



Diater Laboratorio de Diagnóstico
y Aplicaciones Terapéuticas, S.A

Ficha técnica o resumen de las características del producto

DAP[®] Clavulánico
Polvo y disolvente para solución inyectable y para prueba con
alérgenos por punción

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DAP Clavulánico 20 mg polvo y disolvente para solución inyectable y para prueba con alérgenos por punción.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de solución para inyección contiene 20 mg de ácido clavulánico (como clavulanato potásico).

Excipiente(s) con efecto conocido

Un vial de DAP Clavulánico 20 mg reconstituido contiene 0,1848 mmol (4,25 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable y para prueba con alérgenos por punción.

Polvo liofilizado blanco o casi blanco.

El disolvente (solución fisiológica) es un líquido transparente, incoloro e inodoro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

DAP Clavulánico se emplea para la evaluación diagnóstica de estados de alergia, sensibilización o hipersensibilidad de tipo I, en aquellos casos en que se sospeche de alergia a clavulanato potásico, mediante pruebas cutáneas (prick test e intradermorreacción).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Para las pruebas prick test, se aplica una gota de solución sin diluir.

Para las pruebas intradérmicas, de forma preventiva, en caso de pacientes con anamnesis de reacción alérgica grave, es aconsejable la aplicación primero de una serie de concentraciones menores (0,5 mg/ml y 5 mg/ml) antes de realizar las pruebas intradérmicas con vial más concentrado sin diluir.

Las diluciones deberán de realizarse en condiciones asépticas y empleando los disolventes suministrados. Para las pruebas intradérmicas, se aplican dosis entre 0,02 y 0,05 ml de las respectivas soluciones.

Las soluciones reconstituidas son transparentes, incoloras e inodoras.

