

TRIXAN®

AMOXICILINA ÁCIDO CLAVULÁNICO PLUS

POLVO PARA SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA
VÍA DE ADMINISTRACIÓN: ORAL

FORMULA:

TRIXAN® PLUS DUO. Cada 5 mL de suspensión reconstituida contiene:

Amoxicilina Trihidrato equiv. a Amoxicilina Base.....	400 mg
Clavulanato de Potasio equiv. a Ácido Clavulánico.....	57 mg
Excipientes.....	c.s.

TRIXAN® PLUS FORTE. Cada 5 mL de suspensión reconstituida contiene:

Amoxicilina Trihidrato equiv. a Amoxicilina Base.....	800 mg
Clavulanato de Potasio equiv. a Ácido Clavulánico.....	57 mg
Excipientes.....	c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antibiótico de amplio espectro.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de penicilinas, incluidos los inhibidores de beta-lactamasas.
Código ATC: J01CR02.

El mecanismo de acción de TRIXAN® PLUS DUO/FORTE es el mismo que el de amoxicilina por sí sola. Se sabe que amoxicilina se une reversiblemente a una serie de enzimas que se encuentran en la membrana citoplasmática de las bacterias (PBPs); estas enzimas están involucradas en los procesos de síntesis de la pared celular y de la división celular. Amoxicilina actuaría como un análogo estructural de uno de los sustratos de estas enzimas, produciéndose una interferencia en la síntesis de la pared celular, dando como resultado una pared celular defectuosa e inestable osmóticamente. Luego de esto la muerte de la bacteria ocurre mediante un proceso de lisis mediado por autolisinas como las peptidoglicano hidrolasas.

El ácido clavulánico es un beta-lactámico, estructuralmente relacionado con las penicilinas, que posee la capacidad de inactivar una gran variedad de enzimas beta-lactamasas que normalmente son producidas por microorganismos resistentes a penicilinas y cefalosporinas. Concretamente, presenta buena actividad frente a las beta-lactamasas mediadas por plásmidos más importantes desde el punto de vista clínico, frecuentemente responsables de las resistencias al fármaco. Generalmente es menos eficaz frente a beta-lactamasas tipo I mediadas por cromosomas.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:

Absorción: Después de la administración oral es buena. La administración de clavulanato de potasio concomitante con amoxicilina no afecta la farmacocinética de esta última, sin embargo, la administración concomitante de amoxicilina puede reportar un incremento en la absorción gastrointestinal y eliminación renal de clavulanato de potasio comparado con la administración de clavulanato de potasio solo. Amoxicilina trihidrato y clavulanato de potasio son generalmente estables en presencia de secreciones gástricas ácidas y son bien absorbidos después de una administración oral. La ingesta concomitante de alimentos aumenta la absorción y disminuye las intolerancias gastrointestinales de la asociación.

Distribución: La concentración plasmática máxima tanto de amoxicilina como de ácido clavulánico se alcanza entre 1 - 2,5 horas luego de la administración oral. Amoxicilina se une a las proteínas plasmáticas en un 17 - 20% y el ácido clavulánico en un 22 - 30%. Ambos cruzan la placenta y son distribuidos en bajas concentraciones en la leche. Amoxicilina/ácido clavulánico es capaz de atravesar el líquido cerebro espinal, pero las concentraciones alcanzadas son menores a la CIM de las bacterias habituales en dicha localización. La asociación posee buena distribución en la mucosa bronquial, fluido peritoneal y líquido pleural.

Metabolismo: Posee un tiempo de vida media de 1 hora aproximadamente para ambos compuestos y el ácido clavulánico posee extenso metabolismo hepático.

Laboratorios
CATEDRAL

Excreción: Las concentraciones plasmáticas de amoxicilina y ácido clavulánico declinan ambas de una manera bifásica y las vidas medias son similares. Luego de una administración oral en adultos con función renal normal, la vida media de eliminación de la amoxicilina es de 1 - 1,3 horas; el ácido clavulánico tiene una vida media de distribución de 0,28 horas y una vida media de eliminación de 0,78 - 1,2 horas. Los metabolitos de clavulanato de potasio no han podido ser aislados, aunque parece ser extensamente degradado. En adultos con función renal normal, la excreción urinaria, de amoxicilina y ácido clavulánico a las 6-8 horas corresponde a 50 a 73% y de 25 a 45% respectivamente. En pacientes con función renal deteriorada, las concentraciones plasmáticas de amoxicilina y de ácido clavulánico son altas y las vidas medias de eliminación se prolongan, sin embargo, algunos pacientes no requieren disminución de la dosis a menos que el daño sea severo.

