

KLONALMOX AMOXICILINA ÁCIDO CLAVULÁNICO

Comprimidos recubiertos orales. Polvo para preparar suspensión oral lactante. Polvo para preparar suspensión oral pediátrica.

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA:

KLONALMOX comprimidos recubiertos (1):

Cada comprimido recubierto oral contiene:

Amoxicilina (como trihidrato) 500 mg
Ácido clavulánico (como sal potásica)125 mg

Excipientes autorizados:

Almidón glicolato sódico, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 400, c.s.

KLONALMOX comprimidos recubiertos (2):

Cada comprimido recubierto oral contiene:

Amoxicilina (como trihidrato) 875 mg
Ácido clavulánico (como sal potásica)125 mg

Excipientes autorizados:

Almidón glicolato sódico, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Talco, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 400, c.s.

KLONALMOX polvo para preparar suspensión oral pediátrica:

Cada 5 ml de suspensión oral pediátrica contiene:

Amoxicilina (como trihidrato)..... 250 mg
Ácido clavulánico (como sal potásica) 62,5 mg

Excipientes autorizados:

Goma xantana, Sacarina sódica, Dióxido de silicio coloidal, Ácido succínico polvo, Manitol polvo, Esencia de frutilla polvo, c.s.

KLONALMOX polvo para preparar suspensión oral lactante:

Cada 5 ml de suspensión oral lactante contiene:

Amoxicilina (como trihidrato)125 mg
Ácido clavulánico (como sal potásica) 31,25 mg

Excipientes autorizados:

Carboximetilcelulosa, Sacarina sódica, Dióxido de silicio coloidal, Ácido succínico, Manitol, Esencia de naranja. c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antibiótico β-lactámico resistente a las β-lactamasas.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

KLONALMOX es una combinación antibacteriana oral constituida por el antibiótico semisintético Amoxicilina y el inhibidor de las β-lactamasas Clavulanato de potasio (la sal potásica de Ácido clavulánico).

El Ácido clavulánico posee la habilidad de inactivar a una amplia variedad de β-lactamasas bloqueando los sitios activos de estas enzimas. El Ácido clavulánico es particularmente activo frente a las β-lactamasas mediadas por plásmidos clínicamente importantes, frecuentemente responsables de la resistencia transferida a otras penicilinas y cefalosporinas.

La Amoxicilina ejerce una acción bactericida de amplio espectro contra muchos microorganismos gram positivos y gram negativos. La Amoxicilina, sin embargo, es sensible a la degradación por β-lactamasas y por ello el espectro de acción de la misma no incluye a los microorganismos que producen estas enzimas. El Ácido clavulánico es una β-lactama, estructuralmente relacionada con las penicilinas, que posee la habilidad de inactivar un amplio espectro de β-lactamasas comúnmente encontradas en microorganismos resistentes a las penicilinas y cefalosporinas. La combinación de Amoxicilina con Ácido clavulánico protege a la Amoxicilina de la degradación por parte de β-lactamasas y extiende así el espectro de actividad del antibiótico a muchas otras bacterias normalmente resistentes a la Amoxicilina y a otros antibióticos β-lactámicos.

Si bien los estudios in vitro han demostrado efectividad de esta combinación frente a la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, no se ha documentado eficacia clínica en otras infecciones que no sean las nombradas en **INDICACIONES**.

Aerobios gram positivos: *Staphylococcus aureus* (productor y no productor de β-lactamasas). (No es activa frente a metililino/oxacilino resistentes)

Aerobios gram negativos: especie de *Enterobacter* (aunque la mayoría de las cepas de las distintas especies de *Enterobacter* son resistentes in-vitro, se ha demostrado eficacia clínica en el tratamiento de infecciones urinarias por estos microorganismos), *Escherichia coli* (productoras y no productoras de β-lactamasas), *Haemophilus influenzae* (productor y no productor de β-lactamasas), especies de *Klebsiella* (todas las cepas conocidas son productoras de β-lactamasas), *Moraxella catarrhalis* (productora y no productoras de β-lactamasas).

Se dispone de los siguientes datos in-vitro pero la significancia clínica de los mismos se desconoce.

La combinación Amoxicilina/Ácido clavulánico exhibe concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) in-vitro de 0,5 mcg/ml o menores contra la mayoría (>90 %) de las cepa de *Streptococcus pneumoniae* (dado que la Amoxicilina tiene mayor actividad in-vitro contra Streptococcus pneumoniae que la Ampicilina o Penicilina, la mayoría de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad intermedia a la Ampicilina o Penicilina son totalmente sensibles frente a la Amoxicilina), CIMs de 0,06 mcg/ml o menores frente a la mayor parte (>90 %) de las cepas de *Neisseria gonorrhoeae*, CIMs de 4 mcg/ml o menores frente a la mayor parte (>90 %) de las cepas de estafilococos y bacterias anaeróbicas y CIMs de 8 mcg/ml o menores frente a la mayor parte (>90 %) de las cepas de otros microorganismos listados. Sin embargo, con excepción de los organismos que se han visto que responden a la Amoxicilina solamente, la seguridad y efectividad en infecciones clínicas por estos microorganismos no se han establecido en estudios clínicos bien controlados.

