXILINA PLUS DÚO 1g

AMOXICILINA 875 mg / ÁCIDO CLAVULÁNICO 125 mg

Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA **VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene: Amoxicilina (Trihidrato compactada) 875 mg, Ácido clavulánico 125 mg (como Clavulanato de potasio-celulosa microcristalina 1:1), Celulosa microcristalina pH 200* 45,9 mg, Croscarmelosa 23 mg, Estearato de Magnesio 14,5 mg, Methocel E-15 22,5 mg, Talco 15 mg, Carbowax 6000 7,5 mg, Dióxido de Titanio 15 mg, Isopropanol 300 mg, Cloruro de metileno 900 mg. *Como excipiente de ajuste.

FORMA FARMACÉUTICA:

Comprimidos recubiertos.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico de amplio espectro. Código ATC J01C R02.

INDICACIONES

Bioxilina Plus Dúo Oral está indicado para el tratamiento a corto plazo de las siguientes infecciones bacterianas:

- Tracto respiratorio superior (incluyendo nariz, garganta y oídos) por ejemplo en sinusitis bacteriana, otitis media.
- Tracto respiratorio inferior por ejemplo en bronquitis aguda y crónica, neumonía lobar y bronconeumonía.
- Infecciones genito-urinarias: cistitis, uretritis, pielonefritis, infección genital femenina.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos: forúnculos, abscesos, celulitis.
- Infecciones de huesos y articulaciones, en particular osteomielitis.
- Infecciones dentales, por ejemplo: abscesos dento-alveolares.

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del fármaco analizado.

Por lo tanto, se recomienda verificar los perfiles de sensibilidad local y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento antimicrobiano antes de prescribir Amoxicilina Ácido Clavulánico.

El análisis de sensibilidad más pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se realiza la prescripción; o bien, como alternativa, análisis locales, regionales o nacionales, tales como los obtenidos a través de la “Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina” (http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/#).

Las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano son habitualmente generadas por los Servicios de Infectología, los Comités de Control de Infecciones institucionales o Sociedades Científicas reconocidas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

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

Vía Oral: Comprimidos

Adultos y niños con peso mayor o igual a 40 kg:

- Dosis estándar: 875 mg/125 mg de amoxicilina/clavulánico dos veces por día.
- Dosis superior (especialmente indicada para infecciones como otitis media, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio inferior y del tracto urinario): 875 mg/125 mg de amoxicilina/ácido clavulánico tres veces por día.

Niños con peso menor de 40 kg:

- 25 mg/3,6 mg/kg/día a 45 mg/6,4 mg/kg/día dividido en 2 dosis al día.
- Hasta 70 mg/10 mg/kg/día dividido en 2 dosis al día para infecciones tales como otitis media, sinusitis e infecciones del tracto respiratorio inferior.

Las infecciones graves deben ser tratadas con la dosis más elevada recomendada. Los niños cuyo peso sea de 40 Kg o superior deben ser considerados como adultos para la dosificación.

Dado que los comprimidos no se deben partir, los niños que pesen menos de 25 kg no deben ser tratados con este medicamento; deben ser tratados preferentemente con otras formas farmacéuticas, suspensión o sobres pediátricos.

Insuficiencia renal — Dosis recomendada para adultos con disfunción renal:

Estos pacientes generalmente no requieren una reducción en la dosis a menos que la disfunción renal sea severa. Los pacientes con una tasa de filtración glomerular entre 10 y 30 ml/minuto deben recibir una dosis de 500 ó 250 mg cada 12 horas, dependiendo de la severidad de la infección. Pacientes con una tasa de filtración glomerular menor de 10 ml/minuto deben recibir 500 mg o 250 mg cada 24 horas dependiendo de la severidad de la infección.

Pacientes en hemodiálisis deben recibir 500 mg o 250 mg cada 24 horas dependiendo de la severidad de la infección y deben recibir una dosis adicional durante y al final de la diálisis.

Como cualquier otro tratamiento con antibióticos, deberá suspenderse la administración de Bioxilina Plus Dúo comprimidos recubiertos después de 48 horas de producirse el restablecimiento del paciente.

Insuficiencia hepática: dosificar con precaución y controlar la función hepática periódicamente.

Edad avanzada: no se considera necesario un ajuste de dosis.