INDICACIONES:

Amoxicilina/Ácido Clavulánico está indicado para el tratamiento de infecciones en adultos y niños, causadas por microorganismos sensibles a amoxicilina e infecciones causadas por microorganismos sensibles a amoxicilina y productores de beta-lactamasas demostrado por antibiograma, como:

- Infecciones del tracto respiratorio alto: tonsilitis, sinusitis bacteriana aguda, otitis media.
- Infecciones del tracto respiratorio bajo: bronquitis crónicas agudas con exacerbaciones, bronconeumonía, neumonía adquirida en la comunidad.
- Infecciones del tracto genitourinario: cistitis, uretritis, pielonefritis, infecciones genitales femeninas.
- Infecciones cutáneas y de tejidos blandos: en particular celulitis, mordedura de animales, abscesos dentales severos con celulitis diseminada.
- Infecciones óseas y de articulaciones: osteomielitis.
- Otras infecciones: aborto séptico, sepsis puerperal, sepsis intraabdominal, septicemia, peritonitis, infecciones postquirúrgicas.
- Profilaxis contra infecciones asociadas con procedimientos quirúrgicos mayores, tales como, cirugías gastrointestinales, pelvis, cabeza y cuello, cardíacas, renales, reemplazo óseo y tracto biliar.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes que presenten historia de reacciones alérgicas o hipersensibilidad a la Amoxicilina/Ácido Clavulánico o a alguno de los excipientes contenidos en la formulación.

Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad inmediata grave (anafilaxia) a otros agentes betalactámicos (por ejemplo, a cefalosporina, carbapenem o monobactam).

Pacientes con antecedentes de ictericia colestásica o insuficiencia hepática asociada con el uso de medicamentos que contengan amoxicilina y/o ácido clavulánico.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Antes de la administración de amoxicilina/ácido clavulánico, debe revisarse la existencia previa de reacciones de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros agentes betalactámicos.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves (incluidas reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas graves) 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 una terapia alternativa.

Se ha notificado síndrome de enterocolitis inducido por fármaco (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 tomar 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 a shock.

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.

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

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

A pacientes con mononucleosis no se aconseja administrar este medicamento por aumento en la probabilidad de aparición de rash eritematoso.

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.

Amoxicilina/ácido clavulánico 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 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 amoxicilina/ácido clavulánico, se debe 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 amoxicilina/ácido clavulánico. Se debe monitorizar dicho parámetro cuando se prescriben 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 (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 que no se produce una obstrucción.

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 Amoxicilina/Ácido clavulánico 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.

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo: Categoría B. Estudios en animales no han demostrado efectos fetotóxicos, estos estudios no han sido confirmados en humanos, por ende, no hay información suficiente para determinar su seguridad cuando se administra en mujeres embarazadas. Este medicamento se puede administrar durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Lactancia: Ambas sustancias se excretan en la leche materna (no se conocen los efectos del ácido clavulánico en lactantes). Por tanto, podrían producirse diarrea e infección fúngica de las mucosas en el lactante, por lo que la lactancia debería ser interrumpida. Se debe tener en cuenta la posibilidad de sensibilización. Amoxicilina/ácido clavulánico solo 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE USO:

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular; no obstante, la dosis usual recomendada es:

Adultos y niños mayores de 12 años:

- 5 a 10 mL de suspensión reconstituida (Amoxicilina 400 mg y Acido Clavulánico 57 mg) cada 12 horas.
- infecciones severas, 5 mL de suspensión reconstituida (Amoxicilina 800 mg y Acido Clavulánico 57 mg) cada 12 horas.

Población pediátrica: el médico debe calcular la dosis de acuerdo al peso corporal y tipo de enfermedad. En general, de 25 a 75 mg/kg/día, según el tipo de infección (expresados como Amoxicilina), repartidos en 2 tomas, cada 12 horas.

Para el **TRIXAN® PLUS DUO** (Amoxicilina 400 mg y Acido Clavulánico 57 mg) con una relación 7:1, la dosis usual recomendada es de **25 a 45 mg de amoxicilina/3,6 a 6,4 mg ácido clavulánico/kg/día**, dos veces al día, cada 12 horas.