Aerobios gram positivos:

*Enterococcus faecalis**, *Staphylococcus epidermidis* (productor y no productor de β-lactamasas), *Staphylococcus saprophyticus* (productor y no productor de β-lactamasas), *Streptococcus pneumoniae****, *Streptococcus pyogenes***, *Streptococcus* del grupo *viridians***.

Aerobios gram negativos:

Eikenella corrodens (productoras y no productoras de β-lactamasas), *Neisseria gonorrhoeae** (productoras y no productoras de β-lactamasas) y *Proteus mirabilis** (productor y no productor de β-lactamasas).

Bacterias anaerobias:

Especie de *Bacteroides* (incluyendo *Bacteroides fragilis*) (productor y no productor de β-lactamasas), especies de *Fusobacterium* (productor y no productor de β-lactamasas), especie de *Peptostreptococcus****.

*Estudios clínicos adecuados y bien controlados han establecido la efectividad de la Amoxicilina sola en el tratamiento de ciertas infecciones clínicas debidas a estos microorganismos.

**Estos son microorganismos no productores de β-lactamasas y por lo tanto son sensibles a la Amoxicilina sola.

*** Ver los ítems * y **

EVALUACIÓN DE LA SENSIBILIDAD:

Técnicas por dilución:

Se utilizan métodos cuantitativos para determinar las CIMs. Estas CIMs proveen una estimación de la sensibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. Las CIMs deberían determinarse utilizando un procedimiento estandarizado. Los procedimientos estandarizados están basados en un método de dilución (caldo o agar) o equivalentes con concentraciones estandarizadas de inóculo y concentraciones estandarizadas de polvo de Amoxicilina/Clavulanato potásico. El patrón de dilución recomendado utiliza un cociente constante 2/1 de Amoxicilina/Clavulanato potásico en todos los tubos con cantidades variables de Amoxicilina. Las CIMs se expresan así en términos de Amoxicilina con un cociente constante de 2 partes de Amoxicilina por cada parte de Clavulanato potásico. Los valores de las CIMs deben ser: Para aerobios gram negativos entéricos:

CIM s (mcg/ml)	Interpretación
< o igual a 8/4	(S) Sensible
16/8	(I) Intermedio
> o igual 32/16	(R) Resistente

Para especies de *Staphylococcus* y *Haemophilus* (Los *Staphylococcus* metililino/oxacilino resistentes deben considerarse resistentes a la Amoxicilina/Clavulanato potásico)

CIM s (mcg/l)	Interpretación
< o igual a 4/2	(S) Sensible
> o igual 8/4	(R) Resistente

Para *Streptococcus pneumoniae*: Los aislados deben ser testeados utilizando Amoxicilina/Ácido clavulánico y deben a usarse los siguientes criterios:

CIM s (mcg/ml)	Interpretación
< o igual a 0,5/0,25	(S) Sensible
1/0,5	(I) Intermedio
> o igual 2/1	(R) Resistente

Un resultado "sensible" indica que el patógeno es posible de ser inhibido si el compuesto antimicrobiano en sangre alcanza la concentración que usualmente se logra. Un resultado "intermedio" indica que el resultado debe ser considerado equivoco y si el microorganismo no es completamente sensible a drogas alternativas clínicamente factibles, el test debe ser repetido. Un resultado "resistente" indica que el patógeno no será inhibido aunque el compuesto antimicrobiano en sangre alcance la concentración que usualmente se logra. Debe seleccionarse otra terapia.

Los procedimientos estandarizados de testeo de la sensibilidad requieren el uso de microorganismos control de laboratorio para controlar las aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. Polvo estándar de Amoxicilina/Clavulanato potásico debería dar los siguientes valores de CIMs:

Microorganismos	Rango de CIMs (mcg/ml)*
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	2 a 8
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	4 a 16
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0,25 a 1,0
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	2 a 16
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,12 a 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03 a 0,12

*Expresadas en Amoxicilina con una relación constante de una parte de Ácido Clavulánico cada dos de Amoxicilina.