Consideraciones adicionales:

La duración del tratamiento debe determinarse según la respuesta del paciente y la gravedad de la infección. Algunas infecciones pueden requerir períodos más largos de tratamiento, pero generalmente no se recomienda exceder los 14 días sin una evaluación médica.

Es aconsejable tomar amoxicilina/ácido clavulánico al inicio de una comida para minimizar posibles efectos gastrointestinales adversos y mejorar la absorción del medicamento. Bioxilina Plus Dúo comprimidos recubiertos PUEDE SER ADMINISTRADO CON LAS COMIDAS, YA QUE NO SE VE AFECTADO POR LOS ALIMENTOS.

CONTRAINDICACIONES

Alergia a la penicilina y/o Cefalosporinas. El riesgo beneficio deberá ser cuidadosamente evaluado en: Mononucleosis infecciosa (ya que existe un porcentaje alto de aparición de rash cutáneo en pacientes que reciben penicilina).

Antecedentes de ictericia o insuficiencia hepática asociadas con la administración de penicilinas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:

Antes de la iniciación de la terapia con Bioxilina Plus Dúo, es conveniente efectuar una minuciosa pesquisa en los pacientes en lo referente a antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas u otras sustancias alergénicas. Si ocurriera una reacción alérgica durante el tratamiento con Bioxilina Plus Dúo, el tratamiento debe ser interrumpido inmediatamente y ser instituida la terapia apropiada, que puede ser en los casos de emergencia el Oxígeno, Epinefrina, Esteroides por vía endovenosa y el mantenimiento de una vía aérea permeable inclusive a través de la intubación traqueal.

Serios episodios ocasionalmente fatales de hipersensibilidad (reacciones anafilácticas) en pacientes a los que se administró terapia con penicilínicos. Estas reacciones ocurren con mayor frecuencia en pacientes con historia conocida de hipersensibilidad a las penicilinas o pacientes con historias de reacciones de hipersensibilidad a múltiples alergenos. Se han reportado también en pacientes con historia de hipersensibilidad a la penicilina que han experimentado severas reacciones cuando fueron tratados con cefalosporinas.

Se han registrado casos de reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas severas) y a veces mortales, en pacientes tratados con penicilinas.

Las reacciones de hipersensibilidad también pueden progresar a Síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio. 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 terapia alternativa.

Se describió el riesgo de padecer reacciones cutáneas severas con el uso de Amoxicilina/Clavulánico, como Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pústula exantemática generalizada aguda (PEGA). En caso de que los pacientes desarrollen una erupción en piel, deberían ser monitoreados en forma estrecha y si las lesiones progresan, suspender la medicación.

Se ha notificado Síndrome de enterocolitis inducida por fármacos (DIES) principalmente en niños que reciben Amoxicilina/Clavulánico. DIES es una reacción alérgica con el síntoma principal de vómitos prolongados (de 1 a 4 horas después de administrar el medicamento) en ausencia de síntomas alérgicos en la piel o respiratorios. Otros síntomas pueden incluir dolor abdominal, diarrea, hipotensión o leucocitosis con neutrofilia. Ha habido casos graves que incluyen progresión al shock.

En muy raras ocasiones se ha observado cristaluria (incluyendo lesión renal aguda) 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.

La colitis pseudomembranosa ha sido reportada para otros agentes antimicrobianos incluida la asociación de Amoxicilina-clavulánico y que en ocasiones ha alcanzado una gran severidad que puede comprometer la vida. De todas maneras, es muy importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarreas importantes seguidas de la administración de los agentes antibacterianos. El tratamiento con agentes antibacterianos puede alterar el contenido normal de la flora bacteriana del colon permitiendo consecuentemente el crecimiento del Clostridium, pudiendo ser que una toxina producida por el Clostridium sea la causa primaria de la colitis

pseudomembranosa; generalmente responde a la suspensión del fármaco. En casos más severos es importante considerar la administración parenteral de líquidos, electrolitos, suplementos proteicos asociados con drogas antibacterianas clínicamente efectivas contra la colitis producida por Clostridium Difficile.

Bioxilina Plus Dúo debe ser usada con precaución en pacientes con disfunción hepática. La toxicidad hepática asociada al uso de Amoxicilina con Ácido Clavulánico es usualmente reversible. En muy raras ocasiones se han reportado casos de muerte, considerándose que la frecuencia de esta es menor de una muerte por 4.000.000 de prescripciones.

