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

DISPOSICIÓN Nº 7311

BUENOS AIRES, 16 OCT 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020007-12-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVA ARGENTIA S.A. solicita autorización para elaborar la nueva forma farmacéutica y concentración de COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BICAPA DE LIBERACIÓN PROLONGADA, AMOXICILINA - ÁCIDO CLAVULÁNICO, para la especialidad medicinal denominada GRINSIL CLAVULÁNICO, inscripta en el REM con el Certificado N° 39.432.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9763/64, Artículos 3° de la Disposición 1128/95 y Articulo 3° del Decreto N° 150/92 y sus modificatorios Nros. 1890/92 y 177/93.

Que la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que a fojas 344, 355, 356 y 357 el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado intervención de su competencia.

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones conferidas por los Decretos Nº 1490/92 y Nº 1271/13.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma NOVA ARGENTIA S.A a fabricar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva forma farmacéutica y concentración de COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BICAPA DE LIBERACIÓN PROLONGADA, AMOXICILINA – ÁCIDO CLAVULÁNICO, para la especialidad medicinal denominada GRINSIL CLAVULÁNICO, la cual se denominará GRINSIL CLAV XR, que será elaborada en ROEMMERS S.A.I.C.F. sito en PEDRO MORÁN Nº 2556 – CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES; en su envase primario: BLISTER AL / AL.

ARTICULO 2º.- Dispónese que la distribución y comercialización de la nueva forma farmacéutica y concentración de COMPRIMIDOS

RECUBIERTOS BICAPA DE LIBERACIÓN PROLONGADA, AMOXICILINA – ÁCIDO CLAVULÁNICO para la especialidad medicinal denominada GRINSIL CLAV XR, se autoriza la siguiente fórmula: AMOXICILINA (como trihidrato) 562,50 mg, AMOXICILINA (como sódica) 437,50 mg, ÁCIDO CLAVULÁNICO (como sal potásica) 62,50 mg; excipientes: ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO 21,00 mg, DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL 11,50 mg, TALCO 15,00 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 10,22 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA c.s.p. 626,00 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA c.s.p. 1024,00 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 23,58 mg, ETILCELULOSA 4,52 mg, POLIETILENGLICOL 300 5,37 mg, DIÓXIDO DE TITANIO 16,11 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 0,32 mg, DIMETICONA 350 0,10 mg.

ARTICULO 3°.- Con la nueva forma farmacéutica y concentración COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BICAPA DE LIBERACIÓN PROLONGADA, AMOXICILINA – ÁCIDO Clavulánico del producto mencionado anteriormente, se autorizan las siguientes presentaciones 12, 28 y 40 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BICAPA DE LIBERACIÓN PROLONGADA; su período de vida útil de 24 (veinticuatro) meses, siendo su forma de conservación: ambiente seco a temperatura inferior a 25º C.

ARTICULO 4º.- Establécese que la condición de expendio de la nueva forma farmaceútica y concentración autorizada por el Artículo 1º será de Venta Bajo Receta Archivada.

ARTICULO 5°.- Acéptanse los proyectos de rótulos a fojas 55, 56, 57; prospectos de fojas 58 a 65, 66 a 73, 74 a 81 e información para el paciente de fojas 314 a 321, 322 a 329, 330 a 337 a desglosar las fojas 55, 58, a 65, 314 a 321 respectivamente.

ARTICULO 6°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado n° 39.432, cuando del mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 7º.- Inscríbase al producto antes mencionado, en su nueva forma farmacéutica - concentración autorizada y demás especificaciones que surjan de los artículos precedentes en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 8°.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva forma farmacéutica autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica los términos de la Disposición ANMAT Nº 5743/09.

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

DISPOSICIÓN Nº 7311

ARTICULO 9º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-47-0000-020007-12-5

DISPOSICION Nº 7311

mb

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL
Argentia

731 1000055

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 12 comprimidos recubiertos bicapa de liberación prolongada.

GRINSIL CLAV XR

Amoxicilina/Ácido Clavulánico

Comprimidos recubiertos bicapa de liberación prolongada

Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Fórmula:

Cada comprimido recubierto bicapa de liberación prolongada contiene: Amoxicilina *(como trihidrato)* 562,50 mg; Amoxicilina *(como sódica)* 437,50 mg; Ácido Clavulánico *(como sal potásica)* 62,50 mg. Excipientes: Almidón glicolato sódico 21,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 11,50 mg; Talco 15,00 mg; Estearato de magnesio 10,22 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa c.s.p. 626,00 mg; Celulosa microcristalina c.s.p. 1024,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 23,58 mg; Etilcelulosa 4,52 mg; Polietilenglicol 300 5,37 mg; Dióxido de titanio 16,11 mg; Hidroxipropilcelulosa 0,32 mg; Dimeticona 350 0,10 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 25°C

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº:

Directora Técnica: Rita Alejandra Ricci - Farmacéutica

Elaborado en Pedro Morán 2556, C1419HJJ, CABA.

