



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

10387

BUENOS AIRES, 01 DIC. 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007794-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS FERRING S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CLOXIMAR DUO / AMOXICILINA - ACIDO CLAVULANICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) 875 mg - ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA) 149,90 mg; SUSPENSION, AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) 400 mg - ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA) 57 mg; aprobada por Certificado N° 48.651.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de

[Handwritten signature]
[Handwritten initials]
R.P.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N°

10387

Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 170 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada CLOXIMAR DUO / AMOXICILINA - ACIDO CLAVULANICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) 875 mg - ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA) 149,90 mg; SUSPENSION, AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) 400 mg - ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA) 57 mg, aprobada por Certificado N° 48.651 y Disposición N° 2563/00, propiedad de la firma LABORATORIOS FERRING S.A., cuyos textos constan de fojas 79 a 113,

✓
ZLM
Rp.

LV



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 10387

para los prospectos y de fojas 144 a 169, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2563/00 los prospectos autorizados por las fojas 79 a 89 y la información para el paciente autorizada por las fojas 144 a 151, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.651 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007794-15-1

DISPOSICIÓN N° **10387**

Jfs


DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.

Handwritten marks:
A large checkmark-like symbol.
The initials "JLK" with a vertical line through them.
The initials "Pof" below.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1.0387** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.651 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS FERRING S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CLOXIMAR DUO / AMOXICILINA - ACIDO CLAVULANICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) 875 mg - ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA) 149,90 mg; SUSPENSION, AMOXICILINA (COMO TRIHIDRATO) 400 mg - ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA) 57 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2563/00.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000353-99-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 4545/06 (prospectos comprimidos) 2563/00 (prospectos suspensión)	Prospectos de fs. 79 a 113, corresponde desglosar de fs. 79 a 89. Información para el paciente de fs. 144 a 169, corresponde desglosar de fs. 144 a 151.

Handwritten signatures and initials: "F.L.M." and "LV"



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS FERRING S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 48.651 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **01 DIC: 2015** del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-007794-15-1

DISPOSICIÓN N° **10387**

Jfs

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.

20. JLR

10387

FERRING
 PHARMACEUTICALS

(39)

PROYECTO DE PROSPECTO 01 DIC. 2015

CLOXIMAR® DUO
AMOXICILINA- ÁCIDO CLAVULÁNICO

 Comprimidos recubiertos 1 g
 Suspensión oral

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

Fórmula cualicuantitativa*Cada comprimido recubierto contiene:*

Amoxicilina (como trihidrato) 875 mg, Ácido Clavulánico (como sal potásica) 149,90 mg
 Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de Magnesio.
 Cubierta: Ácido Metacrílico E100 (Eudragit E100), Dibutil Ftalato, Talco, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol 6000.

Cada 5 ml de suspensión contienen:

Amoxicilina (como Trihidrato) 400 mg, Ácido Clavulánico (como sal potásica) 57 mg
 Excipientes: Dióxido de Silicio, Goma Xántica, Aspartame, Acido Succínico, Hidroxipropilmetilcelulosa K4M (Methocel K4), Esencia de cereza en polvo.

Acción terapéutica

CLOXIMAR DUO (comprimidos recubiertos y suspensión oral) es una combinación antibacteriana oral constituida por el antibiótico semisintético amoxicilina y el inhibidor las β -lactamasas, el clavulanato potásico (la sal potásica del Ácido Clavulánico). El Ácido clavulánico es producido por la fermentación del *Streptomyces clavuligerus*. Es un β -lactámico relacionado estructuralmente con las penicilinas, capaz de inactivar una amplia variedad de β -lactamasas bloqueando los puntos activos de estas enzimas. El Ácido clavulánico es particularmente activo contra la resistencia a las β -lactamasas mediada por plásmidos, frecuentemente responsables de la transferencia de resistencia a las penicilinas y a las cefalosporinas. La amoxicilina es un antibiótico semisintético bactericida con un espectro ampliado de actividad contra diversas bacterias Gram (+) y Gram (-).

Indicaciones y uso

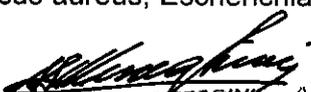
CLOXIMAR DUO comprimidos está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por cepas sensibles a los siguientes organismos:

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

Otitis media - causada por cepas de *Haemophilus influenzae* y *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* productoras de β -lactamasas. Sinusitis - causada por cepas de *Haemophilus influenzae* y *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* productoras de β -lactamasas.

Infecciones de la piel - causadas por cepas de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y especies de *Klebsiella*, productoras de β -lactamasas.


Rubén Polta
 Apoderado
 Laboratorios Ferring S.A.


 LABORATORIOS FERRING S.A.
 DIRECTOR TÉCNICO
 FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
 M.N. 10859

FLM

PROYECTO DE PROSPECTO

Infecciones del tracto urinario causadas por cepas de Escherichia coli, Especies de Klebsiella y Enterobacter, productores de β -lactamasas.

Asimismo, infecciones causadas por microorganismos sensibles a la amoxicilina sola también pueden ser tratadas con CLOXIMAR DUO puesto que contiene este antibiótico. Por esta razón, las infecciones mixtas causadas por organismos sensibles a la amoxicilina y organismos productores de β -lactamasas sensibles a CLOXIMAR DUO no requieren el uso adicional de otro antibiótico. Se recomienda efectuar estudios bacteriológicos para determinar los organismos causantes y la sensibilidad al CLOXIMAR DUO. El tratamiento puede ser instrumentado antes de obtenerse los resultados de los estudios bacteriológicos y de sensibilidad al CLOXIMAR DUO cuando se presupone que la infección involucra a alguno de los microorganismos productores de β -lactamasas citados anteriormente. Una vez conocidos los resultados de los estudios se deberá, si es necesario, modificar el tratamiento.

CLOXIMAR DUO suspensión oral se administra dos veces al día y está indicado para el tratamiento a corto plazo de las siguientes infecciones bacterianas causadas por microorganismos productores de β -lactamasas resistentes a la Amoxicilina. En otras circunstancias, se deberá considerar la administración de Amoxicilina sola.

Infecciones del tracto respiratorio superior (incluyendo nariz, garganta, oído) en particular, tonsilitis recurrente, sinusitis, otitis media. Estas infecciones son frecuentemente ocasionadas por Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*, Moraxella catarrhalis y Streptococcus pyogenes.