Técnicas de difusión:

Los métodos cuantitativos que requieren la medición de diámetros de zonas, también proveen estimaciones reproducibles de la sensibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. Un procedimiento tan estandarizado requiere la utilización de concentraciones de inóculo estandarizadas. Este procedimiento utiliza discos de papel impregnados con 30 mcg de Amoxicilina/Clavulanato de potasio (20 mcg de Amoxicilina + 10 mcg de Clavulanato de potasio) para evaluar la sensibilidad de los microorganismos a la asociación. Los reportes de laboratorio sobre resultados del test de sensibilidad estándar de disco único con 30 mcg de Amoxicilina/Clavulanato de potasio (20 mcg de Amoxicilina + 10 mcg de Clavulanato de potasio) deben interpretarse como siguen:

RANGOS RECOMENDADOS PARA TESTEAR LA SENSIBILIDAD A AMOXICILINA/ÁCIDO CLAVULÁNICO:

Para especies de *Staphylococcus** y *Haemophilus influenzae***

Diámetro de zona (mm)	Interpretación
> o igual a 20	(S) Sensible
< o igual 19	(R) Resistente

*Los *Staphylococcus* metililino/oxacilino resistentes deben considerarse resistentes a la Amoxicilina/Clavulanato potásico.

** Debe usarse un método de microdilución en caldo para testear al *H. influenzae*. Las cepas β-lactamasas negativas-resistentes a la Ampicilina deben considerarse resistentes a la Amoxicilina/Clavulanato potásico.

Para otros microorganismos excepto *S. pneumoniae** y *N. gonorrhoeae***:

Diámetro de zona (mm)	Interpretación
> o igual a 18	(S) Sensible
14 a 17	(I) Intermedio
< o igual 13	(R) Resistente

* La sensibilidad de *S. pneumoniae* debe ser determinada usando un disco de 1 mcg de Oxacilina. Los microorganismos aislados con diámetros de zona para discos de Oxacilina mayores o iguales a 20 mm son sensibles a la asociación Amoxicilina/Clavulanato de potasio. Debe determinarse la CIM para la asociación Amoxicilina/Clavulanato de potasio, cuando se obtiene una zona de inhibición con diámetro menor o igual a 19 mm para el disco mencionado de Oxacilina.** Debe realizarse un método de microdilución en caldo y el test debe ser interpretado según los puntos de corte para la Penicilina. La interpretación de los resultados debe realizarse como se mencionó anteriormente para las técnicas de dilución. La interpretación involucra la correlación entre el diámetro obtenido en el test de los discos y la CIM. Los procedimientos estandarizados de testeo de la sensibilidad requieren el uso de microorganismos control de laboratorio para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. Discos de papel impregnados con 30 mcg de Amoxicilina/Clavulanato de potasio (20mcg de Amoxicilina + 10 mcg de Clavulanato de potasio) deberían proveer los siguientes diámetros de zona para las siguientes cepas de control de calidad de laboratorio:

Microorganismos	Diámetro de la zona (mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	19 a 25
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	18 a 22
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	28 a 36

FARMACOCINÉTICA:

La Amoxicilina y Clavulanato de potasio se absorben bien luego de la administración oral. La administración en ayunas o luego de las comidas no afecta la farmacocinética de la Amoxicilina. Mientras que la Amoxicilina puede administrarse sin relación con las comidas, la absorción del Clavulanato potásico puede ser mayor luego de una comida que en ayunas. En un estudio la biodisponibilidad del Clavulanato potásico se redujo cuando la asociación fue administrada 30 a 150 minutos luego del comienzo de un desayuno muy rico en grasas. La seguridad de la asociación ha sido evaluada en ensayos clínicos en los cuales la misma fue administrada sin consideración de las comidas. Dosis únicas de 400/57 mg de Amoxicilina/Clavulanato potásico para la suspensión (5 ml de la misma) produjeron áreas bajo la curva de 17,29 +/- 2,28 mcg.h/ml para la Amoxicilina y de 2,34 +/- 0,94 mcg.h/ml para el Clavulanato potásico, y concentraciones máximas (aproximadamente 1 hora luego de la administración) de 6,94 +/-1,24 mcg/ml para la Amoxicilina y de 1,10 +/- 0,42 para el Clavulanato potásico. Por vía oral, comprimidos con la misma dosis produjeron áreas bajo la curva de 17,24 +/- 2,64 mcg.h/ml para la Amoxicilina y de 2,17 +/- 0,73 mcg.h/ml para el Clavulanato potásico, y concentraciones máximas (aproximadamente 1 hora luego de la administración) de 6,67 +/- 1,37 mcg/ml para la Amoxicilina y de 1,03 +/- 0,33 para el Clavulanato potásico.