· Niños de 3 meses a 2 años: el médico debe calcular la dosis de acuerdo con el peso corporal. (Ver Tabla).

- **25 mg de amoxicilina/3,6 mg ácido clavulánico/kg/día**

Niños de 2 a 6 años (13-21 kg): 2,5 mL de amoxicilina/ác. clavulánico 400/57 polvo para suspensión oral, dos veces al día.

Niños de 7 a 12 años (22-40 kg): 5 mL de amoxicilina/ác. clavulánico 400/57 polvo para suspensión oral, dos veces al día.

45 mg de amoxicilina/6,4 mg ácido clavulánico/kg/día

Niños de 2 a 6 años (13-21 kg): 5 mL de amoxicilina/ác. clavulánico 400/57 polvo para suspensión oral, dos veces al día.

Niños de 7 a 12 años (22-40 kg): 10 mL de amoxicilina/ác. clavulánico 400/57 polvo para suspensión oral, dos veces al día.

Para **TRIXAN® PLUS FORTE** (Amoxicilina 800 mg y Acido Clavulánico 57 mg) con una relación **14:1**, la dosis usual recomendada es de **90 mg de amoxicilina/6,4 mg ácido clavulánico/kg/día**, dos veces al día, cada 12 horas.

Niños de 3 meses a 2 años: el médico debe calcular la dosis de acuerdo con el peso corporal. (Ver Tabla).

Niños de 2 a 6 años (13-21 kg): 5 mL de amoxicilina/ác. clavulánico 800/57 polvo para suspensión oral, dos veces al día.

Niños de 7 a 12 años (22-40 kg): 10 mL de amoxicilina/ác. clavulánico 800/57 polvo para suspensión oral, dos veces al día.

Dosis de referencia para niños de 3 meses a 2 años:

Peso Corporal (kg)	TRIXAN® PLUS DUO 400/57		TRIXAN® PLUS FORTE 800/57
	25/3,6 mg/kg/día	45/6,4 mg/kg/día	90/6,4 mg/kg/día
	mL/ dos veces al día		mL/ dos veces al día
2	0,3	0,6	0,6
3	0,5	0,8	0,8
4	0,6	1,1	1,1
5	0,8	1,4	1,4
6	0,9	1,7	1,7
7	1,1	2,0	2,0
8	1,3	2,3	2,3
9	1,4	2,5	2,5
10	1,6	2,8	2,8
11	1,7	3,1	3,1
12	1,9	3,4	3,4
13	2,0	3,7	3,7
14	2,2	3,9	3,9
15	2,3	4,2	4,2

Obs.: No existe experiencia suficiente con amoxicilina/ácido clavulánico 400/57 y 800/57 polvo para suspensión oral para realizar recomendaciones de dosificación en niños menores de 3 meses de edad.

Pacientes de edad avanzada: No requieren 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.

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

Duración del tratamiento: 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.

Forma de administración: Para administración por vía oral. Se debe administrar amoxicilina/ácido clavulánico con las comidas para reducir la posible intolerancia gastrointestinal. Agitar el frasco para desprender el polvo adherido, añadir agua como se indica, invertir y agitar hasta homogeneizar. Agitar el frasco antes de administrar cada dosis.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

El uso concomitante de este medicamento con antibióticos aminoglicósidos (amikacina, dibekacina, framiveta, gentamicina, isepamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina), puede producir una pérdida de la eficacia del tratamiento con aminoglicósidos.

La administración de este medicamento junto con desogestrel, drospirenona, etinodiol diacetato, etonogestrel, etinilestradiol, levonorgestrel, mestranol, norelgestromin, noretindrona, norgestimato, norgestrel, puede producir una disminución de la

efectividad contraceptiva de los medicamentos mencionados.

Si este medicamento se administra conjuntamente con acenocumarol, se incrementa el riesgo de hemorragia, al igual que si se administra con warfarina; si se administra conjuntamente con alopurinol existe un aumento de la probabilidad de experimentar rash.

La concomitancia de este medicamento y metotrexato aumenta la toxicidad de metotrexato, al administración con probenecid o con pimienta negra incrementa las concentraciones séricas de amoxicilina/ác. clavulánico, su administración junto a la vacuna para la fiebre tifoidea disminuye la respuesta inmunológica de la vacuna. Este medicamento administrado en conjunto con venlafaxina aumenta el riesgo de producir un síndrome serotoninérgico.