PRECAUCIONES

Bioxilina Plus Dúo presenta la característica de toxicidad de los antibióticos del grupo de los penicilínicos, por lo que es conveniente un análisis periódico de las funciones de distintos órganos incluyendo el renal, hepático y hematopoyético, fundamentalmente cuando el paciente es sometido a terapias prolongadas.

Un alto porcentaje de pacientes con mononucleosis infecciosa que reciben Amoxicilina pueden desarrollar un rash eritematoso en la piel. Por lo tanto, los antibióticos del tipo de la Amoxicilina no deberían ser administrados en pacientes con mononucleosis infecciosa.

La posibilidad de superinfecciones y micosis debe ser tenida en cuenta durante el tratamiento con Amoxicilina – Ácido Clavulánico. Si estas infecciones ocurrieran (usualmente ocasionadas por Pseudomonas o cándida) la droga debe ser discontinuada y se instalará el tratamiento adecuado.

Durante el tratamiento es posible que se detecte aumento de las transaminasas hepáticas, principalmente la transaminasa glutámica oxalacética.

Es posible observar una disminución transitoria de los valores de estriol y estrona conjugados y de la concentración plasmática de estradiol, por lo que se recomienda usar un método anticonceptivo alternativo y adicional en los pacientes que reciben preparados que contienen estrógeno y progestágeno.

Deberá ajustarse la dosificación en caso de insuficiencia renal si la prescripción se evaluara beneficiosa.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS ESPECIALES DE INTERACCIÓN

El Probenecid disminuye la secreción tubular de Amoxicilina, por lo que su uso combinado con esta última puede resultar en un incremento de los niveles séricos de antibiótico.

El uso simultáneo con Allopurinol puede aumentar la incidencia de rash cutáneo, sobre todo en pacientes hiperuricémicos. Los siguientes fármacos bacteriostáticos pueden interferir con los efectos bactericidas de las penicilinas: Cloranfenicol, Eritromicina, Sulfamidas o Tetraciclinas. Anticonceptivos orales: puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos que contengan estrógenos.

Anticoagulantes orales: se ha observado una prolongación del tiempo de sangría, del tiempo de protrombina y del RIN en algunos pacientes tratados con Warfarina ó acenocumarol y Amoxicilina. Bioxilina Plus Dúo debe usarse con precaución en pacientes que estén bajo tratamiento anticoagulante. Pueden ser necesarios controles adicionales de la coagulación y/o ajustes de las dosis de los anticoagulantes orales.

Metotrexato: las penicilinas pueden reducir la excreción de metotrexato causando aumento en su toxicidad.

Micofenolato de mofetilo: en pacientes que reciben micofenolato de mofetilo, se ha notificado una reducción de la concentración del metabolito activo ácido micofenólico de aproximadamente un 50% tras el comienzo de la administración oral de amoxicilina con ácido clavulánico. Esta reducción puede no representar cambios en la exposición global al ácido micofenólico. Por lo tanto,

normalmente no será necesario un cambio en la dosis de micofenolato de mofetilo en ausencia de evidencia clínica de rechazo de injerto. Sin embargo, se debe realizar una monitorización clínica durante la combinación y después del tratamiento antibiótico.

Empleo en pediatría

Su empleo en pediatría ha sido amplio sin demostrar problemas específicos atribuibles al fármaco; de todas maneras, un desarrollo incompleto de la función renal en los recién nacidos puede demorar la excreción del antibiótico aumentando su vida media.

El uso de penicilinas en lactantes y niños puede dar lugar a sensibilización, diarrea, candidiasis y rash cutáneo. Puede producir inflamación en la boca y glositis.

Empleo en ancianos

La Amoxicilina + el Ácido clavulánico han sido utilizados en la población geriátrica sin que se hayan documentado efectos deletéreos atribuibles al fármaco. Sin embargo, en los pacientes añosos con compromiso de la función renal, es posible que se deba realizar un ajuste de la dosificación.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

La Amoxicilina + el Ácido Clavulánico atraviesan la barrera placentaria. No han sido documentados trastornos teratogénicos a pesar del amplio uso de este antibiótico en embarazadas y lactantes, categorizada por la FDA para el embarazo como Grupo B.