La administración oral de 5 ml de la suspensión de Amoxicilina/Clavulanato de potasio de 250 mg/5 ml o la dosis equivalente de 10 ml de la suspensión de Amoxicilina/Clavulanato de potasio de 125 mg/ 5 ml produjeron concentraciones séricas máximas promedio (aproximadamente 1 hora luego de la administración) de 6,9 mcg/ml para la Amoxicilina y 1,6 mcg/ml para el Ácido clavulánico. Las áreas bajo la curva de concentración sérica luego de 4 horas de la administración fueron de 12,6 mcg.h/ml para la Amoxicilina y de 3,9 mcg.h/ml para el Ácido clavulánico. Un comprimido de Klonalmox de 500 mg de Amoxicilina equivale a 10 ml de la suspensión de 250 mg/ 5ml y uno de 875 mg de amoxicilina equivale a 17,5 ml de dicha suspensión y proveen niveles séricos similares de Amoxicilina y Ácido clavulánico. Las concentraciones séricas de Amoxicilina logradas al administrar la asociación son similares a las producidas por administración oral de dosis equivalentes de Amoxicilina sola.

La vida media de la Amoxicilina luego de la administración oral de la asociación es de 1,3 hs. y la del Ácido clavulánico de 1 hora. El tiempo sobre CIM de 1 mcg/ml para la Amoxicilina es similar luego de regimenes de dosificación cada 12 o cada 8 horas en adultos y en niños. Aproximadamente 50% al 70% de la Amoxicilina y del 25% al 40% del Ácido clavulánico son excretados inalterados por orina durante las primeras 6 horas posteriores a la administración de 500 mg de Amoxicilina. La administración conjunta de Probenecid retrasa la excreción de la Amoxicilina, pero no retrasa la excreción renal del Ácido clavulánico.

Ninguno de los componentes de la asociación está altamente unido a proteínas. El porcentaje de unión es de un 25% para el Ácido clavulánico y del 18 % para la Amoxicilina. La Amoxicilina difunde rápidamente a la mayor parte de los fluidos y tejidos, con excepción del líquido cefalorraquídeo. Administrado en animales el Ácido clavulánico demostró tener también una amplia distribución. Dos horas luego de la administración de dosis de 35 mg / Kg a niños en ayunas las concentraciones halladas en fluido del oído medio fueron de 3,0 mcg/ml de Amoxicilina y de 0,5 mcg/ml de Ácido clavulánico.

INDICACIONES:

La Amoxicilina/Clavulanato de potasio está indicada en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos sensibles en las condiciones siguientes:

Infecciones del tracto respiratorio inferior: Causadas por cepas productoras de β-lactamasas de *Haemophilus influenzae* o *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

Otitis media: Causadas por cepas productoras de β-lactamasas de *Haemophilus influenzae* o *Morexella (Branhamella) catarrhalis*.

Sinusitis: Causadas por cepas productoras de β-lactamasas de *Haemophilus influenzae* o *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

Infecciones de piel y anexos: Causadas por cepas productoras de β-lactamasas de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y especies de *Klebsiella*.

Infecciones de tracto urinario: Causadas por cepas productoras de β-lactamasas de *Escherichia coli*, especies de *Enterobacter* y especies de *Klebsiella*.

Mientras que KLONALMOX es indicado solamente para las condiciones mencionadas anteriormente, las infecciones causadas por microorganismos sensibles a la Ampicilina son tratables con KLONALMOX dado su contenido de Amoxicilina. Por lo tanto infecciones mixtas producidas por microorganismos sensibles a la Ampicilina y microorganismos productores de β-lactamasas sensibles a KLONALMOX no deberían requerir la adición de otro antibiótico. Dado que la Amoxicilina tiene mayor actividad in-vitro que la Ampicilina o la Penicilina frente a *S. pneumoniae*, la mayor parte de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad intermedia a la Ampicilina o Penicilina son completamente sensibles a la Amoxicilina y al KLONALMOX.

Previo a la terapia deben obtenerse especímenes para cultivo, con el objetivo de aislar e identificar el microorganismo causal y evaluar su sensibilidad al KLONALMOX, así como también deben llevarse a cabo todos los procedimientos quirúrgicos indicados. La terapia puede instituirse antes de obtener los resultados del estudio de sensibilidad si hay razones que hagan sospechar la presencia de un microorganismo productor de β-lactamasas, sin embargo ésta debe adecuarse a los resultados del estudio de sensibilidad una vez que estos se conocen.

POSOLOGÍA:

Pacientes pediátricos: Basándose en la concentración de Amoxicilina, KLONALMOX debe dosificarse como sigue:

Neonatos y bebés menores de 12 semanas (tres meses):

Debido al desarrollo incompleto de la función renal, lo cual afecta la eliminación de la Amoxicilina en este grupo etario, la dosis recomendada de KLONALMOX es de 30 mg/kg/día dividida en dosis cada 12 horas basándose en el componente Amoxicilina. La eliminación del Clavulanato de potasio no está alterada en este grupo etario. No se posee experiencia suficiente en la administración de la suspensión de

TINTA AZUL
NO VA
IMPRESA

Color:	Verde Pantone 341	Firma y sello	Firma y sello	Firma y sello	Firma y sello	Resolución:
Medida:	210x380 mm					
Formato:	9	Fecha:/..../....	Fecha:/..../....	Fecha:/..../....	Fecha:/..../....	