NOVA ARGENTIA S.A.

Carlos Calvo 2756 - C1230AAT- CABA

Información a profesionales y usuarios ✆ 5296-9360

www.argentia.com.ar

Fecha de Vencimiento: Partida N°:

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 28 y 40 comprimidos recubiertos bicapa de liberación prolongada.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.172

ORIGINAL
Argentia

7311

FOLIO 000058

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

GRINSIL CLAV XR

Amoxicilina/ Ácido Clavulánico

Comprimidos recubiertos bicapa de liberación prolongada

Vía oral

FORMULA

Cada comprimido recubierto bicapa de liberación prolongada contiene: Amoxicilina *(como trihidrato)* 562,50 mg; Amoxicilina *(como sódica)* 437,50 mg; Ácido Clavulánico *(como sal potásica)* 62,50 mg. Excipientes: Almidón glicolato sódico 21,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 11,50 mg; Talco 15,00 mg; Estearato de magnesio 10,22 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa c.s.p. 626,00 mg; Celulosa microcristalina c.s.p. 1024,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 23,58 mg; Etilcelulosa 4,52 mg; Polietilenglicol 300 5,37 mg; Dióxido de titanio 16,11 mg; Hidroxipropilcelulosa 0,32 mg; Dimeticona 350 0,10 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico de amplio espectro (código ATC J01CR02).

INDICACIONES

GRINSIL CLAV XR está indicado para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad, en adultos y adolescentes de 16 años o mayores, causada o sospechosa de ser causada por *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

GRINSIL CLAV XR es un agente antibiótico con un notable amplio espectro de actividad contra los patógenos bacterianos habituales en la práctica general y hospitalaria. La acción inhibitoria de la β-lactamasa del Clavulanato amplía el espectro de la Amoxicilina abarcando un amplio rango de microorganismos, incluyendo algunos resistentes a otros antibióticos betalactámicos.

Microbiología: La Amoxicilina es un antibiótico beta-lactámico semisintético con un amplio espectro de actividad antibacteriana sobre muchos microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos. Sin embargo, la Amoxicilina puede ser degradada por las betalactamasas, por lo tanto su espectro de actividad no incluye organismos que produzcan estas enzimas.

El Ácido Clavulánico es un betalactámico estructuralmente relacionado con las penicilinas, que puede inactivar una amplia variedad de enzimas betalactamasas producidas comúnmente por microorganismos resistentes a las penicilinas y a las cefalosporinas. En particular, actúa bien sobre las betalactamasas mediadas por plásmidos, clínicamente importantes, a menudo responsables de la transferencia de resistencia a la droga. Generalmente es menos efectivo contra las betalactamasas de tipo 1 mediadas cromosómicamente.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.172

La presencia de Ácido Clavulánico en **GRINSIL CLAV XR** protege a la Amoxicilina de la degradación por las enzimas betalactamasas, extendiendo eficazmente su espectro antibacteriano para incluir un gran número de bacterias normalmente resistentes a ella y a otras penicilinas y cefalosporinas. **GRINSIL CLAV XR** posee las propiedades distintivas de un antibiótico de amplio espectro y de un inhibidor de betalactamasas.

La asociación de Amoxicilina con Ácido clavulánico ha resultado bactericida "*in vivo*" en el tratamiento de infecciones ocasionadas por una amplia gama de microorganismos:

- Aerobios Gram-positivos: *Streptococcus pneumoniae. Staphylococcus aureus** (productores y no productores de β-lactamasas). Los estafilococos resistentes a meticilina y oxacilina deben considerarse resistentes a Amoxicilina / Ácido Clavulánico.
- Aerobios Gram-negativos: *Escherichia coli**, *Haemophilus influenzae**, Especies de *Klebsiella**, *Moraxella catarrhalis** *(Branhamella catarrhalis)*.

* Algunos miembros de estas especies de bacterias producen β-lactamasas resultando insensibles a la Amoxicilina sola.