Lactancia

La Amoxicilina + el Ácido clavulánico se distribuye en la leche materna en bajas concentraciones; no han sido descriptos problemas en el humano atribuibles al antibiótico, aunque ocasionalmente pudieran presentarse en el niño diarrea, candidiasis y rash en la piel. Amoxicilina/Ácido clavulánico solo se debe usar mientras se esté dando el pecho tras la evaluación del riesgo/beneficio por parte del médico.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE 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

Los efectos secundarios, como en el caso de Amoxicilina, son poco frecuentes y suelen ser de naturaleza leve y transitoria.

- Manifestaciones gastrointestinales: ocasionalmente se ha observado diarrea, náuseas, vómitos, dispepsia, epigastralgia y candidiasis mucocutánea como expresión de disbacteriosis. Raras veces se han registrado casos de Síndrome de enterocolitis inducida por fármacos (DIES), pancreatitis aguda y colitis (incluyendo colitis pseudomembranosa).
- Manifestaciones de hipersensibilidad: erupción, prurito, urticaria. Raras veces se ha registrado eritema multiforme, SSJ, NET, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pústula exantemática generalizada aguda (PEGA), dermatitis exfoliativa, Enfermedad por IgA lineal. Al igual que con otros β-lactámicos se han registrado angioedema y shock anafiláctico. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden progresar a Síndrome de Kounis. En raras oportunidades puede producirse nefritis intersticial.
- Manifestaciones hematológicas: se han observado raramente, neutropenia, eosinofilia, anemia y disfunción plaquetaria.
- Manifestaciones sobre el sistema nervioso central: hiperactividad, agitación, ansiedad, insomnio, confusión, cambio de carácter, mareos. En raras ocasiones se ha observado casos de Meningitis Aséptica.

- Manifestaciones cardíacas: Síndrome de Kounis.
- Manifestaciones genitourinarias: excepcionalmente puede producirse cristaluria (incluyendo lesión renal aguda). En raras oportunidades puede producirse nefritis intersticial.
- Como dosis parenterales altas es posible la aparición de convulsiones especialmente en pacientes urémicos. (Rara – Grave)
- Excepcionalmente, casos de Síndrome de Stevens-Johnson y eritema polimorfo.
- Manifestaciones hepáticas: se ha observado un aumento moderado de AST y/o ALT en pacientes tratados con penicilinas semisintéticas, pero se desconoce la importancia de este hallazgo. Se reportaron, en raras ocasiones, casos de hepatitis e ictericia con Bioxilina Plus Dúo. No obstante, a veces puede ser grave. Se ha observado principalmente en pacientes adultos, de edad avanzada y con mayor frecuencia en varones.

Puede que se produzcan signos y síntomas durante el tratamiento, aunque se manifiestan con mayor frecuencia una vez que se ha finalizado el mismo, incluso después de transcurridas seis semanas. Los mismos suelen ser reversibles. No obstante, en circunstancias extremadamente raras, se han detectado casos de muerte, asociados generalmente con enfermedades subyacentes o medicaciones concomitantes.

SOBREDOSIFICACIÓN

Es muy raro que ocurran problemas de sobredosificación con Bioxilina Plus Dúo; si esto ocurriera se observan síntomas gastrointestinales, desequilibrio hídrico y de electrolitos. Se pueden tratar sintomáticamente prestando atención al balance de agua y electrolitos. Se puede eliminar de la circulación sanguínea por hemodiálisis.

En caso de producirse ésta, suspender el fármaco y comunicarse inmediatamente con los siguientes Centros de Toxicología:

- Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (Gallo 1330, CABA): 0800-444-8694 / (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital General de Niños Pedro Elizalde (Montes de Oca 40, CABA): (011) 4363-2100 / 2200 int. 6217
- Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández (Cerviño 3356, CABA): (011) 4808-2600
- Hospital Nacional Posadas (Av. Marconi y Pte. Illia, El Palomar, Buenos Aires): (011) 4654-6648 / 4658-7777 / Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160
- Hospital de Niños "Sor María Ludovica" (Calle 14 N.º 1631, B1904 La Plata, Buenos Aires): (0221) 453-5901 / Línea Gratuita: 0-800-222-9911