250 mg/5 ml en este grupo y por lo tanto se recomienda el uso de la suspensión de 125 mg/5 ml. Pacientes de 12 semanas de edad (tres meses) y mayores.

	Régimen de dosificación:	
	Cada 12 h*	Cada 8 h
Infecciones:	Susp. de 250 mg/5 ml	Suspensión de 125 mg/5 ml o Suspensión de 250 mg/5 ml
Otitis media** Sinusitis Infecciones del tracto respiratorio inferior e infecciones más severas	45 mg/Kg/día cada 12 h	45 mg/Kg/día cada 8 h
Infecciones menos severas	25 mg/Kg/día cada 12 h	20 mg/Kg/día cada 8 h

Se recomienda el régimen cada 12 horas ya que es asociado con una diarrea significativamente menor.

** La duración de la terapia estudiada y recomendada para la otitis media es de 10 días.

Pacientes pediátricos que pesen 40 Kg o más:

Estos pacientes deberían ser dosificados de acuerdo a las siguientes recomendaciones para adultos: la dosis usual para adultos es de 1 comprimido de 500 mg de KLONALMOX cada 12 horas. Para dosis mayores debería administrarse 1 comprimido de KLONALMOX de 875 mg cada 12 horas o 1 comprimido de 500 mg de Klonalmox cada 8 horas. Dentro de los adultos tratados con 875 mg cada 12 horas una cantidad significativamente menor experimentó diarrea severa en comparación con adultos tratados con 500 mg cada 8 horas.

Los pacientes con disfunción hepática deben ser dosificados cuidadosamente y la función hepática debe ser monitoreada a intervalos regulares.

Adultos: Adultos con dificultad para tragar pueden recibir la suspensión de 125 mg/5 ml o la de 250 mg/5 ml en lugar del comprimido de 500 mg. Ver indicaciones para niños que pesen 40 Kg o más. Dado que la absorción de KLONALMOX no es afectada por las comidas, se aconseja su administración durante las mismas.

Instrucciones para preparar la suspensión pediátrica y la suspensión para lactantes:

Agitar el frasco para desprender el polvo adherido a las paredes. Agregar agua potable hasta el nivel que indica la flecha del frasco. Agitar vigorosamente para facilitar la suspensión del polvo. Completar con agua potable nuevamente hasta el nivel que indica la flecha del frasco. Agitar hasta obtener una suspensión homogénea.

UNA VEZ PREPARADA LA SUSPENSIÓN, DEBE SER CONSERVADA A TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C, Y USADA DENTRO DE LOS 7 DÍAS DE SU PREPARACIÓN.

CONTRAINDICACIONES:

Este medicamento está contraindicado en pacientes que presenten historial de alergia a las penicilinas. En caso de presentarse algún signo de hipersensibilidad, el producto debe ser discontinuado e instituirse una terapia adecuada. Este medicamento también está contraindicado en pacientes con historia previa de ictericia colestática o disfunción hepática asociada al KLONALMOX.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Han sido reportados casos serios y ocasionalmente fatales de reacciones de hipersensibilidad (anafilaxias) en pacientes medicados con Penicilina, estas reacciones son más propensas a ocurrir en individuos con historia de hipersensibilidad a las penicilinas y/o historias de hipersensibilidad a múltiples alérgenos. Existen reportes de individuos con historias de hipersensibilidad a las penicilinas que han experimentado reacciones severas al recibir una cefalosporina.

Antes de la terapia con KLONALMOX, debe investigarse cuidadosamente si el paciente ha tenido anteriormente reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas u otras drogas o alérgenos. Los antibióticos deben administrarse con cautela en aquellos pacientes que han experimentado algún tipo de alergia especialmente a los medicamentos. En caso de presentarse algún signo de hipersensibilidad, el producto debe ser discontinuado e instituirse una terapia adecuada. Las reacciones de hipersensibilidad severas pueden requerir epinefrina subcutánea, oxígeno, esteroides intravenosos y mantenimiento de las vías aéreas, incluso intubación.

La colitis pseudomembranosa ha sido reportada con casi todos los agentes antibacterianos, incluido el KLONALMOX, y ha variado en severidad desde leve hasta amenazadora de la vida. Por esto es importante considerar su diagnóstico en pacientes que presentan diarrea consecuente a la administración de agentes antibacterianos. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de Clostridios. Existen estudios que indican que una toxina producida por el *Clostridium difficile* es una causa primaria de la colitis asociada al uso de antibióticos.