Además, la asociación de Amoxicilina con Ácido clavulánico es bactericida "in vitro" contra un amplio rango de microorganismos, aunque se desconoce su significación clínica:

- Aerobios Gram-positivos: *Bacillus anthracis*, especies de Corynebacterium, Enterococcus faecalis*, Enterococcus faecium*, Listeria monocytogenes,* Estafilococos coagulasa - negativos* (incluyendo *Staphylococcus epidermidis**), *Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans.*
- Anaerobios Gram-positivos: Especies de *Clostridium*, especies de *Peptococcus*, especies de *Peptostreptococcus*.
- Aerobios Gram-negativos: *Bordetella pertussis*, especies de *Brucella*, *Neisseria gonorrhoeae*, Neisseria meningitidis*, Pasteurella multocida, Proteus mirabilis*, Proteus vulgaris**, especies de *Salmonella**, especies de *Shigella*, Vibrio cholerae*.
- Anaerobios Gram-negativos: Especies de *Bacteroides** (incluyendo *Bacteroides fragilis*).

* Algunos miembros de estas especies de bacterias producen β-lactamasas resultando insensibles a la Amoxicilina sola.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: La Amoxicilina y el Ácido Clavulánico, se disocian completamente en solución acuosa a pH fisiológico. Ambos componentes son absorbidos rápida y eficazmente en forma oral. La absorción de la asociación de Amoxicilina y Ácido Clavulánico se optimiza cuando se administra al inicio de una comida. Tras la administración oral, la Amoxicilina y el Ácido Clavulánico alcanzan una biodisponibilidad aproximada del 70%. Los perfiles plasmáticos de ambos componentes son similares y

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA NIEDO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.172

el tiempo para alcanzar la concentración máxima (Tmax) en cada caso es de aproximadamente una hora. A continuación se presentan los resultados farmacocinéticos de Amoxicilina y Ácido Clavulánico tras la administración de una dosis única (2 x 1.000 mg/62,5 mg) de la asociación a grupos de voluntarios sanos al principio de las comidas.

Parámetros farmacocinéticos promedio

Administración de Amoxicilina + Ácido Clavulánico	**Dosis (mg)**	**$C_{máx}$ (mg/l)**	**$T_{máx}$* (hs)**	**AUC (mg.h/l)**	**$T_{1/2}$ (hs)**
Amoxicilina	2.000 mg	17,0	1,5	71,69	1,276
Ácido Clavulánico	125 mg	2,05	1,03	5,29	1,03

* Mediana.

Distribución: Cerca de 25% del Ácido Clavulánico y 18% de la Amoxicilina circulantes se fijan a proteínas plasmáticas. No hay evidencia a partir de estudios en animales que sugiera que alguno de los componentes se acumule en el organismo. El volumen de distribución aparente es aproximadamente de 0,3-0,4 l/kg para Amoxicilina y aproximadamente de 0,2 l/kg para el Ácido Clavulánico. Tras la administración intravenosa se han detectado Amoxicilina y Ácido Clavulánico en vesícula biliar, tejido abdominal, piel, grasa, tejidos musculares, líquidos sinovial y peritoneal, bilis y pus. La Amoxicilina no se distribuye adecuadamente en el líquido cefalorraquídeo. La Amoxicilina, como la mayoría de penicilinas, se detecta en la leche materna. También se detectan trazas de Ácido Clavulánico en la leche materna.

Metabolismo: Un 10 a 25% de la dosis inicial de Amoxicilina se excreta en la orina en la forma inactiva ácido peniciloico. En el hombre, el Ácido Clavulánico se metaboliza ampliamente y se elimina por la orina y heces, y en forma de dióxido de carbono en el aire expirado.

Eliminación: Como sucede 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. La asociación Amoxicilina/Ácido Clavulánico tiene una vida media de eliminación de aproximadamente una hora. Aproximadamente 60 a 70% de la Amoxicilina y 40 a 65% del Ácido Clavulánico son excretados sin cambios en la orina durante las primeras seis oras luego de la administración. La eliminación urinaria a las 24 horas es de 50 a 85% para la Amoxicilina y de 27 a 60% para el Ácido Clavulánico.