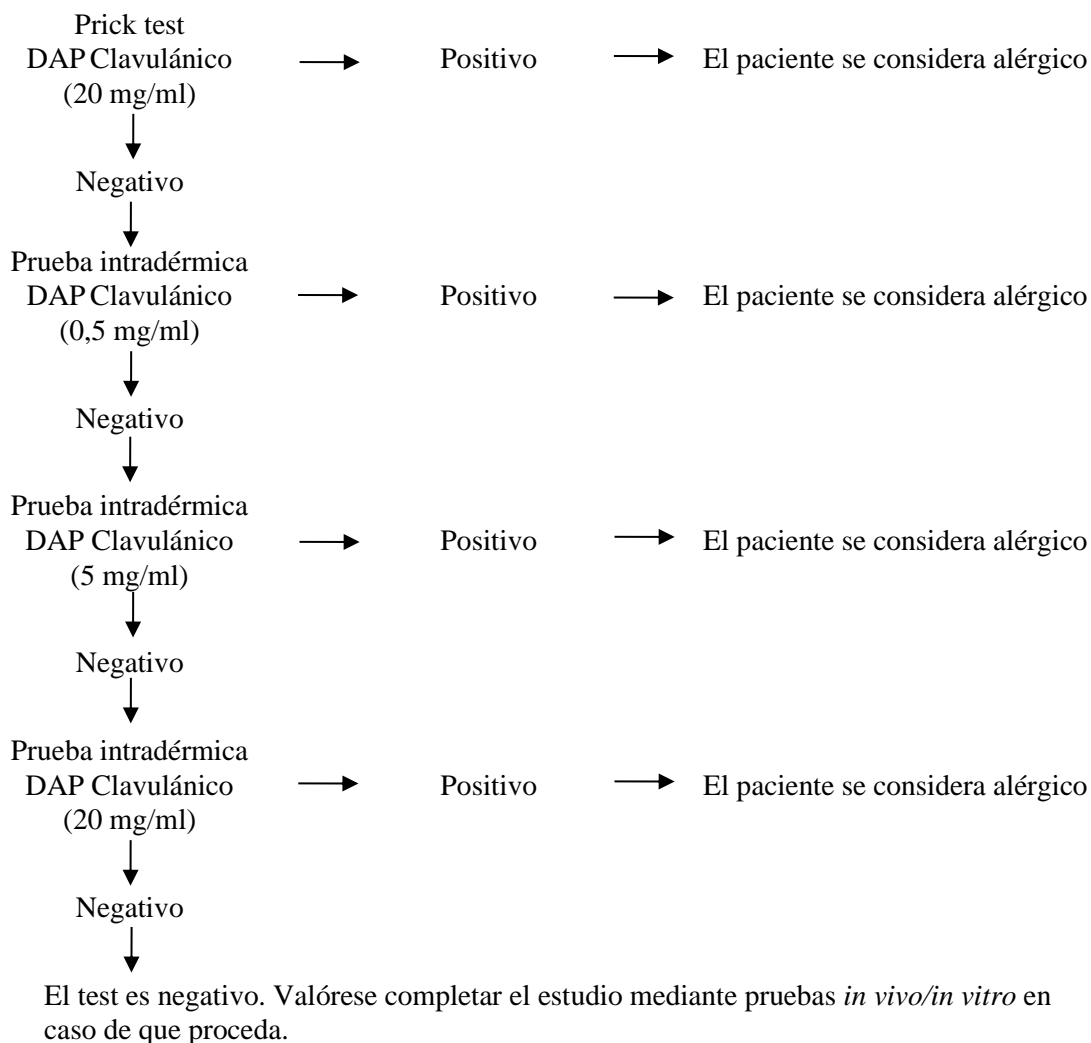
Forma de administración

La prueba cutánea es realizada en la zona volar interna del antebrazo.

El producto debe ser reconstituido antes de su administración. Para consultar las instrucciones de reconstitución y de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Las pruebas cutáneas con DAP Clavulánico deben de iniciarse estudiando la reactividad cutánea utilizando un prick test. Las pruebas intradérmicas sólo deberán de realizarse cuando el resultado del prick test haya sido negativo. Se recomienda seguir el siguiente algoritmo de estudio de sensibilidad a clavulanato potásico en pruebas cutáneas:

Algoritmo de pruebas cutáneas con DAP Clavulánico



Prick test:

Se prepara la superficie cutánea y se aplica una gota de clavulanato potásico y los controles positivo y negativo, separadas por una distancia de al menos 2 cm, empleando una aguja estéril del calibre 28-32G. La capa superficial de la piel es perforada con una lanceta. Simplemente se requiere una ligera presión en ángulo recto para romper la continuidad de la epidermis. Se observa la zona de punción transcurridos 15-20 minutos.

El resultado se considera “positivo” si el diámetro de la pápula es mayor de 3 mm respecto al control negativo, con eritema circundante, o si tiene una forma irregular, digitiforme (formación pseudópoda). El resultado no debe de ser valorado en caso de producirse un sangrado.

Diámetro mayor de la pápula	Resultado de la prueba cutánea
Menor de o igual a 3 mm	Negativo
Mayor de 3 mm	Positivo

Si la prueba de punción es negativa, se procederá a realizar la prueba intradérmica.

El eritema e infiltración en el lugar de administración, de aparición desde los 30 minutos hasta 2 días después de lectura del ensayo es considerado resultado positivo retardado.

Prueba intradérmica:

Se prepara la superficie cutánea. Se emplea una aguja biselada corta del calibre 28 - 32G con una jeringuilla de 1 ml que se aplicará formando un ángulo de 10-15 grados con el mismo. Se inyectan dosis entre 0,02 y 0,05 ml del determinante alergénico de forma intradérmica a la dilución escogida. Transcurridos 15-20 minutos, se observa otra vez la zona de punción:

La prueba se considera “positiva” cuando la diferencia entre el diámetro de la pápula inicial tras la realización de la intradermorreacción, y el inducido tras 20 minutos es mayor de 3 mm, con aparición de eritema circundante. El resultado no debe de ser valorado en caso de producirse una lesión.

La prueba se considera “negativa” si no se observa un aumento de tamaño de la pápula original.