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas — Mecanismo de acción

Bioxilina Plus Dúo es un agente antibiótico de actividad contra patógenos bacterianos habituales en la práctica diaria. La acción inhibidora sobre las β-lactamasas del Clavulanato extiende el espectro de la Amoxicilina abarcando un espectro mayor de microorganismos, incluyendo aquellos resistentes a otros antibióticos β-lactámicos. El componente bactericida de la asociación es la Amoxicilina, que al igual que la bencilpenicilina actúa frente a microorganismos sensibles durante la etapa de multiplicación activa, por inhibición de la biosíntesis de mucopéptidos de la pared celular. Tiene acción bactericida y su efecto depende de su capacidad para alcanzar y unirse a las proteínas que ligan penicilinas (PBP-1 y PBP-3) localizadas en la membrana citoplasmática bacteriana. Las bacterias que se dividen en forma rápida son las más sensibles a la acción de las penicilinas.

Aunque el ácido clavulánico no posee actividad antibacteriana útil, excepto contra Neisseria, los estudios bioquímicos en sistemas bacterianos libres de células han demostrado que es un inhibidor irreversible de varias Beta-lactamasas importantes, que se presentan en los gérmenes resistentes a la penicilina. La propiedad del Ácido clavulánico de evitar la destrucción de las penicilinas por

parte de microorganismos resistentes se confirma en estudios con gérmenes completos, que utilizan cepas resistentes, en los que el Sulbactam despliega efectos sinérgicos notables cuando se administra junto con las penicilinas mientras que posee poco o ningún efecto sobre la actividad de la penicilina en el ataque contra cepas sensibles.

No solo eliminará patógenos primarios, sino que también no será inactivado por microorganismos patógenos productores de β-lactamasas.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

El tiempo que las concentraciones séricas se mantienen por encima de la concentración mínima inhibitoria (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: la inactivación por las beta-lactamasas que no son inhibidas por ácido clavulánico, incluyendo las clases B, C y D; y la alteración de las proteínas que se unen a la penicilina (PBP) 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 Gramnegativas.

Los puntos de corte de los ensayos de susceptibilidad de la concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) están listados en la página web de la Agencia Europea del Medicamento. 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

Microorganismos aerobios Grampositivos: Enterococcus faecalis, Gardnerella vaginalis, Staphylococcus aureus (sensible a meticilino), Estafilococos coagulasa negativos (sensibles a meticilino), Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes y otros estreptococos beta-hemolíticos del grupo Streptococcus viridans.

Microorganismos aerobios Gramnegativos: Capnocytophaga sp, Eikenella corrodens, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida.

Microorganismos anaerobios: Bacteroides fragilis, Fusobacterium nucleatum, Prevotella spp.

Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema

Microorganismos aerobios Grampositivos: Enterococcus faecium. Microorganismos aerobios Gramnegativos: Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris.

Microorganismos intrínsecamente resistentes

Microorganismos aerobios Gramnegativos: Acinetobacter sp., Citrobacter freundii, Enterobacter sp., Legionella pneumophila, Morganella morganii, Providencia spp., Pseudomonas sp., Serratia sp., Stenotrophomonas maltophilia. Otros microorganismos: Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Coxiella burnetii, Mycoplasma pneumoniae.

Nota: sensibilidad intermedia natural en ausencia de mecanismo de resistencia adquirido; todos los estafilococos resistentes a meticilino son resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico; Streptococcus pneumoniae resistentes a penicilina no deben ser tratados con esta presentación de amoxicilina/ácido clavulánico; se han reportado cepas de Haemophilus influenzae con sensibilidad disminuida en algunos países de la UE con una frecuencia mayor del 10%.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

La amoxicilina y el ácido clavulánico se disocian completamente en solución acuosa a pH fisiológico. Ambos componentes se absorben bien y rápidamente tras la administración por vía oral. La absorción es óptima cuando el medicamento se toma al principio de las comidas. 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 (Tmáx) en cada caso es de aproximadamente 1 hora.

A continuación, se presentan los resultados farmacocinéticos de un estudio en el que se administró amoxicilina/ácido clavulánico (875 mg/125 mg, comprimidos 2 veces al día) a grupos de voluntarios sanos en ayunas.