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 13.172

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

Edad: **GRINSIL CLAV XR** no está indicado en niños. Aunque no existe indicación formal de ajuste de la dosis en los pacientes de edad avanzada, como es más probable que tengan alteraciones de la función renal, se debe tener precaución al seleccionar la dosis, pudiendo ser útil monitorizar la función renal.
Insuficiencia renal: Cuando disminuye la función renal, la reducción en el aclaramiento del fármaco es más pronunciada para la Amoxicilina que para el Ácido Clavulánico, ya que se excreta una mayor cantidad de Amoxicilina por vía renal. **GRINSIL CLAV XR** no está indicado cuando el clearance de creatinina es menor de 30 ml/minuto.
Insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser dosificados con precaución y requieren un control de la función hepática a intervalos regulares.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis debe ser adaptada a cada caso en particular teniendo en cuenta:

- Los patógenos esperados o confirmados y la posible sensibilidad a los agentes antibacterianos.
- La gravedad y el sitio de la infección.
- La edad, el peso y la función renal del paciente.

La duración del tratamiento no debería sobrepasar los 14 días sin efectuar un control de la evolución de la infección.

Adultos y adolescentes ≥ 16 años:

Dosis recomendada: Dos comprimidos, dos veces al día, a intervalos regulares, preferentemente antes de las comidas, durante siete a diez días.

Uso pediátrico: **GRINSIL CLAV XR** no está indicado en niños o adolescentes menores de 16 años.

Uso geriátrico: No se considera necesario ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con clearance de creatinina mayor de 30 ml/minuto. No está recomendado el uso de **GRINSIL CLAV XR** en pacientes con clearance de creatinina mayor de 30 ml/minuto.

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

Forma de administración

GRINSIL CLAV XR se administra por vía oral. Se recomienda administrarlo con un poco de líquido, inmediatamente antes de las comidas, para reducir la posible intolerancia gastrointestinal y favorecer la absorción de Amoxicilina/Ácido Clavulánico.

Los comprimidos de **GRINSIL CLAV XR** son ranurados para permitir que el comprimido sea fraccionado en

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.172

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

dos mitades y pueda ser deglutido con mayor facilidad. Esto no pretende reducir la dosis del medicamento: ambas mitades deben tomarse al mismo tiempo. La dosis recomendada de **GRINSIL CLAV XR** es dos comprimidos, dos veces al día.

CONTRAINDICACIONES

GRINSIL CLAV XR está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los principios activos, a las penicilinas o a alguno de los excipientes. Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad inmediata grave (anafilaxia) a otros antibióticos betalactámicos (cefalosporinas, carbapenem o monobactamas). Pacientes con antecedentes de ictericia o disfunción hepática debida a Amoxicilina/Ácido Clavulánico.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Antes de iniciar el tratamiento con **GRINSIL CLAV XR**, se debe hacer un interrogatorio minucioso acerca de antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas u otros alergenos. Se han registrado reacciones de hipersensibilidad (anafilactoideas) severas y ocasionalmente fatales en pacientes tratados con penicilinas. Estas reacciones son más probables en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina y en pacientes atópicos. Si ocurriera una reacción alérgica, se debe interrumpir el tratamiento con Amoxicilina/Ácido Clavulánico y utilizar una terapia alternativa.

Se han observado cambios en pruebas de la función hepática en algunos pacientes tratados con la asociación de Amoxicilina y Ácido Clavulánico. En raras oportunidades se observó ictericia colestásica, la cual puede ser severa pero generalmente es reversible. 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, fatales. Estos casi siempre han ocurrido en pacientes con enfermedades subyacentes graves o tomando medicación concomitante con efectos hepáticos potenciales. **GRINSIL CLAV XR** debe administrarse con precaución en pacientes con evidencia de disfunción hepática.

Se han observado erupciones eritematosas asociadas a mononucleosis infecciosa en pacientes tratados con Amoxicilina.

El uso concomitante de alopurinol puede aumentar la probabilidad de reacciones alérgicas cutáneas.

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.172

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

El uso prolongado también puede llevar ocasionalmente a una proliferación excesiva de microorganismos no sensibles.

Como sucede con casi todos los antibióticos, se ha reportado colitis pseudomembranosa, que puede variar entre leve a severa, por lo que es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración del medicamento. En caso que se presente colitis asociada a los antibióticos, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento, consultar al médico e iniciar el tratamiento adecuado. En esta situación están contraindicados los medicamentos antiespasmódicos.

Si la infección es ocasionada por un microorganismo sensible a la Amoxicilina debe considerarse cambiar el tratamiento a un producto que contenga Amoxicilina sola.

Con dosis altas o en pacientes con trastornos de la función renal pueden producirse convulsiones.

Se aconseja una evaluación periódica de las funciones renal, hepática y hematopoyética en los tratamientos prolongados.