Micofenolato mofetilo: se ha notificado que se reduce la concentración de la dosis aproximadamente 50% del metabolito activo, ácido micofenólico (MPA) en pacientes que reciben micofenolato de mofetilo después del iniciar el tratamiento con amoxicilina oral más ácido clavulánico. Es posible que el cambio de la dosis no modifique con precisión los cambios en la exposición general MPA. Por lo tanto, un cambio en la dosis de micofenolato mofetilo normalmente no es necesario, debido a la ausencia de una evidencia clínica de disfunción del injerto. Sin embargo, se deberá realizar una monitorización clínica estrecha durante y después de la combinación del tratamiento antibiótico.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas que se notificaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas y vómitos.

A continuación, se detallan clasificadas en base al Sistema MedDRA, según su frecuencia:

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Candidiasis mucocutánea.

Frecuencia no conocida: Sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles.

Trastornos de la sangre y sistema linfático

Rara: Leucopenia reversible (incluyendo neutropenia). Trombocitopenia.

Frecuencia no conocida: Agranulocitosis reversible. Anemia hemolítica. Prolongación del tiempo de hemorragia y protrombina.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Edema angioneurótico. Anafilaxia. Síndrome de la enfermedad del suero. Vasculitis por hipersensibilidad.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuente: Mareos. Cefalea.

Frecuencia no conocida: Hiperactividad reversible. Convulsiones. Meningitis aséptica.

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: Síndrome de Kounis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Diarrea. Náuseas. Vómitos.

Poco frecuente: Indigestión.

Frecuencia no conocida: Colitis asociada al uso de antibióticos. Lengua pilosa negra. Decoloración de los dientes. Pancreatitis aguda. Síndrome de enterocolitis inducido por fármaco.

Trastornos hepato biliares

Poco frecuente: Aumento de los niveles de AST y/o ALT.

Frecuencia no conocida: Hepatitis. Ictericia colestática.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Poco frecuente: Erupción cutánea. Prurito. Urticaria.

Rara: Eritema multiforme.

Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson. Necrólisis epidérmica tóxica. Dermatitis exfoliativa bullosa. Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG). Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Enfermedad por IgA lineal.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Nefritis intersticial. Cristaluria (incluyendo lesión renal aguda).

SOBREDOSIS (SIGNOS, SÍNTOMAS, CONDUCTA Y TRATAMIENTO):

Síntomas: 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 los catéteres en la vejiga, principalmente tras la administración de altas dosis. Se debe establecer un control regular de la permeabilidad del catéter.

Tratamiento: Los síntomas gastrointestinales deben tratarse sintómicamente prestando atención al balance de agua/electrolitos. La amoxicilina/ácido clavulánico puede eliminarse del torrente circulatorio mediante hemodiálisis.

RECOMENDACIÓN:

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más Cercano, o al Centro Nacional de Toxicología, en Emergencias Médicas, sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós. Tel. 204 800. Asunción – Paraguay.

PRESENTACIÓN:

TRIXAN® PLUS DUO

- Caja conteniendo frasco con polvo para reconstituir 70 mL de suspensión extemporánea + jeringa dosificadora + solvente.
- Caja conteniendo frasco con polvo para reconstituir 90 mL de suspensión extemporánea + jeringa dosificadora.
- Caja conteniendo frasco con polvo para reconstituir 90 mL de suspensión extemporánea + jeringa dosificadora + solvente.

TRIXAN® PLUS FORTE

- Caja conteniendo frasco con polvo para reconstituir 70 mL de suspensión extemporánea + jeringa dosificadora.

Polvo: Mantener a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Conservar en lugar seco.

Suspensión reconstituída: Conservar en heladera (2 °C a 8 °C). Utilizar hasta un máximo de 7 días siguientes a su reconstitución.

VENTA BAJO RECETA SIMPLE ARCHIVADA.

Elaborado por: Laboratorios Catedral de Scavone Hnos. S.A. - Acceso Norte.

Planta Industrial y Depósito: Vía Férrea esq. Cándido Vasconellos. Asunción - Paraguay

Director Técnico: Farm. Jaime Cristóful - Reg. Prof. N° 2.719

SCAVONE HNOS. S.A.

Oficinas administrativas: Santa Ana N° 431 c/ Avda. España.

Director Técnico: Q.F. Amilcar Sena - Reg. Prof. N° 4.885

Todo medicamento debe ser mantenido fuera del alcance de los niños.