Principio(s) activo(s)	Dosis (mg)	Cmax (µg/ml)	Tmax* (h)	AUC 0-24h (µg.h/ml)	T ½ (h)
Amoxicilina (Amox/Clav 875 mg/125 mg)	875	11,64±2,78	1,5 (1,0-2,5)	53,52±12,31	1,19±0,21
Ácido clavulánico (Amox/Clav 875 mg/125 mg)	125	2,18±0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16±3,04	0,96±0,12

*Amox.- amoxicilina, Clav.- ácido clavulánico. *Mediana (rango).*

Las concentraciones séricas de amoxicilina y ácido clavulánico alcanzadas con amoxicilina/ácido clavulánico 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 la 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 el 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. La 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. La amoxicilina, como la mayoría de las penicilinas, se detecta en la leche materna. También se detectan trazas de ácido clavulánico en la leche materna. Tanto la amoxicilina como el ácido clavulánico atraviesan la barrera placentaria.

Biotransformación

La 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 elimina 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 el ácido clavulánico se elimina por mecanismos tanto renales como no renales.

Amoxicilina/ácido clavulánico tiene una semivida 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 un 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.

Edad

La semivida 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.

Sexo

Tras la administración oral de amoxicilina/clavulánico 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 la amoxicilina/ácido clavulánico 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 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 amoxicilina/ácido clavulánico demuestran irritación gástrica y vómitos y lengua “decolorada”. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con amoxicilina/ácido clavulánico o sus componentes.

CONSERVACIÓN

Conservar este producto en lugar fresco y seco a temperatura ambiente controlada entre 10°C y 25°C.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 14, 20 y 700 comprimidos, siendo ésta última para Uso Exclusivo de Hospitales.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

“MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

USO EXTERNO

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 45.739

LABORATORIO BIOSINTEX S.A.

Salom 657 C1277ABG - C.A.B.A.

Elaborado en: Av. Brasil 3131 - C1260ABA - C.A.B.A.

Directora Técnica: Farmacéutica Leticia Fabbri

Fecha de última revisión autorizada por ANMAT: 07/2025

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

BIOXILINA PLUS DÚO 1g
AMOXICILINA 875 mg / ÁCIDO CLAVULÁNICO 125 mg
Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA **VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

LEA CUIDADOSAMENTE ESTA INFORMACIÓN ANTES DE USAR EL MEDICAMENTO.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si necesita consejo o más información, consulte a su farmacéutico.

Si los síntomas persisten o empeoran por más de 48 horas consulte con su médico.

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

Informe a su médico o farmacéutico si está usando, o ha usado recientemente, cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica.

1. ¿Qué es Bioxilina Plus Dúo 1g y para qué se usa?

Bioxilina Plus Dúo 1g es un agente antibiótico que elimina las bacterias que causan las infecciones. Contiene dos fármacos diferentes llamados amoxicilina y ácido clavulánico. La 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.

Los antibióticos se utilizan para tratar infecciones bacterianas y no sirven para tratar infecciones víricas como la gripe ó el catarro. Es importante que siga las instrucciones relativas a la dosis, el intervalo de administración y la duración del tratamiento indicadas por su médico.

Bioxilina Plus Dúo 1g se utiliza en niños y adultos para tratar las siguientes infecciones:

- Infecciones del oído medio y de los 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. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bioxilina Plus Dúo 1g?

No tome Bioxilina Plus Dúo 1g:

- sí es alérgico a la amoxicilina, al ácido clavulánico, a las penicilinas o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- 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 garganta.
- si alguna vez ha tenido problemas de hígado o ictericia (coloración amarillenta de la piel) al tomar un antibiótico.

→ No tome Bioxilina Plus Dúo 1g si se incluye en alguno de los puntos anteriores. Antes de iniciar el tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico, si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Bioxilina Plus Dúo 1g 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 le afecta, informe a su médico o farmacéutico antes de tomar amoxicilina/ácido clavulánico.

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 Bioxilina Plus Dúo 1g u otro medicamento.

Síntomas a los que debe estar atento

Bioxilina Plus Dúo 1g puede empeorar determinadas condiciones existentes, o causar efectos adversos graves. Estos incluyen reacciones alérgicas, convulsiones e inflamación del intestino grueso. Debe estar atento a determinados síntomas mientras tome Bioxilina Plus Dúo 1g 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 amoxicilina/ácido clavulánico. Esto es porque Bioxilina Plus Dúo 1g puede alterar los resultados de estos tipos de análisis.

Otros medicamentos y Bioxilina Plus Dúo 1g

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Si está tomando alopurinol (usado para la gota) con amoxicilina/ácido clavulánico, puede ser más probable que sufra una reacción alérgica en la piel.