El eritema e infiltración en el lugar de inyección mayor de 5 mm hasta 72 horas después se considera resultado positivo retardado.

Es imprescindible la observación y el control del paciente durante el desarrollo de su respuesta cutánea y hasta la lectura de esta, para poder actuar de inmediato ante cualquier reacción adversa, local o sistémica que se pudiera producir.

Población pediátrica

No hay datos suficientes sobre el uso de DAP Clavulánico en población pediátrica.

4.3 Contraindicaciones

No utilizar DAP Clavulánico en caso de:

- Hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Una alteración dérmica patológica del área prevista para la realización de las pruebas cutáneas; así como cualquier otro estado patológico, que afecte de forma considerable al estado general del paciente.
- El trascurso de una reacción alérgica aguda inducida por cualquier sustancia alergénica.
- La utilización de antihistamínicos, corticoesteroides, cromonas y en general de toda aquella medicación que presente una actividad antialérgica colateral, es necesario que se suspenda una semana antes de la exploración cutánea (ver sección 4.5).
- El uso terapéutico de betabloqueantes o inhibidores de la ECA debe suspenderse 48 horas antes de la prueba, siempre de acuerdo con especialista y con control de la presión arterial (ver sección 4.5).
- La realización de pruebas cutáneas está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.
- En pacientes con asma bronquial incontrolado o solo parcialmente controlado.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se dispone de información sobre la seguridad de DAP Clavulánico utilizado durante el embarazo o lactancia (ver sección 4.6).

No hay datos suficientes sobre el uso de este medicamento diagnóstico en niños y adolescentes.

Tras la realización de las pruebas cutáneas el paciente deberá de permanecer en observación durante al menos 30 minutos.

Es necesario que el paciente evite el consumo de alcohol, que no realice ejercicio físico intenso y que no tome baños o duchas calientes, durante las horas anteriores y posteriores a la realización de la prueba.

En algunos casos se ha descrito la aparición de reacciones locales irritativas tras la realización de la prueba (ver sección 4.8).

En caso de pacientes con historia de reacción alérgica grave a los antibióticos beta-lactámicos, es recomendable la realización de un banco de diluciones desde el vial de 20 mg/ml y la realización de las pruebas cutáneas a concentraciones progresivamente crecientes, bajo criterio del especialista (ver sección 6.6.).

Sodio:

Tras la reconstitución, este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por mililitro; esto es esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Los antihistamínicos, corticosteroides, cromonas y en general toda aquella medicación que presente una actividad antialérgica colateral, puede alterar los resultados de las pruebas cutáneas. Es necesario suspender su administración una semana antes de la exploración cutánea.

La utilización de betabloqueantes orales o inhibidores de la ECA debe suspenderse 48 horas antes de la prueba, siempre bajo supervisión médica y con un control adecuado de la presión arterial.

En el caso de que el paciente se encuentre en tratamiento de inmunoterapia con alérgenos, es conveniente que la realización de las pruebas cutáneas se efectúe al menos 1 semana después de la administración de la última dosis de inmunoterapia. Análogamente, la administración de la siguiente dosis de inmunoterapia debe realizarse al menos 2 o 3 días después de la realización de las pruebas cutáneas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y lactancia

La realización de pruebas cutáneas durante el embarazo y la lactancia no es recomendable, dado el riesgo adicional que supone la eventual inducción de una reacción anafiláctica, si bien será siempre el especialista quien determine la conveniencia y el momento para realizar el diagnóstico en función de un balance riesgo – beneficio.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad reproductiva o sobre el desarrollo. No existen datos disponibles sobre toxicidad reproductiva o sobre el desarrollo de clavulanato potásico.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de DAP Clavulánico sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Durante el periodo de comercialización, las reacciones más frecuentes comunicadas con DAP Clavulánico son reacciones locales y consisten generalmente en irritación, eritema, edema o inflamación con o sin prurito en la zona o lugar de inyección. Suelen presentarse entre los 10 y 60 minutos tras la administración y pueden persistir varias horas. Normalmente, no requieren tratamiento farmacológico, aunque se recomienda el uso de antihistamínicos orales y/o corticoides de uso tópico cuando la induración persiste y su diámetro es mayor de 5 cm.