En muy raras ocasiones, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis elevadas de Amoxicilina se aconseja mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, a fin de reducir la posibilidad de aparición de cristaluria a causa de la Amoxicilina.

En pacientes con catéteres en la vejiga se debe realizar un control periódico para comprobar la permeabilidad del catéter.

Durante el tratamiento con Amoxicilina pueden aparecer resultados falsos positivos en el análisis de glucosa en orina efectuado con métodos no enzimáticos, para evitarlos se deben usar métodos a base de glucosa oxidasa.

La presencia de 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.

Este medicamento contiene 27,04 mg de sodio por comprimido, por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas hiposódicas.

Embarazo: Los estudios de reproducción en animales con la asociación de Amoxicilina y Ácido Clavulánico administrada por vía oral y parenteral no evidenciaron efectos teratogénicos. En un estudio realizado en mujeres embarazadas con rotura prematura de la membrana, se notificó que el tratamiento preventivo con Amoxicilina/Ácido Clavulánico puede conllevar un mayor riesgo de aparición de enterocolitis necrosante en neonatos. Debe evitarse el uso de **GRINSIL CLAV XR** durante el embarazo, salvo que el médico lo considere esencial.

Lactancia: Ambas sustancias se excretan en la leche materna. No se conocen los efectos del Ácido Clavulánico en los lactantes. Por lo tanto, podría producirse diarrea y/o infección fúngica de las mucosas del lactante y la lactancia debería ser interrumpida. **GRINSIL CLAV XR** sólo debería usarse en mujeres que se encuentren amamantando luego de una rigurosa evaluación del riesgo/beneficio por parte del médico.

Interacciones medicamentosas:

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
DIRECTOR TÉCNICA
MATRICULA Nº 12.172

7311
000084

No se recomienda el uso concomitante de probenecid. El probenecid disminuye la secreción tubular de Amoxicilina. El uso concomitante con **GRINSIL CLAV XR** puede producir niveles sanguíneos elevados y prolongados de Amoxicilina pero no de Ácido Clavulánico.

Se ha observado prolongación del tiempo de sangría, del tiempo de protrombina y del RIN en algunos pacientes tratados con warfarina o acenocumarol y a los que se prescribe Amoxicilina. **GRINSIL CLAV XR** debe utilizarse con precaución en pacientes que estén bajo tratamiento anticoagulante. Pueden ser necesarios controles adicionales de la coagulación y/o ajustes de las dosis de los anticoagulantes orales.

Las penicilinas pueden reducir la excreción de metotrexato ocasionando un aumento potencial de su toxicidad.

Al igual que otros antibióticos de amplio espectro **GRINSIL CLAV XR** puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales, lo cual debe ser advertido a las pacientes.

El uso concomitante de alopurinol durante el tratamiento con Amoxicilina puede incrementar la probabilidad de reacciones alérgicas de la piel.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que se informaron con mayor frecuencia fueron: diarrea, náuseas y vómitos.

Reacciones gastrointestinales: Se ha observado diarrea, indigestión, náuseas, dolor abdominal, vómitos, candidiasis mucocutánea y lengua pilosa negra. Raramente se ha observado colitis asociada al antibiótico (incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica). Las náuseas, si bien son infrecuentes, se ven más a menudo asociadas a las dosis orales más elevadas. En caso de producirse reacciones gastrointestinales con el tratamiento oral, se aconseja administrar **GRINSIL CLAV XR** al inicio de las comidas para reducir dichos efectos.

Efectos genitourinarios: Prurito, irritación y flujo vaginal. Cristaluria. En raras oportunidades puede producirse nefritis intersticial.

Efectos hepáticos: Se ha observado ocasionalmente una elevación moderada y asintomática de la AST y/o ALT y la fosfatasa alcalina. Raras veces se ha registrado hepatitis e ictericia colestásica con la asociación de Amoxicilina y Ácido Clavulánico, aunque estas reacciones fueron más frecuentes que con otras penicilinas.

Reacciones de hipersensibilidad: A veces se ha observado rash cutáneo (eritematoso y tipo urticaria). Prurito. Raras veces se ha registrado eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa, pustulosis exantematosa generalizada aguda (PEGA) síndrome de la enfermedad del suero y vasculitis. El tratamiento debe discontinuarse si se produce

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.172

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

alguno de estos. Al igual que con otros antibióticos betalactámicos, se ha registrado angioedema y anafilaxia.

Efectos hematológicos: Al igual que con otros betalactámicos, raramente se ha registrado leucopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica pasajeras. Raramente se ha observado prolongación del tiempo de sangrado y protrombina (ver Interacciones).