Si está tomando Probenecid (usado para tratar la gota), el uso concomitante de Probenecid puede reducir la excreción de amoxicilina y no se recomienda.

Si se toman anticoagulantes (como la Warfarina) con Bioxilina Plus Dúo 1g se necesitarán más análisis sanguíneos.

Bioxilina Plus Dúo 1g puede afectar la acción de metotrexato (medicamento empleado para tratar el cáncer y psoriasis grave); las penicilinas pueden reducir la excreción de metotrexato y causar un aumento potencial de los efectos adversos.

Bioxilina Plus Dúo 1g puede afectar a la forma en que actúa micofenolato de mofetilo (un medicamento utilizado para prevenir el rechazo de órganos en pacientes trasplantados).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Bioxilina Plus Dúo 1g 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. ¿Cómo tomar Bioxilina Plus Dúo 1g?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

<u>Vía Oral: Comprimidos</u>

Adultos y niños con peso mayor o igual a 40 kg:

- Dosis estándar: 875 mg/125 mg de amoxicilina/clavulánico dos veces por día.
- Dosis superior (especialmente indicada para infecciones como otitis media, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio inferior y del tracto urinario): 875 mg/125 mg de Bioxilina Plus Dúo 1g tres veces por día.

Niños con peso menor de 40 kg:

- 25 mg/3,6 mg/kg/día a 45 mg/6,4 mg/kg/día dividido en 2 dosis al día.
- Hasta 70 mg/10 mg/kg/día dividido en 2 dosis al día para infecciones tales como otitis media, sinusitis e infecciones del tracto respiratorio inferior.

Pacientes con problemas de riñón e hígado

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

¿Cómo tomar Bioxilina Plus Dúo 1g?

- Tomar con las comidas.
- Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua.
- No tome Bioxilina Plus Dúo 1g durante más de 2 semanas. Si se sigue encontrando mal consulte a su médico.

Si toma más Bioxilina Plus Dúo 1g del que debe:

Si toma 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 consigo para mostrárselo al médico.

En caso de sobredosis o ingestión accidental consulte inmediatamente a su médico, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital General de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez” Tel.: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital Nacional “Prof. A. Posadas” Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4808-2655 // 4801-7767

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Los efectos adversos que aparecen a continuación pueden tener lugar con este medicamento.

Reacciones alérgicas — síntomas a los que debe estar atento:

- 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 garganta (angioedema), que causa dificultad para respirar.
- Colapso.

→ Contacte a su médico inmediatamente si sufre cualquiera de estos síntomas. Deje de tomar Bioxilina Plus Dúo 1g.

Inflamación del intestino grueso:

Inflamación del intestino grueso, que causa diarrea acuosa, generalmente con sangre y moco, dolor de estómago y/o fiebre. Contacte a su médico lo antes posible para que le aconseje, si 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):

- Aftas (Cándida – infección por hongos en la vagina, boca o mucosas).

- Náuseas, especialmente cuando se toman dosis elevadas → si le ocurre esto, tome Bioxilina Plus Dúo 1g con las comidas.
- Vómitos.
- Diarrea (en niños).

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

- Erupción cutánea, picor.
- Erupción pruriginosa aumentada (roncha urticaria).

Efectos adversos que pueden aparecer en sus 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 UD. ESTÁ EMBARAZADA O EN PERÍODO DE LACTANCIA CONSULTE CON SU MÉDICO ANTES DE UTILIZAR ESTE PRODUCTO

¿Tiene usted alguna pregunta?

Comuníquese sin cargo al 0800-122-8008 o con ANMAT Responde 0800-333-1234.

Consultas Biosintex: 0810-777-6327

consultas@biosintex.com.ar / www.biosintex.com.ar

CONSERVACIÓN:

Conservar este producto en lugar fresco y seco a temperatura entre 10 y 25°C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo: 10, 14, 20 y 700 comprimidos, siendo ésta última para Uso Exclusivo de Hospitales.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

“MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO Y/O SU FARMACÉUTICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N°: 45.739

LABORATORIO BIOSINTEX S.A.

Salom 657 (C1277ADC) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Elaborado en: Av. Brasil 3131 - C1260ABA - C.A.B.A.

Directora técnica: Leticia Fabbri – Farmacéutica

Fecha de última revisión del prospecto autorizado por la ANMAT: 07/2025