Infecciones del tracto respiratorio inferior, en particular exacerbaciones agudas de bronquitis crónica (especialmente si se considera severa), bronconeumonía. Estas infecciones son frecuentemente ocasionadas por Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y Moraxella Catarrhalis*.

Infecciones del tracto urinario, en particular, cistitis (especialmente cuando es recurrente o complicada, excluyendo prostatitis). Estas infecciones son frecuentemente ocasionadas por Enterobacteriaceae* (principalmente Escherichia coli*), Staphylococcus saprophyticus, especies Enterococcus*.

Infecciones de la piel y tejidos blandos especialmente celulitis, infecciones de heridas y abscesos dentales graves con celulitis diseminada. Estas infecciones son ocasionadas a menudo por Staphylococcus aureus*, Streptococcus pyogenes y especies Bacteroides*.

Más abajo se presenta una lista con los microorganismos susceptibles (ver propiedades farmacológicas)*. Algunos miembros de estas especies de bacterias producen β -lactamasas, resultando insensibles a la Amoxicilina por separado.

Las infecciones mixtas causadas por organismos sensibles a la Amoxicilina y organismo productores de betalactamasas sensibles a la combinación Amoxicilina-Acido clavulánico puede ser tratadas con CLOXIMAR DUO. Estas infecciones no requerirán de la adición de otro antibiótico.

Acción farmacológica

La Amoxicilina contenida en CLOXIMAR DUO es un antibiótico semisintético con un amplio espectro de actividad bactericida sobre muchos microorganismos grampositivos y gramnegativos habituales en la práctica general y hospitalaria. Ejerce una acción bactericida durante la fase de multiplicación activa de las bacterias mediante inhibición de la síntesis mucopéptida de la pared. Sin embargo, la Amoxicilina puede ser degradada por las β -lactamasas lo que implica que su espectro de actividad no incluye organismos que producen enzimas. El ácido clavulánico es un β -lactámico estructuralmente relacionado con las penicilinas que pueden activar una amplia variedad de enzimas β -lactamasas que se hallan comúnmente en microorganismos resistentes a

Rubén Folta
Asesorado

Página 2 de 4
Laboratorios Ferring S.A.

Laboratorio Ferring S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

FUA

PROYECTO DE PROSPECTO

las penicilinas y cefalosporinas. En particular posee una buena actividad contra las β -lactamasas mediadas por plásmidos responsables frecuentemente de la transferencia de resistencia a la droga. La combinación de Amoxicilina y Acido clavulánico de CLOXIMAR DUO protege a la Amoxicilina de la degradación por la enzima β -lactamasa ampliándose eficientemente el espectro antibiótico de la Amoxicilina incluyéndose de este modo un gran número de bacterias normalmente resistentes a la Amoxicilina y a otros antibióticos β -lactámicos. Debido a esto, CLOXIMAR DUO posee las propiedades distintivas de un antibiótico de amplio espectro y de un inhibidor de β -lactamasas.

Si bien estudios in vitro han demostrado la sensibilidad de muchas especies de microorganismos, la eficacia clínica para otras infecciones no incluidas en la sección INDICACIONES Y USO no han sido documentadas.

BACTERIAS GRAMPOSITIVAS: Staphylococcus aureus (productor y no productor de β -lactamasas), Staphylococcus epidermis (productor y no productor de β -lactamasas), Staphylococcus saprophyticus (productor y no productor de β -lactamasas), Streptococcus faecalis* (Enterococcus), Streptococcus pneumoniae* (D.Pneumoniae), Streptococcus pyogenes*, Streptococcus viridans*. **ANAEROBIOS:** Especies Clostridium*, Peptococcus* y Peptostreptococcus*. No producen β -lactamasas, por ende son sensibles a la Amoxicilina sola.

Además es bactericida "in vitro" contra los siguientes microorganismos: Bacillus anthracis*, Especies Corynebacterium, Enterococcus faecalis*, Enterococcus faecium*, Listeria monocytogenes, Estafilococos coagulasa negativo* (incluyendo Staphylococcus epidermis*), Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans.

BACTERIAS GRAMNEGATIVAS: Haemophilus influenzae (productor y no productor de β -lactamasas), Moraxella (Branhamella) catarrhalis (productor y no productor de β -lactamasas), Escherichia coli (productor y no productor de β -lactamasas), Especies Klebsiella (todas las cepas conocidas son productoras de β -lactamasas, Especies Enterobacter (Si bien la mayoría de las cepas de estas especies son resistentes in vitro, se ha demostrado la eficacia clínica de CLOXIMAR DUO en infecciones del tracto urinario causadas por estos organismos), Proteus mirabilis (productor y no productor de β -lactamasas), Proteus vulgaris (productor y no productor de β -lactamasas), Neisseria gonorrhoeae (productor y no productor de β -lactamasas), Legionella species (productor y no productor de β -lactamasas).

ANAEROBIOS: Especies Bacteroides, incluyendo B.fragilis (productor y no productor de β -lactamasas).

PRUEBA DE SENSIBILIDAD

Técnica de difusión: Con el método de Kirby-Bauer debe utilizarse un disco de difusión de 30 μ g de Cloximar Duo: 20 μ g de Amoxicilina + 10 μ g de ácido clavulánico. Con este procedimiento, un informe de laboratorio que clasifica al organismo infeccioso como "Sensible" indica que es probable que responda al tratamiento con CLOXIMAR DUO, y un informe que lo clasifica como "Resistente" indica que es improbable que el organismo infeccioso responda. Un informe que clasifica al organismo infeccioso como de "sensibilidad intermedia" sugiere que el organismo infeccioso sería sensible al tratamiento con CLOXIMAR DUO si se utiliza la dosis más elevada o si la infección afecta únicamente los tejidos o fluidos (orina por ejemplo) en los que pueden alcanzarse niveles de antibiótico elevados, que superen las CIM de las cepas involucradas.

Técnicas de Dilución: Pueden utilizarse los métodos de dilución en caldo de cultivo o agar para determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM) para bacterias aisladas sensibles al CLOXIMAR DUO. Los tubos deben contener 10^4 a 10^5 organismos/ml y las placas 10^3 a 10^4 organismos. El método de dilución recomendado utiliza una proporción constante de Amoxicilina y Acido clavulánico de 2 a 1 en todos los tubos con

Rubén Pelita
Aprobado
Página 3 de 11
Laboratorios Ferring S

LA FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENECHINI
M.N. 10850

JCM

PROYECTO DE PROSPECTO

concentraciones crecientes de Amoxicilina. La CIM se expresa en términos de concentración de Amoxicilina en presencia de Ácido clavulánico en un proporción constante de 2 partes de Amoxicilina por 1 parte de ácido clavulánico.

Escalas de sensibilidad al CLOXIMAR DUO recomendadas (1-2)

ORGANISMOS	RESISTENTE	INTERMEDIO	SENSIBLE	CIM RELACIONADAS (µg/ml)	
				R	S
Bacterias entéricas Gram negativas	≤ 13 mm	14-17 mm	≥ 18 mm	≥ 32/16	≤ 8/4
Especies Staphilococcus (4) Haemophilus	≤ 19 mm		≥ 20 mm		≥ 4/2

(1) Los organismos no productores de β-lactamasas que son sensibles a la amoxicilina normalmente, como los estreptococos, presentarán áreas de tamaño similar a las correspondientes a discos de amoxicilina sola. (2) Deberán asignarse los siguientes rangos de CLOXIMAR DUO a los cultivos de control de calidad:

		Discos	Rango CIM (µg/ml)
E.coli	(ATCC 25922)	19-25 mm	2/1 - 8/4
S. aureus	(ATCC 25923)	28-36 mm	0,25/0,12 - 0,5/0,25
E. coli	(ATCC 35218)	18-22 mm	4/2 - 16/8

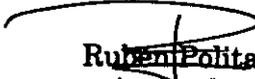
(3) Expresado como concentración de Amoxicilina/Ácido clavulánico. (4) Los organismos sensibles al CLOXIMAR DUO pero resistentes a la meticilina/oxacilina deben ser considerados como resistentes.

Farmacocinética

Se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en niños, incluyendo un estudio que comparó la administración de CLOXIMAR DUO tres veces por día (t.i.d) y dos veces por día (b.i.d). Todos estos datos indican que la farmacocinética de eliminación observada en adultos también se aplica a los niños con función renal madura.

Los valores del AUC (área bajo la curva) promedio de la Amoxicilina son esencialmente los mismos tras la administración de 500/125 mg en adultos. No se observan diferencias entre regímenes de dosificación de 875 mg b.i.d y 500 mg t.i.d cuando se compara valores $T_{1/2}$ o $C_{máx}$ de la Amoxicilina, tras la normalización de las diferentes dosis de Amoxicilina administradas.

Similarmente, no se observan diferencias en los valores $T_{1/2}$, $C_{máx}$ o AUC del Clavulanato tras la normalización apropiada de las dosis. El momento de la administración del CLOXIMAR DUO con respecto al inicio de una comida no incide en forma marcada sobre la farmacocinética de la Amoxicilina, en adultos. En un estudio del comprimido de 875/125 mg, el momento de administración con respecto a la ingesta de una comida incidió en forma marcada sobre la farmacocinética del Clavulanato. Los valores AUC y $C_{máx}$ promedio más elevados del Clavulanato y la menor variación entre los sujetos se alcanzaron mediante la administración del CLOXIMAR DUO al inicio de una comida, en comparación con la administración en ayunas o 30 o 150 minutos después del inicio de una comida. En el cuadro figuran los valores de $C_{máx}$, $T_{máx}$, $T_{1/2}$ y AUC de la Amoxicilina y el Ácido clavulánico correspondientes a una dosis de 875mg/125mg de CLOXIMAR DUO administrada al inicio de una comida.


Rubén Polita
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.


LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10950

PROYECTO DE PROSPECTO

Parámetros farmacocinéticos promedio

Administración de droga	Dosis (mg)	C _{máx} (mg/l)	T _{máx} * (hs)	AUC (mg.h/l)	T _{1/2} (hs)
CLOXIMAR DUO					
Amoxicilina	875	12,4	1,5	29,9	1,36
Ácido Clavulánico	125	3,3	1,3	6,88	0,92

*Mediana

Las concentraciones séricas de Amoxicilina alcanzadas con el CLOXIMAR DUO son similares a las obtenidas con la administración oral de dosis equivalentes de Amoxicilina por separado.

Absorción

Los dos componentes de CLOXIMAR DUO, la Amoxicilina y el Ácido clavulánico, se disocian completamente en solución acuosa a pH fisiológico. Ambos componentes, son absorbidos rápidamente y eficazmente en forma oral. CLOXIMAR DUO se mantiene estable en presencia de ácido gástrico y puede ser ingerido con las comidas. Las concentraciones de Amoxicilina en suero obtenidas con CLOXIMAR DUO son similares aquellas producidas por la administración oral de dosis equivalentes de Amoxicilina solamente. La vida media de la Amoxicilina tras la administración oral de CLOXIMAR DUO comprimidos recubiertos es de 1 a 3 horas, y la correspondiente al Ácido clavulánico es de 1 hora.

Distribución

Tras la administración intravenosa, pueden detectarse concentraciones terapéuticas de Amoxicilina y Acido Clavulánico en los tejidos y el líquido intersticial. Se hallaron concentraciones terapéuticas de ambas drogas en la vesícula biliar, tejido abdominal, piel, tejido adiposo y muscular; los líquidos conteniendo niveles terapéuticos incluyeron líquido sinovial y peritoneal, bilis y pus. Ni la Amoxicilina ni el Ácido Clavulánico poseen gran afinidad por las proteínas; los estudios demuestran que cerca de 25% del Ácido clavulánico y 18% de la Amoxicilina del contenido total de droga en plasma, se fija en proteínas. Ni hay evidencia a partir de estudios en animales que sugiera que uno de los componentes se acumule en algún órgano. La Amoxicilina, como la mayoría de las penicilinas, puede detectarse en la leche materna. No se dispone de datos sobre el paso de Ácido clavulánico a la leche materna. Estudios de reproducción en animales evidenciaron que tanto la Amoxicilina como el Ácido clavulánico atraviesan la barrera placentaria. No obstante, no hubo evidencia de deterioro de la fertilidad o daño para el feto.

Eliminación

Como con otras penicilinas, la principal vía de eliminación de la Amoxicilina es renal, mientras que la eliminación del clavulanato es a través de mecanismos renales y no renales. Aproximadamente 50-70% de la Amoxicilina y el 25-40% del Ácido Clavulánico aproximadamente son excretados en la orina sin alteración durante las primeras seis horas posteriores a la administración de un solo comprimido de CLOXIMAR DUO 1g. La administración concomitante de Probenecid retrasa la excreción de la Amoxicilina, pero no retrasa la excreción renal del Ácido Clavulánico. La Amoxicilina también es excretada en parte en la orina como ácido peniciloico inactivo en cantidades equivalentes a un 10-25% de la dosis inicial. El Ácido Clavulánico es metabolizado ampliamente en el hombre como 2,5-dihidro-4-(2-hidroxiethyl)-5-oxo-1H-3-ácido carboxílico y 1-amino-4-hidroxi-butano-2-ona y eliminado en la orina y heces, y como dióxido en el aire espirado.

Rubén Polita

Apoderado

Página 5 de 11
Laboratorios Ferring S.A.

Laboratorios FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENECHINI
M.N. 10850

7/11

PROYECTO DE PROSPECTO

Posología

Comprimidos recubiertos

Adultos: un comprimido dos veces al día. En infecciones graves puede aumentarse a 1 comprimido tres veces al día.

Pacientes con insuficiencia renal:

Filtrado glomerular 10-30 ml/min: ½ a 1 comprimido dos veces al día.

Filtrado glomerular < 10 ml/min: ½ comprimido dos veces al día.

Los pacientes sometidos a diálisis deben recibir ½ comprimido durante la misma. La duración del tratamiento depende de la evolución de la infección. Como cualquier otro tratamiento con antibióticos deberá suspenderse la administración de CLOXIMAR DUO comprimidos recubiertos después de 48-72 horas de producirse el restablecimiento del paciente.

Niños: La dosis usual es de 20 mg/kg por día, en base a Amoxicilina, en dosis individuales cada 8 horas. Para el tratamiento de otitis media, sinusitis e infecciones del tracto respiratorio inferior, la dosis debe ser de 40 mg/kg por día, basada en Amoxicilina, en dosis divididas cada 8 horas.

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.

CLOXIMAR DUO comprimidos recubiertos PUEDE SER ADMINISTRADO CON LAS COMIDAS YA QUE NO SE VE AFECTADO POR LOS ALIMENTOS.

Suspensión oral

La dosis usual diaria recomendada es:

*25/3,6 mg/kg/día en infecciones leves a moderadas (infecciones del aparato respiratorio superior como tonsilitis recurrente, aparato respiratorio inferior e infecciones de la piel y tejidos blandos).

*45/6,4 mg/kg/día para el tratamiento de infecciones más severas (infecciones del aparato respiratorio superior como otitis media y sinusitis, infecciones del aparato respiratorio inferior como bronconeumonía e infecciones del tracto urinario)

Los cuadros siguientes sirven como guía para la administración en niños.

Niños mayores de 2 años:

Amoxicilina/ Ácido Clavulánico	Edad (peso)	Dosificación
25/3,6 mg/kg/día	2-6 años (13/21 kg)	2,5 ml de CLOXIMAR DUO Suspensión Oral 2 veces por día
	7-12 años (22/40 kg)	5,0 ml de CLOXIMAR DUO Suspensión oral 2 veces por día
45/6,4 mg/kg/día	2-6 años (13/21 kg)	5,0 ml de CLOXIMAR DUO Suspensión oral 2 veces por día
	7-12 años (22/40 kg)	10,0 ml de CLOXIMAR DUO Suspensión oral 2 veces por día

Niños de 2 meses a 2 años de edad:

La dosificación en niños menores de 2 años dependerá del peso corporal:

*En otitis media, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio inferior e infecciones más graves se recomienda 45 mg/kg/día cada 12 horas.

*En infecciones menos graves se recomienda 25 mg/kg/día cada 12 horas.

La experiencia con CLOXIMAR DUO no es suficiente como para establecer recomendaciones de dosificación para niños de edad inferior a 2 meses.

PROYECTO DE PROSPECTO

Niños con función renal inmadura:

En niños con función renal inmadura no se recomienda el uso de CLOXIMAR DUO.

Insuficiencia renal:

En niños con una tasa de filtración glomerular (TGF) > 30 ml/minuto no se requiere ajuste de dosificación. En niños con TGF < 30 ml/minuto no se recomienda el uso de CLOXIMAR DUO.

Insuficiencia hepática:

Dosificar con precaución; monitorear la función hepática a intervalos regulares. No existe hasta el momento suficiente evidencia como para establecer una recomendación de dosificación.

Modo de administración: Para minimizar la potencial intolerancia gastrointestinal, adminístrese al inicio de una comida. La absorción de CLOXIMAR DUO se optimiza cuando se administra al inicio de una comida. El tratamiento no debe extenderse por más de 14 días sin realizar un control. El tratamiento puede iniciarse por vía parenteral y continuarse por vía oral.

Instrucciones de uso/manejo: En el momento de la administración, el polvo seco debe reconstruirse para formar una suspensión oral, como se detalla a continuación. Agregar agua hasta el nivel señalado por la flecha impresa en la etiqueta del frasco. Tapar y agitar energéticamente hasta que el polvo se haya suspendido en su totalidad. Agregar nuevamente agua hasta alcanzar el nivel indicado por la flecha mencionada y agitar nuevamente. De esta manera se obtiene el volumen final de la suspensión oral de CLOXIMAR DUO.

LA SUSPENSION RECONSTITUIDA DEBE CONSERVARSE EN LA HELADERA ENTRE 2 Y 8°C. DESCARTAR A LOS 7 DÍAS DE PREPARADA LA SUSPENSION.

Contraindicaciones

CLOXIMAR DUO está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina.

Debe prestarse atención a una posible sensibilidad cruzada con otros antibióticos betalactámicos, como las cefalosporinas.

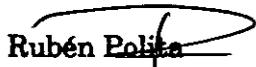
Antecedentes de ictericia/disfunción hepática asociada a penicilina o a la administración de Amoxicilina y Acido clavulánico.

Pacientes con mononucleosis activa u otra patología por virus Epstein-Barr.

Advertencias

Se han observado en pacientes a los cuales se les administraba penicilina, graves y ocasionalmente fatales reacciones de hipersensibilidad (anafilactoideas). Aunque la anafilaxis es más frecuente de producirse con la terapia parenteral, se han observado también con la terapia oral. La ocurrencia de esta reacción es más probable en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas y/o de sensibilidad a los alérgenos múltiples.

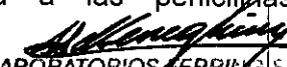
Se han observado individuos con historia de hipersensibilidad a las penicilinas que experimentaron también severas reacciones con el tratamiento con cefalosporinas. Por lo tanto, se recomienda antes de implementar la terapia con cualquier penicilina investigar posibles reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas.


Rubén Polito

Apoderado

Laboratorios Ferring S.A.

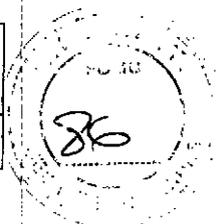
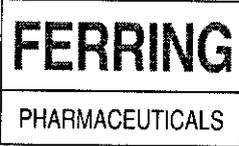
Página 7 de 11


LABORATORIOS FERRING S.A.

DIRECTOR TÉCNICO

FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI

M.N. 10950



PROYECTO DE PROSPECTO

cefalosporinas y otros alérgenos. De ocurrir una reacción alérgica, se recomienda discontinuar el tratamiento. Las reacciones anafilactoideas graves deberán ser controladas con una terapia de emergencia con Epinefrina y, según se indique con oxígeno, esteroides intravenosos y terapia respiratoria (incluyendo intubación). Al igual que otros agentes antibacterianos, se han observado casos de colitis pseudomembranosa leve a grave con riesgo de muerte. En consecuencia, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea tras la administración de agentes antibacterianos. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal de colon y puede permitir el desarrollo excesivo de clostridios. Estudios indican que una toxina producida por el Clostridium difficile constituye una de las causas principales de la colitis asociada al tratamiento antibiótico. Los casos de colitis pseudomembranosa leve generalmente ceden cuando se discontinua la administración de la droga. En casos moderado a graves, debe considerarse la posibilidad de tratarse con fluidos y electrolitos, suplemento proteico y una droga antibacteriana efectiva contra el Clostridium difficile. Se han observado cambios en pruebas de la función hepática en algunos pacientes tratados con CLOXIMAR DUO. La importancia clínica de estos cambios es incierta, pero aún así CLOXIMAR DUO debe administrarse en pacientes con evidencia de disfunción hepática. En raras oportunidades se observó ictericia colestásica, la cual puede ser severa pero generalmente es reversible. Los signos y síntomas pueden no ser aparentes hasta seis semanas después de finalizado el tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, no se recomienda el uso de CLOXIMAR DUO. Se han observado erupciones eritematosas asociadas a mononucleosis infecciosa en pacientes tratados con Amoxicilina.

CLOXIMAR DUO Suspensión oral contiene aspartame, por lo tanto deben tomarse recaudos en caso de fenilcetonuria.

Precauciones

Generales: Aunque CLOXIMAR DUO cuenta con la baja toxicidad que caracteriza a los antibióticos penicilínicos, se recomienda controlar periódicamente la función renal, hepática y hematopoyética, durante una terapia prolongada. Un elevado porcentaje de pacientes con mononucleosis tratados con ampicilina desarrollaron sarpullido. Por lo tanto, se recomienda no administrar aminopenicilinas a pacientes con mononucleosis. Durante la terapia con CLOXIMAR DUO debe considerarse la ocurrencia de posibles superinfecciones con patógenos micóticos o bacterianos (generalmente con Pseudomonas o Cándida). De ocurrir esto se debe discontinuar la administración de la droga y/o instrumentarse una terapia adecuada. Se observó tras la administración de ampicilina en mujeres embarazadas una disminución de la concentración en plasma de estriol conjugado total, estriol-glucónico, estrona conjugada y estradiol. Este efecto también puede producirse con la Amoxicilina y por consiguiente con CLOXIMAR DUO.

Interacciones con otras drogas

Probenecid disminuye la secreción tubular renal de Amoxicilina. El uso concomitante de CLOXIMAR DUO puede llevar a un aumento prolongado de los niveles en sangre de Amoxicilina. La administración concomitante de Allopurinol y Amoxicilina aumenta sustancialmente la incidencia de sarpullido en pacientes tratados con ambas drogas, en comparación con pacientes tratados con Amoxicilina solamente. No se sabe si el sarpullido que se produce con la amoxicilina se debe al Allopurinol o a la hiperuricemia de estos pacientes. No se dispone de datos actuales sobre la administración concomitante de CLOXIMAR DUO y Allopurinol. No debe administrarse CLOXIMAR DUO y Antabuse (disulfiram) concomitantemente.

FUM

Rubén Polita
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.

[Signature]
LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENECHINI
M.N. 10860

PROYECTO DE PROSPECTO

Interacciones de droga/test de laboratorio: la administración oral de CLOXIMAR DUO genera concentraciones elevadas de Amoxicilina en orina. Las concentraciones elevadas de Amoxicilina en orina pueden generar reacciones falso-positivas cuando se analiza la presencia de glucosa en orina utilizando Cliniest, Solución de Benedict o Solución de Fehling. Debido a que ese efecto puede darse con la Amoxicilina y por lo tanto con CLOXIMAR DUO, se recomienda utilizar métodos de análisis de glucosa basados en reacciones enzimáticas de glucosa-oxidasa (como Clinistix o Test-Tape)

Los anticoagulantes orales y las penicilinas se han usado ampliamente en la práctica clínica sin que se hayan notificado interacciones. Sin embargo, en la literatura hay casos de aumento del Ratio Internacional Normalizado (INR) en pacientes en tratamiento con warfarina o acenocumarol a los que se prescribe amoxicilina. Si es necesaria la coadministración se deben controlar cuidadosamente el tiempo de protrombina o el INR tras la administración y tras la retirada de amoxicilina. Además, pueden ser necesarios ajustes en la dosis de los anticoagulantes orales. Las penicilinas pueden reducir la excreción de metotrexato causando un posible aumento en su toxicidad.

Teratogénesis, mutagénesis o pérdida de fertilidad

No se han efectuado estudios a largo plazo con animales para evaluar el potencial teratogéno o mutagénico

Embarazo

En los estudios sobre reproducción efectuados con ratones y ratas, con dosis de CLOXIMAR DUO hasta diez (10) veces superiores a la dosis humana, no hubo evidencias de pérdidas de fertilidad o daño al feto. No se han efectuado estudios controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios sobre reproducción animal no siempre permiten predecir la respuesta humana, esta droga debe administrarse durante el embarazo sólo cuando el beneficio es mayor que el riesgo.

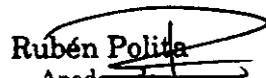
Pre-parto y parto: Los antibióticos del grupo de las aminopenicilinas (como la amoxicilina y la ampicilina) orales son absorbidos escasamente durante el pre-parto. En estudios con cobayos, se observó una reducción del tono uterino y de la frecuencia, amplitud y duración de las contracciones con la administración endovenosa de ampicilina. No obstante, no se sabe si el uso de CLOXIMAR DUO en humanos durante el pre-parto o parto produce efectos adversos inmediatos o retrasados sobre el feto, prolonga la duración del pre-parto o aumenta la probabilidad de que sea necesario utilizar fórceps u otro método de intervención obstétrica, o la resucitación del recién nacido.

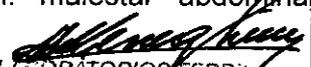
Mujeres con hijos lactantes: los antibióticos del grupo de las aminopenicilinas como CLOXIMAR DUO son excretados en la leche materna por lo tanto, se debe administrar con precaución a mujeres que están amamantando. Como ocurre con cualquier otra droga activa, se deben realizar análisis periódicos de función renal, hepática y hematopoyética en caso de terapias prolongadas.

Reacciones adversas

CLOXIMAR DUO es bien tolerado generalmente. La mayoría de los efectos colaterales observados en ensayos clínicos fueron leves y pasajeros, y menos del 3% de los pacientes discontinuaron la terapia debido a efectos colaterales relacionados con la droga. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron diarrea (9%), náuseas (3%), urticaria (3%), vómitos (1%) y vaginitis (1%). La incidencia global de efectos colaterales y diarrea en particular, aumentó con la dosis más elevada recomendada. Otras reacciones menos frecuentes incluyen: malestar abdominal,

76K


Rubén Polina
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.


LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10860



PROYECTO DE PROSPECTO

flatulencia y jaqueca. Las siguientes reacciones adversas fueron observadas con antibióticos aminopenicilánicos.

Gastrointestinales: Diarrea, náuseas, vómitos, indigestión, gastritis, dolor estomacal, glositis, enterocolitis y colitis pseudomembranosa. Durante o después del tratamiento antibiótico pueden presentarse síntomas de ataques de colitis pseudomembranosa (ver ADVERTENCIAS). Reacciones de hipersensibilidad: se han observado casos de sarpullido, urticaria, angioedema, reacciones que sugieren enfermedad de tipo sérico (urticaria combinada con artritis, artralgia, mialgia y frecuentemente fiebre), eritema multiforme (Síndrome de Stevens-Johnson extraordinariamente) y casos excepcionales de dermatitis exfoliativa. Estas reacciones pueden ser controladas con antihistamínicos y de ser necesario, con corticoides sistémicos. Siempre que se produzca este tipo de reacciones el tratamiento deberá ser discontinuado a menos que el médico opine lo contrario. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente fatales con la terapia con penicilina oral (ver PRECAUCIONES). **Hígado:** se ha observado un aumento moderado de AST (SGOT) y/o ALT (SGPT) en pacientes tratados con antibióticos aminopenicilánicos pero se desconoce el significado de estos hallazgos. Se han observado con poca frecuencia disfunciones hepáticas, incluyendo aumentos de transaminasas séricas (AST y/o ALT), bilirrubina sérica y/o fosfatasa alcalina sérica con el uso de CLOXIMAR DUO. Los hallazgos histológicos en biopsias de hígado consistieron predominantemente en cambios colestáticos, hepatocelulares o colestáticos-hepatocelulares combinados. Durante o después de la terapia, pueden presentarse signos de disfunciones hepáticas. Estos desaparecen por completo con el tiempo.

Sistemas hemático y linfático: Se han observado casos de anemia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, eosinofilia, leucopenia y agranulocitosis durante la terapia con penicilinas. Estas reacciones pueden ser revertidas generalmente discontinuando la terapia y se cree que son fenómenos de hipersensibilidad. Se observó una trombocitosis leve en menos del 1% de los pacientes tratados con CLOXIMAR DUO. **Sistema nervioso central:** Se han observado ocasionalmente casos de hiperactividad reversible, agitación, ansiedad, insomnio, confusión, cambios en el comportamiento y/o vértigo.

Sobredosificación

La Amoxicilina puede ser eliminada de la circulación sanguínea mediante hemodiálisis. El peso molecular, el grado de afinidad a las proteínas y el perfil farmacocinético del Ácido clavulánico, junto a la información sobre un único paciente con insuficiencia renal, sugieren que este componente también puede ser eliminado mediante hemodiálisis. Ante la eventualidad de una sobredosificación, se deberá suspender la medicación y concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centro de Toxicología

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:(011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas:(011) 4654-6648 / 4658-7777

Presentaciones

CLOXIMAR DUO comprimidos un 1g se presenta en envases conteniendo 14 comprimidos recubiertos.

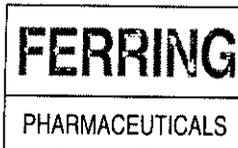
CLOXIMAR DUO Suspensión Extemporánea Oral se presenta en frascos


Rubén Polita
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.


LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

FLA

E 10387



PROYECTO DE PROSPECTO

Condiciones de conservación y almacenamiento

Mantener en ambiente seco y fresco, desde 15°C hasta 30°C.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 48.651

Laboratorios Ferring S.A., Dr. Luis Belaustegui 2957 (C1416CZI), Ciudad autónoma de Buenos Aires. Argentina

Director Técnico: Alejandro A. Meneghini, Farmacéutico.

Rubén Polita
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.

LABORATORIOS FERRING
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

FLA

10387



FERRING
PHARMACEUTICALS

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CONSULTE A SU MÉDICO

CLOXIMAR® DUO
AMOXICILINA- ÁCIDO CLAVULÁNICO

Comprimidos recubiertos 1 g
Suspensión oral

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

LEA DETENIDAMENTE TODO ESTE PROSPECTO ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

- Conserve este prospecto, ya que tal vez necesite volver a consultarlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted (o a su hijo) y no debe dárselo a otras personas. Puede dañarlos, aunque tengan los mismos síntomas que usted.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en el prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

¿QUÉ CONTIENE ESTE PROSPECTO?

1. ¿Qué es Cloximar Duo y para que se utiliza?
2. Antes de tomar Cloximar Duo
3. Cómo tomar Cloximar Duo?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cloximar Duo
6. Información adicional

1 ¿Qué es Cloximar Duo y para que se utiliza?

Es un antibiótico que elimina las bacterias que causan las infecciones. Contiene dos fármacos diferentes llamados amoxicilina y ácido clavulánico. Amoxicilina pertenece al grupo de medicamentos conocido como "penicilinas" que a veces puede perder su eficacia (se inactiva). El otro componente (ácido clavulánico) evita que esto ocurra. Amoxicilina/ácido clavulánico se utiliza en niños y adultos para tratar las siguientes infecciones:

- Infecciones del oído medio y senos nasales,
- Infecciones del tracto respiratorio,

Anibal Oris de Roa
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10880

7/11

10387



FERRING
PHARMACEUTICALS

- Infecciones del tracto urinario,
- Infecciones de la piel y tejidos blandos incluyendo infecciones dentales,
- Infecciones de huesos y articulaciones.

2 Antes de tomar Cloximar Dúo

No tome Cloximar Dúo

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

No tome Cloximar Dúo 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.

Tenga especial cuidado con Cloximar Dúo

Informe a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento 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 Cloximar Dúo.

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

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

Síntomas a los que debe estar atento

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

Análisis de sangre y orina

Si se le están realizando análisis sanguíneos (como estudios del estado de los glóbulos rojos o estudios de función hepática) o análisis de orina (para controlar los niveles de

Anibal Oris de Roa
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

ZUC

10387



FERRING
PHARMACEUTICALS

glucosa), informe a su médico o enfermera de que está tomando Cloximar Dúo. Esto es porque Cloximar Dúo puede alterar los resultados de estos tipos de análisis.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta y los medicamentos a base de plantas. Si está tomando alopurinol (usado para la gota) con Cloximar Dúo, puede ser más probable que sufra una reacción alérgica en la piel.

Si está tomando probenecid (usado para la gota) su médico puede que le ajusté la dosis de Cloximar Dúo.

Si se toman anticoagulantes (como la warfarina) con Cloximar Dúo se necesitarán más análisis sanguíneos.

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

Embarazo y lactancia

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

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento

Conducción y uso de máquinas

Cloximar Dúo puede tener efectos adversos y los síntomas pueden hacer que no deba conducir.

No conduzca o maneje maquinaria a no ser que se encuentre bien.

Información importante sobre alguno de los componentes de Cloximar Dúo (suspensión oral)

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

3. Cómo tomar Cloximar Dúo?

Siga exactamente las instrucciones de administración de Cloximar Dúo indicada por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Comprimidos recubiertos

Adultos: un comprimido dos veces al día. En infecciones graves puede aumentarse a 1 comprimido tres veces al día.

Niños: La dosis usual es de 20 mg/kg por día, en base a Amoxicilina, en dosis individuales cada 8 horas. Para el tratamiento de otitis media, sinusitis e infecciones del tracto respiratorio inferior, la dosis debe ser de 40 mg/kg por día, basada en Amoxicilina, en dosis divididas cada 8 horas.

Las infecciones graves deben ser tratadas con la dosis más elevada recomendada.

Aníbal Oris de Roa
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

7/11

- 10387



FERRING
PHARMACEUTICALS

Los niños cuyo peso sea de 40 kg o superior deben ser considerados como adultos para la dosificación.

CLOXIMAR DUO comprimidos recubiertos PUEDE SER ADMINISTRADO CON LAS COMIDAS YA QUE NO SE VE AFECTADO POR LOS ALIMENTOS.

Pacientes con problemas de riñón e hígado

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

Suspensión oral

La dosis usual diaria recomendada es:

- 25/3,6 mg/kg/día en infecciones leves a moderadas (infecciones del aparato respiratorio superior como tonsilitis recurrente, aparato respiratorio inferior e infecciones de la piel y tejidos blandos).
- 45/6,4 mg/kg/día para el tratamiento de infecciones más severas (infecciones del aparato respiratorio superior como otitis media y sinusitis, infecciones del aparato respiratorio inferior como bronconeumonía e infecciones del tracto urinario)

Los cuadros siguientes sirven como guía para la administración en niños.

Niños mayores de 2 años:

Amoxicilina/ Ácido Clavulánico	Edad (peso)	Dosificación
25/3,6 mg/kg/día	2-6 años (13/21 kg)	2,5 ml de CLOXIMAR DUO Suspensión Oral 2 veces por día
	7-12 años (22/40 kg)	5,0 ml de CLOXIMAR DUO Suspensión oral 2 veces por día
45/6,4 mg/kg/día	2-6 años (13/21 kg)	5,0 ml de CLOXIMAR DUO Suspensión oral 2 veces por día
	7-12 años (22/40 kg)	10,0 ml de CLOXIMAR DUO Suspensión oral 2 veces por día

Niños de 2 meses a 2 años de edad:

La dosificación en niños menores de 2 años dependerá del peso corporal:

- En otitis media, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio inferior e infecciones más graves se recomienda 45 mg/kg/día cada 12 horas.
- En infecciones menos graves se recomienda 25 mg/kg/día cada 12 horas.

La experiencia con CLOXIMAR DUO no es suficiente como para establecer recomendaciones de dosificación para niños de edad inferior a 2 meses.

Niños con función renal inmadura:

En niños con función renal inmadura no se recomienda el uso de CLOXIMAR DUO.

Anibal Oris de Roa
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.

4

SECRETARÍA DE FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENECHINI
M.N. 10850

7LA

10387

**FERRING**
PHARMACEUTICALS**Insuficiencia hepática:**

Dosificar con precaución; monitorear la función hepática a intervalos regulares. No existe hasta el momento suficiente evidencia como para establecer una recomendación de dosificación.

Modo de administración: Para minimizar la potencial intolerancia gastrointestinal, adminístrese al inicio de una comida. La absorción de CLOXIMAR DUO se optimiza cuando se administra al inicio de una comida. El tratamiento no debe extenderse por más de 14 días sin realizar un control. El tratamiento puede iniciarse por vía parenteral y continuarse por vía oral.

Instrucciones de uso/manejo: En el momento de la administración, el polvo seco debe reconstruirse para formar una suspensión oral, como se detalla a continuación. Agregar agua hasta el nivel señalado por la flecha impresa en la etiqueta del frasco. Tapar y agitar energéticamente hasta que el polvo se haya suspendido en su totalidad. Agregar nuevamente agua hasta alcanzar el nivel indicado por la flecha mencionada y agitar nuevamente. De esta manera se obtiene el volumen final de la suspensión oral de CLOXIMAR DUO.

Si le administra más Cloximar Duo del que debiera

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

También puede comunicarse con los centros de Toxicología:

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

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

5

Anibal Oriz de Roa

Apoderado

Laboratorios Ferring S.A.

LABORATORIOS FERRING S.A.

DIRECTOR TÉCNICO

FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI

M.N. 10350

FUC

10387



FERRING
PHARMACEUTICALS

- **Contacte con un médico inmediatamente** si su hijo sufre cualquiera de estos síntomas. **Deje de administrarle Cloximar Dúo**

Inflamación del intestino grueso

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

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

Efectos adversos

- Diarrea (en adultos y niños).
 - Aftas (*candida* – infección por hongos en la vagina, boca o mucosas),
 - Náuseas, especialmente cuando se toman dosis elevadas (si le ocurre esto tome Cloximar Duo antes de las comidas)
 - Vómitos,
 - Erupción cutánea, picor,
 - Erupción pruriginosa aumentada (*habón urticarial*),
 - Indigestión,
 - Mareos,
 - Dolor de cabeza.
 - Aumento en algunas sustancias (enzimas) producidas por el hígado.
 - Erupción de la piel, que puede formar ampollas que parecen pequeñas dianas (punto central oscuro rodeado por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde – *eritema multiforme*).
 - Bajo recuento de las células implicadas en la coagulación de la sangre,
 - Bajo recuento de glóbulos blancos.
 - Reacciones alérgicas (ver arriba),
 - Inflamación del intestino grueso (ver arriba),
 - Reacciones cutáneas graves:
 - erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, particularmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de *Stevens-Johnson*), y en su forma más grave, causando una descamación generalizada de la piel (más del 30% de la superficie corporal – *necrosis epidérmica tóxica*),
 - erupción generalizada con pequeñas ampollas con pus (*dermatitis exfoliativa bullosa*),
 - erupción roja, con bultos debajo de la piel y ampollas (*pustulosis exantemática*).
- **Contacte con un médico inmediatamente** si su hijo tiene cualquiera de estos síntomas.
 - Ictericia, causada por el aumento de bilirrubina en sangre (una sustancia producida por el hígado) que puede hacer que la piel y el blanco de los ojos se tornen amarillentos,
 - Inflamación de los conductos de los riñones,

Anibal Oris de Roa
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.
6

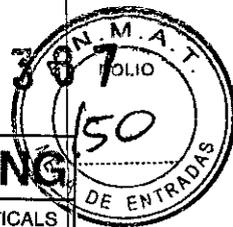
Alejandro A. Meneghini
LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

AM

10387

FERRING

PHARMACEUTICALS



- Retardo en la coagulación de la sangre,
- Hiperactividad,
- convulsiones (en pacientes que toman dosis elevadas de Cloximar Duo o que tienen problemas renales),
- Lengua negra que parece pilosa,
- Dientes manchados (en niños), que normalmente desaparece con el cepillado.

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

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

Si tiene efectos adversos

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

5. Conservación de Cloximar Dúo

Comprimidos recubiertos

Mantener en ambiente seco y fresco, desde 15°C hasta 30°C.

Suspensión oral

Mantener en ambiente seco y fresco, desde 15°C hasta 30°C.

LA SUSPENSION RECONSTITUIDA DEBE CONSERVARSE EN LA HELADERA ENTRE 2 Y 8°C. DESCARTAR A LOS 7 DÍAS DE PREPARADA LA SUSPENSION.

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

6. Información adicional

Composición de Cloximar Dúo comprimidos

Los principios activos son amoxicilina y ácido clavulánico.

Cada comprimido tiene Amoxicilina (como trihidrato) 875 mg, Ácido Clavulánico (como sal potásica) 149,90 mg

Los demás componentes son: Celulosa microcristalina, Croscamelosa sódica, Estearato de Magnesio, Ácido Metacrílico E100 (Eudragit E100), Dibutil Ftalato, Talco, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol 6000.

Composición de Cloximar Dúo suspensión oral

Los principios activos son amoxicilina y ácido clavulánico.

Cada 5 ml de suspensión contienen:

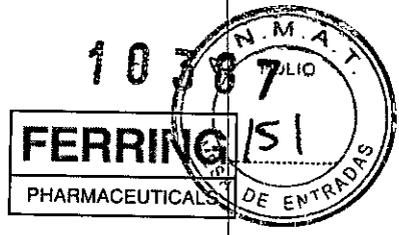
Amoxicilina (como Trihidrato) 400 mg, Ácido Clavulánico (como sal potásica) 57 mg

Los demás componentes son: Dióxido de Silicio, Goma Xántica, Aspartame, Acido Succínico, Hidroxipropilmetilcelulosa K4M (Methocel K4), Esencia de cereza en polvo.

7
Aníbal Orís de Roa
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

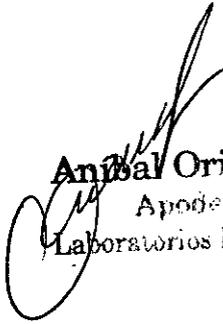
FLA



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 48.651
Laboratorios Ferring S.A., Dr. Luis Belaustegui 2957 (C1416CZI), Ciudad autónoma de Buenos Aires. Argentina
Director Técnico: Alejandro A. Meneghini, Farmacéutico.

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


Anibal Oris de los Rios
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.


LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10060

ALA