Efectos sobre el Sistema Nervioso Central: Mareos, cefalea. Raramente, convulsiones, vértigo e hiperactividad reversibles. Las convulsiones pueden observarse en pacientes con trastornos de la función renal o en aquellos que están recibiendo dosis altas.

Misceláneas: Muy raramente se ha informado decoloración dental superficial en niños. Una buena higiene bucal puede ayudar a prevenir la decoloración de los dientes y puede ser removida con el cepillado.

Sobredosificación: Es improbable que ocurran problemas de sobredosificación con **GRINSIL CLAV XR**. Si esto sucediera podrían ocurrir síntomas gastrointestinales, trastornos de los balances de líquidos y electrólitos y cristaluria. Pueden ser tratados sintomáticamente, prestándose atención al balance acuoso/electrolítico. La Amoxicilina y el Ácido Clavulánico pueden ser eliminados de la circulación mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez al teléfono: (011) 4962-6666 / 2247 o del Hospital A. Posadas al teléfono: (011) 4654-6648 / 4658-7777. Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACION

GRINSIL CLAV XR comprimidos recubiertos bicapa de liberación prolongada: Envases conteniendo 12, 28 y 40 comprimidos recubiertos bicapa de liberación prolongada.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 25°C

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº:
Directora Técnica: Rita Alejandra Ricci - Farmacéutica

Elaborado en Pedro Morán 2556, C1419HJJ, CABA.

NOVA ARGENTIA S.A.
Carlos Calvo 2756 - C1230AAT- CABA
Información a profesionales y usuarios ✆ 5296-9360
www.argentia.com.ar

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.172

INDICACIONES PARA EL PACIENTE

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO:

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se receta normalmente a personas adultas y no debe dárselo, ni recomendárselo a otros adultos o niños, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no están mencionados en este prospecto.

NO TOME GRINSIL CLAV XR

- Si es alérgico a la amoxicilina, al ácido clavulánico o a las penicilinas o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Avise a su médico si alguna vez presentó alergia a las cefalosporinas
- Si alguna vez ha tenido una reacción alérgica grave (de hipersensibilidad) a cualquier otro antibiótico. Esto podría incluir erupción en la piel 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 GRINSIL CLAV XR si lo comprende cualquiera de los puntos anteriores. Si no está seguro, hable con su médico o farmacéutico antes de iniciar el tratamiento.

Embarazo: Si va a tomar este medicamento y está embarazada, cree que podría estar embarazada, o tiene intención de quedar embarazada informe a su médico antes de utilizar este medicamento. Debe evitarse el uso de **GRINSIL CLAV XR** durante el embarazo, salvo que el médico lo considere esencial.

Lactancia: Los componentes de **GRINSIL CLAV XR** se eliminan en la leche materna y pueden producir problemas en el lactante. Debe evitarse el uso de **GRINSIL CLAV XR** durante la lactancia, salvo que el médico lo considere esencial.

Niños y adolescentes: **GRINSIL CLAV XR** no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 16 años de edad.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.172

QUÉ ES GRINSIL CLAV XR Y PARA QUÉ SE UTILIZA

GRINSIL CLAV XR es un antibiótico que elimina las bacterias que causan infecciones. Se usa para tratar infecciones en los pulmones causadas por bacterias. Contiene dos fármacos diferentes llamados amoxicilina y ácido clavulánico. La amoxicilina pertenece al grupo de medicamentos conocido como "penicilinas" que a veces puede perder su eficacia (se inactiva). El otro componente (ácido clavulánico) evita que esto ocurra.

GRINSIL CLAV XR se utiliza en adultos y adolescentes mayores de 16 años para tratar las siguientes infecciones:

• Infecciones de los pulmones

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Tenga especial cuidado con GRINSIL CLAV XR

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 lo afecta alguno de los síntomas anteriores, informe a su médico o farmacéutico antes tomar **GRINSIL CLAV XR**.

En algunos casos, su médico puede investigar el tipo de bacteria que causa la infección. Dependiendo de los resultados, puede recibir una diferente presentación de **GRINSIL CLAV XR** u otro medicamento.

Síntomas a los que debe estar atento

GRINSIL CLAV XR puede empeorar determinadas condiciones existentes, o causar efectos adversos serios. Éstos incluyen reacciones alérgicas, convulsiones e inflamación del intestino grueso. Debe estar atento a determinados síntomas mientras esté tomándolo, para reducir el riesgo de problemas.