Las posibles reacciones sistémicas son eritema y prurito que pueden desembocar en una urticaria generalizada o una condición exantemática con la presencia de síntomas oculares o nasales y/o angioedema. La aparición de los síntomas suele tener lugar entre pocos minutos y en muy raras ocasiones se pueden presentar hasta 4-6 horas después de la prueba, pudiendo requerir tratamiento farmacológico de base como antihistamínicos y/o corticoides I.V. broncodilatadores y adrenalina en caso necesario.

La presión arterial y el pulso deben ser constantemente controlados en el paciente.

La anafilaxia se puede presentar inmediatamente o a los pocos minutos de la realización de la prueba. Normalmente se manifiesta con síntomas típicos tales como prurito palmar y plantar, así como prurito en las caras superior e inferior de la lengua que también afecta a la garganta, así como sabor metálico. La anafilaxia puede llevar a un colapso rápido y grave que afecta a varios órganos y sistemas: colapso vascular con fuerte hipotensión, ansiedad y taquicardia, rinorrea, edema laríngeo con desarrollo de disnea, broncoespasmo con disnea, prurito generalizado, urticaria y angioedema, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, relajación de los esfínteres, inquietud, convulsiones, y pérdida de la consciencia.

Por lo tanto, con la realización de todas las pruebas, un kit de choque anafiláctico debe estar disponible para la inmediata aplicación con una inyección de adrenalina lista para su uso.

Lista tabulada de reacciones adversas

Trastornos del sistema inmunológico

Reacción anafiláctica; shock anafiláctico

Frecuencia: frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Irritación, eritema, edema, inflamación o prurito en el lugar o zona de inyección.

Frecuencia: frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos oculares

Lagrimo aumentado, prurito en el ojo, dolor ocular

Frecuencia: frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Eritema, prurito, urticaria (incl. generalizada), erupción, angioedema

Frecuencia: frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos vasculares

Hipotensión.

Frecuencia: frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Si el paciente experimenta reacciones adversas importantes a raíz de la prueba, se debe considerar el uso de medicación antialérgica.

En la etapa de post comercialización se notificaron casos de reacciones anafilácticas graves, incluido el shock anafiláctico. Por ello, como medida de precaución importante el comienzo del tratamiento debe ser supervisado por un médico (ver sección 4.2 y 4.4).

Se deberá contactar con un médico inmediatamente en caso de reacciones sistémicas severas. En estos casos, se debe suspender el tratamiento de forma permanente, o hasta que el médico lo recomiende.

Población pediátrica

No se dispone de información referente a la población pediátrica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

DAP Clavulánico debe utilizarse sólo para la realización de pruebas cutáneas.

En caso de una sobredosis accidental o de una administración incorrecta de la prueba cutánea puede producirse una reacción adversa de importancia variable, incluyendo anafilaxia, normalmente como resultado de la lesión de un vaso sanguíneo y la consiguiente administración endovenosa del producto.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Grupo V (Varios), código ATC: V04CL. Pruebas para enfermedades alérgicas

Eficacia clínica y seguridad

En un estudio transversal multicéntrico, 19 pacientes con hipersensibilidad tras la administración de amoxicilina-clavulánico fueron diagnosticados mediante skin test y estudios de provocación a medicamentos. Todos los pacientes obtuvieron resultados negativos en skin test de determinante mayor y menor de penicilina, amoxicilina, y positivo a clavulánico (Pineda *et al.* 2014).

En un estudio realizado a 307 pacientes para el diagnóstico de alergias a penicilina, amoxicilina y clavulánico, DAP Clavulánico permitió diagnosticar sensibilización a clavulánico en 16 pacientes (Torres *et al.* 2010).

DAP Clavulánico en combinación con el test de liberación de histamina permitió el diagnóstico de hipersensibilidad a clavulánico en un paciente con una erupción (Cerdá *et al.* 2013) y en otro paciente con urticaria generalizada (Cabañes *et al.* 2013) tras la administración de amoxicilina-clavulánico.

Referencias bibliográficas

- Pineda F, Ariza A, Mayorga C, Perez I, Gonzalez-Mendiola R, Blanca N, Davila G, Cabañes N, Canto G, Laguna JJ, Senent C, Stahl Skov P, Palacios R, Blanca M. Diagnostic usefulness of histamine release test (HRT) and skin tests in IgE-mediated allergy to clavulanic acid. *Clin Transl Allergy*. 2014; 4(S3): O7.
- Torres MJ, Ariza A, Mayorga C, Doña I, Blanca-Lopez N, Rondon C, Blanca M. Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2):502-5.
- Cerdá JC, Martorell C, Felix R, De las Marinas MD, Martorell A, Perez I, Iglesias-Sánchez JC, Pineda F, Stahl Skov P. *Passive transfer test in a patient with specific hypersensitivity to clavulanic acid*. *Allergy* 2013. 68; S97: 391. Póster 1066.

- Cabañes N, Perez-Perez I, Stahl Skov P, Pineda F, Marchan Martin E, Iglesias-Sánchez JC, Senent CJ. *Selective IgE mediated reactions in a patient to clavulanic acid demonstrated by histamine release test.* Allergy 2013. 68; S97: 393. Póster 1073

Población pediátrica

No se dispone de información referente a la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No existen datos sobre la farmacocinética y el metabolismo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En un estudio de determinación de dosis máxima no irritante en ratas se administraron 50µl de concentraciones crecientes de clavulanato potásico. La dosis de 20 mg/ml de clavulanato potásico fue considerada como dosis máxima no irritante.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Disolvente para reconstitución y dilución de DAP Clavulánico

Cloruro sódico.

Agua para inyecciones.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Después de la reconstitución y dilución

Tras la reconstitución y dilución, el plazo de validez es de 24 horas. Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2-8°C). No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

DAP Clavulánico se presenta en viales de vidrio transparente Tipo I, con tapón de goma y cápsula de aluminio *flip-off*.

Cada estuche contiene:

- 4 viales de clavulanato potásico 20 mg.
- 12 viales de 1,2 ml de disolvente (solución fisiológica) para su reconstitución y dilución.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Reconstitución del medicamento:

El producto debe ser reconstituido antes de su administración. En condiciones estériles y utilizando una jeringuilla y agujas estériles, se añade 1 ml del disolvente al vial que contiene el polvo liofilizado. El vial se agita ligeramente para homogeneizar el contenido. Rotular el vial con el texto 20 mg/ml.

La solución reconstituida es transparente, incolora e inodora.

Preparación de diluciones del medicamento:

Para uso intradérmico, se deben hacer diluciones. Las diluciones serán preparadas bajo apropiadas condiciones asépticas y con disolventes suministrados.

- Para la preparación de la dilución 5 mg/ml de la disolución reconstituida, se extraen 0,4 ml del vial reconstituido, con una jeringa y agujas estériles, y se añaden a un vial nuevo que contiene 1,2 ml de diluyente. El volumen total resultante en el vial que contiene la disolución 5 mg/ml es de 1,6 ml. El vial se agita ligeramente para homogeneizar el contenido. Rotular el vial con el texto 5 mg/ml.
- Para la preparación de la disolución 0,5 mg/ml, se extraen 0,13 ml del vial de disolución 5 mg/ml con una jeringa y aguja estériles, y se añaden a un vial nuevo que contiene 1,2 ml del diluyente. El volumen total resultante en el vial que contiene la disolución 0,5 mg/ml es de 1,33 ml. El vial se agita ligeramente para homogeneizar el contenido. Rotular el vial con el texto 0,5 mg/ml.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2022.