Luego de establecerse el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, deben iniciarse medidas terapéuticas apropiadas. Los casos leves de colitis responden usualmente a discontinuar la terapia con el antibiótico como única medida. En casos moderados a severos debe considerarse el mantenimiento con fluidos y electrolitos, la suplementación con proteínas y el tratamiento con un agente antibacteriano efectivo contra el *C. difficile*. KLONALMOX debe utilizarse con cuidado en pacientes con evidencia de disfunción hepática. La toxicidad hepática asociada con el uso de Klonalmox es usualmente reversible. En raras ocasiones se han reportado muertes (menos de una muerte en 4.000.000 de prescripciones estimadas en todo el mundo). Estos han sido casos generalmente asociados con serias enfermedades subyacentes o medicación concomitante.

PRECAUCIONES:

Generales: Mientras que KLONALMOX posee la baja toxicidad característica del grupo de antibióticos penicilínicos, se recomienda la evaluación periódica de la funcionalidad orgánica incluyendo la función renal, hepática y hematopoyética en tratamientos prolongados.Un alto porcentaje de pacientes con mononucleosis que reciben Ampicilina desarrollan un rash eritematoso cutáneo, por lo cual los antibióticos del tipo de la Ampicilina no deben ser administrados a pacientes con mononucleosis. La sobreinfección con hongos o bacterias patógenas debe considerarse durante la terapia. De ocurrir (usualmente involucra a Pseudomonas o Cándida), debe discontinuarse la terapia y/o instituirse una terapia adecuada.

Información para el paciente:

Klonalmox puede ser tomado cada 12 horas o cada 8 horas, dependiendo de la potencia del producto prescripto. Cada dosis debe ser tomada con una comida o bocadillo para minimizar la posibilidad de malestar gastrointestinal. Muchos antibióticos pueden causar diarrea. Si la diarrea es severa o se prolonga por más de dos o tres días contacte a su médico.

Asegúrese de que su niño complete el curso entero del tratamiento, aún si el niño comienza a sentirse mejor luego de algunos días. Mantenga la suspensión refrigerada. Agítela bien antes de usarla. Utilice la medida provista para la dosificación. Siga las instrucciones de su médico en cuanto a la cantidad de medicación a administrar y la duración de la terapia. Asegúrese que el dosificador quede limpio

después de cada uso. Descarte toda medicación que no utiliza.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD:

No se han realizados estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico.

Mutagénesis: El potencial mutagénico de la Amoxicilina/Clavulanato potásico fue investigado in-vitro con un test de Ames, un ensayo citogenético sobre linfocitos humanos, un test en levaduras y en un test de mutación progresiva en linfoma de ratón, e in vivo con un test de micronúcleos de ratón y un test de dominante letal. Todos arrojaron resultados negativos, con excepción del test de linfoma de ratón in-vitro en el cual se observó actividad débil a altas concentraciones citotóxicas.

Alteración de fertilidad:

La asociación Amoxicilina/Clavulanato potásico en dosis orales de 1.200 mg/Kg/día, equivalentes a 1.480 mg/m²/día basada en área superficial corporal (5,7 veces la dosis humana oral máxima) administrada en ratas, en relación 2/1 Amoxicilina/Clavulanato potásico, no demostró tener efectos sobre la performance reproductiva ni sobre la fertilidad.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

La administración conjunta de Probenecid y KLONALMOX puede resultar en un aumento y prolongación de los niveles plasmáticos de Amoxicilina, dado que el Probenecid disminuye la secreción tubular renal de Amoxicilina. Por lo tanto el uso conjunto de ambas drogas no puede ser recomendado.

La administración concurrente de Alopurinol y Ampicilina aumenta la incidencia de rash en pacientes recibiendo ambas drogas con respecto a aquellos que sólo reciben Ampicilina. No se sabe si ese aumento en la incidencia del rash, es debido al Alopurinol o a la hiperuricemia presente en estos pacientes. No existen datos de administración conjunta de KLONALMOX y Alopurinol. Como es común a otros antibióticos de amplio espectro, el KLONALMOX puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.

Interacciones con test de laboratorio:

La administración oral de KLONALMOX resultará en altas concentraciones urinarias de Amoxicilina. Altas concentraciones urinarias de Ampicilina pueden resultar en reacciones falsamente positivas al evaluar glucosa en orina usando Clinitest®, solución de Benedict o solución de Fehling. Dado que este efecto también puede ocurrir con la Amoxicilina y por lo tanto con el KLONALMOX, se recomienda usar test enzimáticos basados en las reacciones de la Glucosa oxidasa.

EMBARAZO:

Seguido a la administración de Amoxicilina/Clavulanato potásico en mujeres embarazadas se observó una disminución transitoria en las concentraciones plasmáticas de Estriol conjugado total, Glucurónido del estriol, Estrona conjugada y Estradiol. Este efecto también puede ocurrir con la Amoxicilina y por lo tanto con el KLONALMOX.

Categoría de embarazo: B: Efectos teratogénicos: Se han realizado estudios de reproducción en ratas preñadas a las que se le han administrado Amoxicilina/Clavulanato potásico en dosis orales de 1.200 mg/Kg/día, equivalentes a 7.200 y 4.080 mg/m²/día respectivamente (4,9 y 2,8 veces la dosis humana oral máxima basada en área superficial corporal) que no han revelado la existencia de daños fetales debido a la Amoxicilina/Clavulanato de potasio. Sin embargo, no existen estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, esta droga sólo debería usarse en el embarazo cuando esto sea estrictamente necesario.

Trabajo de parto y parto:

Los antibióticos del tipo de Ampicilina administrados por vía oral durante el trabajo de parto son pobremente absorbidos. Estudios en cobayos han demostrado que la administración endovenosa de la Ampicilina produce una disminución del tono uterino, la frecuencia, fuerza y duración de las contracciones. Sin embargo no se sabe si la administración de KLONALMOX durante el parto o el trabajo de parto tiene efectos adversos inmediatos o tardíos sobre el feto, prolonga la duración del trabajo de parto o aumenta la probabilidad de que sea necesario el uso de fórceps, u otra intervención obstétrica o la resucitación del recién nacido.

LACTANCIA:

Los antibióticos del tipo de la Ampicilina se excretan en leche materna. Deben ser administradas con precaución a madres que estén amamantando.

USO PEDIÁTRICO:

Dado que la función renal no está completamente desarrollada en neonatos y bebés pequeños, la eliminación de la Amoxicilina puede verse retrasada. La dosis debe ser modificada en pacientes pediátricos menores de 12 semanas.

REACCIONES ADVERSAS:

Klonalmox es generalmente bien tolerado. La mayor parte de los efectos colaterales observados en los ensayos clínicos, fueron de naturaleza leve y transitoria, y menos de un 3% de los pacientes discontinuaron la terapia debido a efectos colaterales relacionados con la droga.

De los estudios de farmacovigilancia donde se consideraron tanto adultos como pacientes pediátricos, los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron: diarrea (9%), náuseas(3%), rash de piel y urticaria (3%), vómitos (1%) y vaginitis (1%). La incidencia de los efectos colaterales y particularmente de la diarrea se incrementó con las dosis recomendadas mayores. Otras reacciones menos frecuentes reportadas incluyen: malestar abdominal, flatulencias y cefaleas. En pacientes pediátricos de edades entre 2 meses hasta 12 años, se condujo un estudio comparativo entre la administración de Amoxicilina/Clavulanato potásico en dosis de 45/6,4 mg/Kg/día dividida en dosis cada 12 horas por 10 días y Amoxicilina/Clavulanato potásico en dosis de 40/10 mg/kg/día dividida en dosis cada 8 horas por 10 días en el tratamiento de otitis media. Se usaron solamente las suspensiones. El perfil global de efectos adversos observados fue comparable al mencionado anteriormente. Sin embargo hubo diferencias en la frecuencia de aparición de diarreas, rash de piel y urticaria y rash del pañal.

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas para antibióticos del tipo Ampicilina:

Gastrointestinales: Diarrea, náuseas, vómitos, dispepsia, gastritis, estomatitis, glositis, candidiasis mucocutánea, enterocolitis y colitis hemorrágica/pseudomembranosa.

El inicio de la colitis pseudomembranosa puede darse durante o después del tratamiento con antibióticos.

Reacciones de hipersensibilidad: rash cutáneo, prurito, urticaria, angiodema, reacciones similares a la enfermedad del suero (urticaria o rash cutáneo acompañado de artritis, artralgia, mialgia y frecuentemente fiebre), eritema multiforme (raramente síndrome de Stevens-Johnson), y un caso ocasional de dermatitis exfoliativa (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica). Estas reacciones pueden ser controladas con antihistamínicos y de ser necesario con corticosteroides. Cuando una de estas reacciones ocurre, la droga debe ser discontinuada salvo que el médico indique lo contrario. Han sido reportados casos serios y ocasionalmente fatales de reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia) en pacientes medicados con Penicilinas.

Hígado: Un aumento moderado en el AST (SGOT) y/o ALT (SGPT) ha sido reportado en pacientes tratados con antibióticos del tipo de la Ampicilina, pero el significado de estos hallazgos se desconoce. La disfunción hepática, incluyendo aumentos en las transaminasas séricas AST (SGOT) y/o ALT (SGPT), bilirrubina sérica y/o fosfatasa alcalina no ha sido reportada frecuentemente con la asociación Amoxicilina/Clavulanato potásico. Han sido reportadas más comúnmente en los ancianos, en hombres o en pacientes sometidos a tratamientos prolongados. Los hallazgos histológicos de biopsias de hígado han consistido predominantemente de cambios colestáticos, hepatocelulares o mixtos. El

inicio de los signos y síntomas de disfunción hepática puede ocurrir durante la terapia o varias semanas después de haberlas discontinuado. La disfunción hepática, que puede ser severa, es usualmente reversible. En raras ocasiones se han reportado muertes (menos de una muerte en 4.000.000 de prescripciones estimadas en todo el mundo). Estos han sido casos generalmente asociados con serias enfermedades subyacentes o medicación concomitante.

Renales: Raramente se han reportado nefritis intersticial y hematuria.

Sistema hematológico y linfático: anemia, incluso anemia hemolítica, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, eosinofilia, leucopenia y agranulocitosis se han reportado durante la terapia con Penicilinas. Estas reacciones son usualmente reversibles al discontinuarse la terapia y se cree que son un fenómeno anafiláctico.

Una trombocitosis leve fue descripta en menos del 1% de los pacientes tratados con Amoxicilina/Clavulanato potásico. Ha habido reportes de un aumento del tiempo de protrombina en pacientes que recibieron Amoxicilina/Clavulanato potásico y medicación anticoagulante en forma concomitante.

Sistema nervioso central: Agitación, ansiedad, cambios de comportamiento, confusión, convulsiones, mareos, insomnio e hiperactividad reversible han sido raramente reportados.

PRESENTACIONES:

KLONALMOX comprimidos recubiertos (1):

Envases con 8, 16, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

KLONALMOX comprimidos recubiertos (2):

Envases con 14, 28 y 224 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

KLONALMOX polvo para suspensión oral pediátrica:

1 frasco con polvo para preparar 60, 90 y 120 ml de suspensión y 96 frascos para preparar 90 ml de suspensión, siendo la última presentación de uso hospitalario exclusivo.

KLONALMOX Polvo para suspensión oral lactantes:

Envases con polvo para preparar 60 ml de suspensión.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura inferior a 30 °C, en lugar seco y al abrigo de la luz.

Una vez preparada la suspensión debe mantenerse en heladera y utilizarse dentro de los 7 días de su preparación. Debe agitarse bien antes de usarse.

SOBREDOSIFICACIÓN:

La mayor parte de los pacientes han recibido sobredosis asintomáticas y han sufrido primeramente síntomas gastrointestinales, incluyendo dolor estomacal y abdominal, vómitos y diarrea. Se han observado también rash, hiperactividad y adormecimiento en un número menor de pacientes. En el caso de sobredosis, debe discontinuarse la medicación, tratarse al paciente en forma sintomática y con una terapia de soporte. Si la sobredosificación es muy reciente y no hay contraindicación, un intento de emesis u otro medio de remoción de la droga del estómago puede llevarse a cabo. Un estudio prospectivo de pacientes pediátricos en un centro toxicológico, sugiere que las sobredosis de menos de 250 mg/Kg de Amoxicilina no están asociadas con síntomas clínicos significativos y no requieren vaciamiento gástrico. Ha sido reportada nefritis intersticial, resultante en falla renal oligúrica, en un número pequeño de pacientes luego de sobredosis con Amoxicilina. La insuficiencia renal aparenta ser reversible al discontinuar la medicación. Niveles sanguíneos altos pueden ocurrir más rápidamente en pacientes con función renal disminuida dada la disminución del clearance renal de ambos, Amoxicilina y Ácido clavulánico. Ambas drogas son hemodializables.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercanoo comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital Nacional Alejandro Posadas:

Centro de toxicología: 011-4658-7777/011-4654-6648

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: 0800-444-8694

Centro de toxicología: 011-4962-6666

Hospital General de Agudos J.A. Fernández: 4808-2606/2646/2604/2121;

Centro de toxicología: 011-4808-2655

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. MATENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 48.646.

Director técnico: Leonardo Iannello.

Farmacéutico.

Comprimidos recubiertos:

Elaborador: Sant Gall Friburg Q.C.I. S.R.L. Av. Brasil N° 3131/33 y Estados Unidos 1846 (C1260ABA) - CABA.

Provincia de Buenos Aires - Argentina.

Acondicionador secundario: Planta Quilmes.

Polvo para preparar suspensión oral:

Planta Quilmes

Fecha de última revisión: 04/2000



KLONAL S.R.L.
Planta Quilmes: Lamadrid 802 - Quilmes - C.P. (B1878CZV)
Provincia de Bs. As., Argentina. Tel. Fax: +54 11 4251-5954/5955
Planta Córdoba: Av. Bernardo O'Higgins 4034 - Barrio San Carlos,
Córdoba Capital, Provincia de Córdoba, Argentina.

**TINTA AZUL
NO VA
IMPRESA**

Color:	Verde Pantone 341	Firma y sello	Firma y sello	Firma y sello	Resolución:
Medida:	210x380 mm				
Formato:	9	Fecha: ../../....	Fecha: ../../....	Fecha: ../../....	