Análisis de sangre y orina

Si le están realizando análisis de sangre (tales como estudios de los glóbulos rojos o estudios para comprobar el funcionamiento del hígado) o análisis de orina, informe a su

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12172

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

médico que está tomando **GRINSIL CLAV XR**, porque éste puede alterar los resultados de estos tipos de análisis.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que usar otros medicamentos, incluso los que se venden sin receta y los medicamentos a base de hierbas.

Si está tomando alopurinol (usado para la gota) con **GRINSIL CLAV XR**, puede ser más probable que tenga una reacción alérgica en la piel.

Si está tomando probenecid (usado para la gota) es posible que su médico le ajuste la dosis de **GRINSIL CLAV XR**.

Si toma anticoagulantes (como la warfarina) con **GRINSIL CLAV XR** se necesitarán más análisis de sangre de control.

GRINSIL CLAV XR puede afectar la acción del metotrexato, un medicamento empleado para tratar las enfermedades reumáticas y el cáncer.

USO APROPIADO DE ESTE MEDICAMENTO

Siga exactamente las instrucciones de administración de **GRINSIL CLAV XR** indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

GRINSIL CLAV XR está indicado en adolescentes mayores de 16 años y adultos.

Dosis recomendada: La dosis recomendada de **GRINSIL CLAV XR** es dos comprimidos, dos veces al día, a intervalos regulares, preferentemente antes de las comidas, durante siete a diez días.

Uso en ancianos: No se considera necesario ajustar la dosis.

Uso en personas con problemas de riñón: Su médico debe decidir si puede tomar **GRINSIL CLAV XR** y la dosis.

Uso en personas con problemas de hígado: Si tiene problemas de hígado, es posible que el médico le indique análisis de sangre más frecuentemente para comprobar cómo funciona su hígado.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.172

A.N.M.A.T. FOLIO 317

Cómo tomar GRINSIL CLAV XR

- **GRINSIL CLAV XR** se administra por vía oral.
- Los comprimidos de **GRINSIL CLAV XR** tienen una ranura, para permitir que el comprimido sea partido en dos mitades. Esto permite que pueda para tragarlo con mayor facilidad. Esto no pretende disminuir la dosis del medicamento: ambas mitades deben tomarse al mismo tiempo.
- Se recomienda tomarlo con un vaso de agua, al comienzo de las comidas o un rato antes, para reducir los posibles trastornos de estómago e intestinos y favorecer la absorción del medicamento.
- Distancie las dosis durante el día, como mínimo 4 horas.
- No tome **GRINSIL CLAV XR** durante más de 10 días. Si sigue mal debe volver al médico.

La dosis recomendada de GRINSIL CLAV XR es dos comprimidos, dos veces al día.

Si toma más GRINSIL CLAV XR del que debiera

Si toma demasiado **GRINSIL CLAV XR**, pueden aparecer síntomas como malestar de estómago (náuseas, vómitos o diarrea) o convulsiones. Consulte a su médico lo antes posible. Lleve el envase y el prospecto para mostrárselo al médico. También puede llamar al Servicio de Información Toxicológica, indicando el medicamento y la cantidad tomada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez al teléfono: (011) 4962-6666 / 2247 o del Hospital A. Posadas al teléfono: (011) 4654-6648 / 4658-7777. Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Si olvidó tomar GRINSIL CLAV XR

Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. No tome la dosis siguiente demasiado pronto, espere al menos 4 horas antes de tomar la dosis siguiente. Luego retome la administración cada 12 horas.

NOVA ARGENTIA S.A.
HILDA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12172

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

Si deja de tomar GRINSIL CLAV XR

Siga tomando **GRINSIL CLAV XR** hasta que termine el tratamiento, aunque se encuentre mejor. Necesita tomar el tratamiento completo para curar la infección. Si no lo hace y sobreviven bacterias, volverá a tener la infección.

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

MODO DE CONSERVACIÓN

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad, en un lugar fresco y seco a temperatura menor a 25 °C.

EFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos **GRINSIL CLAV XR** 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.

Deje de tomar GRINSIL CLAV XR y contacte a su médico inmediatamente si sufre cualquiera de estos síntomas.

Inflamación del intestino grueso

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

Si tiene estos síntomas **contacte con su médico lo antes posible** para que le aconseje.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.172

Efectos adversos muy frecuentes

Dermatitis. Diarrea.

Efectos adversos frecuentes

Aftas. Infección por hongos en la vagina, boca o mucosas (candidiasis). Náuseas, especialmente cuando se toman dosis elevadas, si le ocurre esto tome **GRINSIL CLAV XR** antes de las comidas. Vómitos.

Efectos adversos poco frecuentes

Erupción cutánea, prurito. Erupción pruriginosa aumentada (urticaria). Indigestión. Mareos. Dolor de cabeza.

Efectos adversos poco frecuentes que pueden aparecer en sus análisis de sangre:

Aumento de algunas sustancias (*enzimas*) producidas por el hígado.

Efectos adversos raros

Erupción de la piel, que puede formar ampollas (punto central oscuro rodeado por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde - *eritema multiforme*). Consulte a un médico urgentemente.

Efectos adversos raros que pueden aparecer en sus análisis de sangre:

Bajo recuento de las células implicadas en la coagulación de la sangre. Bajo recuento de glóbulos blancos.

Otros efectos adversos

Otros efectos adversos que han tenido lugar en un número muy pequeño de pacientes y cuya frecuencia exacta no se conoce.

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 (*necrolisis epidérmica tóxica*). Erupción generalizada con pequeñas ampollas con pus (*dermatitis exfoliativa bullosa*). Erupción roja, con bultos debajo de la piel y urticaria (*pustulosis exantemática*). **Contacte con un médico inmediatamente si tiene cualquiera de estos síntomas.**

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.172

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

A.N.M.A.T. FOJO 320

Inflamación del hígado (*hepatitis).* Ictericia, que puede hacer que la piel y el blanco de los ojos se tornen amarillentos, causada por el aumento de bilirrubina (una sustancia producida por el hígado) en la sangre.
Inflamación de los riñones.
Retardo en la coagulación de la sangre.
Hiperactividad. Agitación. Convulsiones (con dosis elevadas o en personas que tienen problemas renales).
Lengua negra que parece con pelos.

Efectos adversos que pueden aparecer en sus análisis de sangre o de orina:
Reducción importante en el número de glóbulos blancos o disminución del recuento de glóbulos rojos (*anemia hemolítica*) en la sangre. Cristales en la orina.

Si presenta cualquier efecto adverso
Informe a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto

RECORDATORIO

Este medicamento le ha sido prescripto a Usted y sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas. No vuelva a utilizarlo sin indicación médica ante un problema similar.

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO

Se han registrado reacciones alérgicas (hipersensibilidad) severas y ocasionalmente fatales en algunos pacientes tratados con penicilinas. Estas reacciones son más probables en personas con antecedentes de alergia a la penicilina y/o a múltiples sustancias (véase *Contraindicaciones*). Algunas personas con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas han experimentado reacciones severas cuando fueron tratados con cefalosporinas. Antes de iniciar el tratamiento debe informar al médico cualquier antecedente de reacciones alérgicas a las penicilinas, las cefalosporinas u otras sustancias. Si ocurre una reacción alérgica, **GRINSIL CLAV XR** debe ser discontinuado y se debe instituir el tratamiento adecuado. Las reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento médico de urgencia.

Se ha reportado una forma especial de inflamación del intestino grueso (colitis pseudomembranosa) con casi todos los medicamentos antibacterianos, incluyendo la amoxicilina/ácido clavulánico, que puede variar entre leve a peligrosa para la vida, por lo que es

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTOR TECNICA
MATRICULA Nº 12.172

importante informar al médico si se presenta diarrea con la administración de **GRINSIL CLAV XR**.

GRINSIL CLAV XR debe administrarse con precaución a las personas que tienen problemas en el funcionamiento del hígado.

Conducción de vehículos y uso de máquinas

No se han informado efectos adversos sobre la habilidad para conducir u operar maquinarias con la asociación de amoxicilina/ácido clavulánico. Pero **GRINSIL CLAV XR** puede tener efectos adversos, y estos síntomas pueden hacer que no deba conducir. No conduzca vehículos ni opere maquinarias si no se encuentra bien.

PRESENTACION

GRINSIL CLAV XR comprimidos recubiertos bicapa de liberación prolongada: Envases conteniendo 12, 28 y 40 comprimidos recubiertos bicapa de liberación prolongada.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 25°C

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº:
Directora Técnica: Rita Alejandra Ricci - Farmacéutica

Elaborado en Pedro Morán 2556, C1419HJJ, CABA.

NOVA ARGENTIA S.A.
Carlos Calvo 2756 - C1230AAT- CABA
Información a profesionales y usuarios ✆ 5296-9360
www.argentia.com.ar

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12172

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA