



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

DISPOSICIÓN N° **0175**

BUENOS AIRES, 09 ENE 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016492-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CLAVULOX DUO / AMOXICILINA - ACIDO CLAVULANICO, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION ORAL 400 mg/5 ml, aprobada por Certificado N° 46.142.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

8

9

41



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

DISPOSICIÓN N° **0175**

Que a fojas 101 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CLAVULOX DUO / AMOXICILINA - ACIDO CLAVULANICO, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION ORAL 400 mg/5 ml, aprobada por Certificado N° 46.142 y Disposición N° 2012/97, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., cuyos textos constan de fojas 21 a 59.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2012/97 los prospectos autorizados por las fojas 21 a 33, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



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

DISPOSICIÓN N° **0 1 7 5**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.142 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

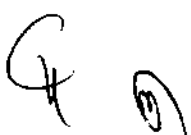
EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016492-12-6

DISPOSICIÓN N°

0 1 7 5

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **0175** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.142 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: CLAVULOX DUO / AMOXICILINA - ACIDO CLAVULANICO, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION ORAL 400 mg/5 ml.-

5,

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2012/97.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002204-97-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4568/09.-	Prospectos de fs. 21 a 59, corresponde desglosar de fs. 21 a 33.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., Titular del Certificado

Handwritten signature



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

de Autorización Nº 46.142 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....09 ENE 2013.....,del mes de.....

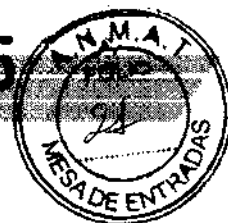
Expediente Nº 1-0047-0000-016492-12-6

DISPOSICIÓN Nº **0175**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0175



PHOENIX

PROYECTO DE PROSPECTO

CLAVULOX® DUO
AMOXICILINA - ACIDO CLAVULANICO 400 mg/5 ml
Suspensión Oral

Venta bajo receta archivada

Elaborado en Inglaterra

Composición

Cada 5 ml de suspensión contiene:

Amoxicilina (como Amoxicilina Trihidrato) 400,00 mg; Ácido Clavulánico (como Clavulanato de Potasio) 57,00 mg; Goma Xhantan 12,50 mg; Aspartame 12,50 mg; Ácido Succínico 0,84 mg; Dióxido de Silicio Coloidal 25,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 79,65 mg; Sabor Naranja 610271E 15,00 mg; Sabor Naranja 9/ 027108 11,25 mg; Sabor Frambuesa NN07943 22,50 mg; Sabor Golden Syrup 52927 / AP 23,75 mg; Dióxido de Silicio c.s.p. 900,00 mg.

Acción terapéutica

Antibiótico de amplio espectro (Código ATC J01CR02).

Indicaciones terapéuticas

Clavulox® Duo debe administrarse de acuerdo a las pautas oficiales locales para antibióticos de prescripción y datos locales de susceptibilidad.

Clavulox® Duo 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.

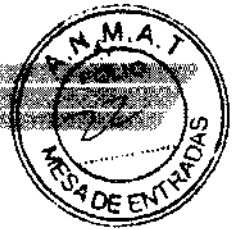
Infecciones del tracto respiratorio superior (incluyendo nariz, garganta y oído) en particular, tonsilitis recurrente, sinusitis, otitis media. Estas infecciones son frecuentemente ocasionadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae** y *Moraxella catarrhalis** y *Streptococcus pyogenes*.

Infecciones del tracto respiratorio inferior, en particular exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, bronconeumonía. Estas infecciones son frecuentemente ocasionadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae** y *Moraxella catarrhalis**.

Infecciones del tracto urinario, en particular cistitis, uretritis, pielonefritis. Estas infecciones son frecuentemente ocasionadas por *Enterobacteriaceae** (principalmente *Escherichia coli**), *Staphylococcus saprophyticus*, especies *Enterococcus**.

Infecciones de la piel y tejidos blandos en especial 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**.

0175



PHOENIX

* Algunos miembros de estas especies de bacterias producen β -lactamasas, resultando insensibles a la amoxicilina por separado.

La susceptibilidad a **Clavulox® Duo** variará según la geografía y a través del tiempo (Ver **Propiedades farmacológicas, Propiedades farmacodinámicas**). Cuando estén disponibles, se deben consultar los datos locales de susceptibilidad y cuando sea necesario, se deben llevar a cabo muestreos microbiológicos y pruebas de sensibilidad.

Las infecciones mixtas causadas por organismos sensibles a la amoxicilina y organismos productores de β -lactamasas sensibles a la combinación amoxicilina-ácido clavulánico pueden ser tratadas con **Clavulox® Duo**. Estas infecciones no requerirán de la adición de otro antibiótico.

Propiedades farmacológicas:

Clavulox® Duo 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 β -lactámicos.

Propiedades farmacodinámicas

Microbiología: La amoxicilina es un antibiótico 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 β -lactamasas, por lo tanto su espectro de actividad no incluye organismos que produzcan estas enzimas.

El ácido clavulánico es una β -lactama estructuralmente relacionada con las penicilinas, que puede inactivar una amplia variedad de enzimas β -lactamasas que se hallan comúnmente en microorganismos resistentes a las penicilinas y cefalosporinas. En particular, actúa bien sobre las β -lactamasas mediadas por plásmidos, clínicamente importantes, a menudo responsables de la transferencia de resistencia a la droga. Generalmente es menos efectivo contra las β -lactamasas de tipo 1 mediadas cromosómicamente.

La presencia de ácido clavulánico en el **Clavulox® Duo** protege a la amoxicilina de la degradación por las enzimas β -lactamasas y extiende eficazmente el espectro antibacteriano de la amoxicilina, para incluir un gran número de bacterias normalmente resistentes a la amoxicilina y a otras penicilinas y cefalosporinas. **Clavulox® Duo** posee las propiedades distintivas de un antibiótico de amplio espectro y de un inhibidor de β -lactamasas.

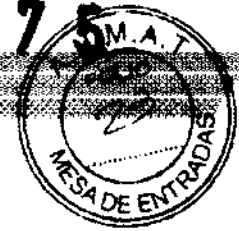
Clavulox® Duo ha resultado bactericida "in vivo" en el tratamiento de infecciones ocasionadas por una amplia gama de microorganismos:

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

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


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Victoria Carolina Martínez
 Cc - Directora Técnica / M.P. 19259

0175



PHOENIX

A continuación, los microorganismos se clasifican de acuerdo a su susceptibilidad *in vitro* a **Clavulox®**.

Susceptibilidad *in vitro* de microorganismos a Clavulox®.

Mediante asterisco (*) se indica cuando la eficacia clínica de **Clavulox®** fue demostrada en ensayos clínicos.

Organismos que no producen β -lactamasas están identificados (con †). Si un aislamiento es susceptible a amoxicilina, puede ser considerado susceptible a **Clavulox®**.

Especies comúnmente susceptibles

Aerobios Gram-positivos:

- Bacillus anthracis*
- Enterococcus faecalis*
- Listeria monocytogenes*
- Nocardia asteroides*
- Streptococcus pyogenes**†
- Streptococcus agalactiae**†
- Streptococcus spp. (otro β -hemolítico)**†
- Staphylococcus aureus (meticilin-susceptible)**
- Staphylococcus saprophyticus (meticilin-susceptible)*
- Staphylococcus coagulasa negativos (meticilin-susceptible)*

Aerobios Gram-negativos:

- Bordetella pertussis*
- Haemophilus influenzae**
- Haemophilus parainfluenzae*
- Helicobacter pylori*




PHOENIX

*Moraxella catarrhalis**

Neisseria gonorrhoeae

Pasteurella multocida

Vibrio cholerae

Otros:

Borrelia burgdorferi

Leptospira icterohaemorrhagiae

Treponema pallidum

Anaerobios Gram positivos:

Clostridium spp.

Peptococcus niger

Peptostreptococcus magnus

Peptostreptococcus micros

Peptostreptococcus spp.

Anaerobios Gram-negativos:

Bacteroides fragilis

Bacteroides spp.

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

Fusobacterium nucleatum

Fusobacterium spp.

Porphyromonas spp.



PHOENIX

Prevotella spp.

Especies para las cuales la resistencia adquirida es un problema

Aerobios Gram-negativos:

*Escherichia coli**

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae**

Klebsiella spp.

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Proteus spp.

Salmonella spp.

Shigella spp.

Aerobios Gram-positivos:

Corynebacterium spp.

Enterococcus faecium

*Streptococcus pneumoniae**†

Viridans group streptococcus

Organismos Inherentemente resistentes

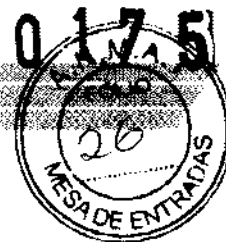
Aerobios Gram-negativos:

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Hafnia alvei



PHOENIX

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas spp.

Serratia spp.

Stenotrophomas maltophilia

Yersinia enterocolitica

Otros:

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci

Chlamydia spp.

Coxiella burnetti

Mycoplasma spp.

Las infecciones causadas por organismos susceptibles a amoxicilina son sensibles al tratamiento con **Clavulox**[®] debido a su contenido en amoxicilina. Las infecciones mixtas causadas por organismos susceptibles a amoxicilina junto a organismos productores de β -lactamasas susceptibles a **Clavulox**[®], pueden ser entonces tratadas con **Clavulox**[®].

Propiedades farmacocinéticas

a. **Absorción:** Los dos componentes de **Clavulox**[®] Duo, 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 del **Clavulox**[®] Duo se optimiza cuando se administra al inicio de una comida.

b. **Farmacocinética:** Se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en niños, incluyendo un estudio que comparó la administración del **Clavulox**[®] 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 AUC (área bajo la curva) promedio de la amoxicilina son esencialmente los mismos tras la administración b.i.d. con el comprimido de 875/125 mg o t.i.d. con el comprimido de 500/125 mg, en adultos. No se observan diferencias entre los regímenes de dosificación de 875 mg b.i.d. y

PHOENIX

500 mg t.i.d. cuando se compara los valores $T_{1/2}$ o $C_{m\acute{a}x}$ de la amoxicilina, tras la normalización de las diferentes dosis de amoxicilina administradas. Similarmente, no se observan diferencias en los valores $T_{1/2}$, $C_{m\acute{a}x}$ o AUC del clavulanato tras la normalización apropiada de las dosis.

El momento de la administración del **Clavulox**[®] 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 la administración con respecto a la ingesta de una comida tuvo un marcado efecto sobre la farmacocinética del clavulanato. Para el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de clavulanato, los mayores valores promedio y la menor variabilidad entre sujeto se alcanzaron mediante la administración del **Clavulox**[®] al comienzo de una comida, en comparación con la administración en ayunas o, 30 ó 150 minutos después del inicio de una comida.

En el cuadro figuran los valores $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, $T_{1/2}$ y AUC de la amoxicilina y el ácido clavulánico correspondientes a una dosis de 875/125 mg de **Clavulox**[®] administrada al inicio de una comida.

Parámetros farmacocinéticos promedio

Administración de droga	Dosis (mg)	$C_{m\acute{a}x}$ (mg/l)	$T_{m\acute{a}x}$ * (hs.)	AUC (mg.h/l)	$T_{1/2}$ (hs.)
Clavulox [®] 1 g					
Amoxicilina	875 mg	12,4	1,5	29,9	1,36
Ácido Clavulánico	125 mg	3,3	1,3	6,88	0,92

* Mediana

Las concentraciones séricas de amoxicilina alcanzadas con el **Clavulox**[®] son similares a las obtenidas con la administración oral de dosis equivalentes de amoxicilina por separado.

c. *Distribución:* Tras la administración intravenosa, pueden detectarse concentraciones terapéuticas de amoxicilina y ácido 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 a proteínas. No 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 del 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.

d. *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 60 a 70% de la amoxicilina y 40 a 65% del ácido clavulánico son excretados sin cambios en la orina durante las primeras seis horas posteriores a la administración de un solo comprimido de 375 ó 625 mg.

La amoxicilina también es excretada en parte en la orina como ácido peniciloico inactivo en cantidades equivalentes a 10 a 25% de la dosis inicial. El ácido clavulánico es metabolizado ampliamente en el hombre como 2, 5-dihidro-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-1H-pirrol-3-ácido carboxílico y

0175



PHOENIX

1-amino-4-hidroxi-butan-2-ona y eliminado en la orina y heces, y como dióxido de carbono en el aire expirado.

Posología y modo de administración

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 de 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 Clavulox® Duo Suspensión Oral dos veces por día.
	7-12 años (22-40 kg)	5,0 ml de Clavulox® Duo Suspensión Oral dos veces por día.
45/6,4 mg/kg/día	2-6 años (13-21 kg)	5,0 ml de Clavulox® Duo Suspensión Oral dos veces por día.
	7-12 años (22-40 kg)	10,0 ml de Clavulox® Duo Suspensión Oral dos 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.

Peso (kg)	Clavulox® Duo Suspensión Oral 457 mg/5 ml	
	25/3,6 mg/kg/día (ml/dos veces por día)	45/6,4 mg/kg/día (ml/dos veces por día)
2	0,3	0,6
3	0,5	0,8
4	0,6	1,1
5	0,8	1,4
6	0,9	1,7
7	1,1	2,0
8	1,3	2,3
9	1,4	2,5

0175



PHOENIX

Peso (kg)	Clavulox® Duo Suspensión Oral 457 mg/5 ml	
	25/3,6 mg/kg/día (ml/dos veces por día)	45/6,4 mg/kg/día (ml/dos veces por día)
10	1,6	2,8
11	1,7	3,1
12	1,9	3,4
13	2,0	3,7
14	2,2	3,9
15	2,3	4,2

La experiencia con **Clavulox® 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 **Clavulox® Duo**.

Insuficiencia renal:

En niños con una tasa de filtración glomerular (TFG) >30 ml/minuto no se requiere ajuste de la dosificación. En niños con TFG <30 ml/minuto no se recomienda el uso de **Clavulox® Duo**.

Insuficiencia hepática:

Administrar 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, administrar al inicio de una comida. La absorción de **Clavulox® 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 reconstituirse para formar una suspensión oral, como se detalla a continuación.*

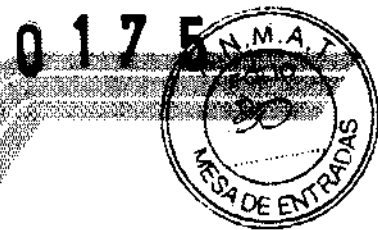
Agregar agua hasta el nivel señalado por la flecha impresa en la etiqueta del frasco. Tapar y agitar enérgicamente hasta que el polvo se haya suspendido en su totalidad. Agregar nuevamente agua hasta alcanzar el nivel indicado por la flecha mencionada y agitar nuevamente. De esta manera se obtiene el volumen final de la suspensión oral de Clavulox® Duo.

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

Contraindicaciones

Clavulox® Duo está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a antibióticos β-lactámicos, por ejemplo: penicilinas y cefalosporinas.

Clavulox® Duo está contraindicado en pacientes con antecedentes de ictericia o disfunción hepática asociados con la administración de **Clavulox® Duo**.



PHOENIX

Advertencias y precauciones especiales de uso

Antes de iniciar el tratamiento con **Clavulox**[®], se debe hacer un interrogatorio minucioso acerca de antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad (anafílotoides) severas y ocasionalmente fatales en pacientes tratados con penicilina. Estas reacciones son más probables en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina (Ver **Contraindicaciones**).

Se han observado cambios en pruebas de la función hepática en algunos pacientes tratados con **Clavulox**[®]. La importancia clínica de estos cambios es incierta, pero aún así **Clavulox**[®] debe administrarse con precaución 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.

Clavulox[®] **Duo** debe ser evitado si se sospecha un diagnóstico de mononucleosis infecciosa ya que la ocurrencia de erupciones eritematosas ha sido asociada con esta condición luego del uso de amoxicilina.

El uso prolongado también puede llevar ocasionalmente a una proliferación excesiva de organismos no susceptibles.

Se ha observado raramente prolongación anormal del tiempo de protrombina (RIN incrementado) en pacientes tratados con **Clavulox**[®] **Duo** y anticoagulantes orales. Se debe monitorear apropiadamente cuando se prescriben anticoagulantes concomitantemente. Para mantener el nivel deseado de anticoagulación puede ser necesario un ajuste en la dosis de los anticoagulantes orales.

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 subsecuente a la administración del medicamento.

En pacientes con insuficiencia renal, **Clavulox**[®] **Duo** no está recomendado.

Se ha observado muy raramente cristaluria en pacientes con función renal disminuida, predominantemente en aquellos con terapia parenteral.

Durante la administración de altas dosis de amoxicilina, se recomienda mantener una adecuada ingesta de líquidos y volumen urinario con la finalidad de reducir la posibilidad de cristaluria. (Ver **Sobredosificación**)

Clavulox[®] **Duo** contiene 12,5 mg de aspartame por cada dosis de 5 ml, por lo tanto deben tomarse recaudos en caso de pacientes con fenilcetonuria.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No se recomienda el uso concomitante con probenecid.

El probenecid disminuye la secreción tubular de amoxicilina. El uso concomitante con **Clavulox**[®] puede producir niveles sanguíneos elevados y prolongados de amoxicilina pero no de ácido clavulánico.

Como con otros antibióticos, **Clavulox**[®] **Duo** puede afectar la flora intestinal, tendiendo a disminuir la reabsorción de estrógeno y reducir la eficacia de la combinación oral de anticonceptivos.



PHOENIX

El uso concomitante de allopurinol durante el tratamiento con amoxicilina puede incrementar la probabilidad de reacciones alérgicas de la piel. No existen datos sobre el uso concomitante de **Clavulox[®]** y allopurinol.

En la literatura se describen raros casos de RIN (Razón Internacional Normalizada) incrementado en pacientes bajo tratamiento con acenocumarol o warfarina a los que se les prescribió amoxicilina. Si es necesaria la coadministración, el tiempo de protrombina o RIN deben ser monitoreados cuidadosamente tras la adición o retiro de **Clavulox[®] Duo**.

Embarazo y lactancia:

Uso durante el embarazo: Los estudios de reproducción en animales (ratones y ratas) con **Clavulox[®]** administrado por vía oral y parenteral no evidenciaron efectos teratogénicos. En un único estudio en mujeres con ruptura prematura de la membrana fetal y embarazo pretérmino, se reportó que el tratamiento profiláctico con **Clavulox[®]** puede estar asociado con un mayor riesgo de enterocolitis necrotizante en los neonatos. Al igual que todos los medicamentos, debe evitarse el uso durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, a menos que el médico lo considere esencial.

Uso durante la lactancia: **Clavulox[®]** puede administrarse durante la lactancia. Exceptuando el riesgo de sensibilización asociado a la excreción en la leche materna de cantidades ínfimas, no se conocen efectos nocivos para el lactante.

Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias: No se han observado efectos adversos sobre la habilidad para conducir u operar maquinarias.

Reacciones adversas:

Para determinar la frecuencia de efectos indeseables muy frecuentes a raros, se utilizó información de amplios estudios clínicos. La frecuencia asignada a las otras reacciones adversas (por ej.: aquellas de ocurrencia $<1/10.000$) fue principalmente determinada usando información poscomercialización y está referida a la tasa de reporte más que a la frecuencia real.

Para la clasificación de frecuencia se ha utilizado la siguiente convención: Muy frecuentes $\geq 1/10$, frecuentes $\geq 1/100$ y $< 1/10$, poco frecuentes $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$, raramente $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$, muy raramente $< 1/10.000$.

Infecciones e infestaciones:

Frecuentes: Candidiasis mucocutánea.

Trastornos de la sangre y sistema linfático

Raramente: Leucopenia reversible (incluyendo neutropenia) y trombocitopenia.

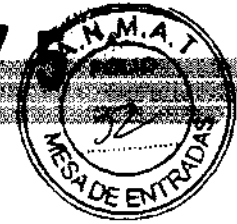
Muy raramente: Agranulocitosis reversible y anemia hemolítica. Prolongación en el tiempo de sangrado y en el tiempo de protrombina.

Trastornos del sistema inmune

Muy raramente: Edema angioneurótico, anafilaxis, síndrome similar a la enfermedad del suero y vasculitis por hipersensibilidad.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Mareos, cefaleas.



PHOENIX

Muy raramente: Hiperactividad reversible y convulsiones. Pueden ocurrir convulsiones en pacientes con la función renal dañada o en aquellos que reciben altas dosis.

Trastornos gastrointestinales

Adultos:

Muy frecuentes: Diarrea.

Frecuentes: Náuseas y vómitos.

Niños:

Frecuentes: Diarrea, náuseas y vómitos.

Todas las poblaciones:

Las náuseas están asociadas, con más frecuencia, a la administración de dosis altas. Si las reacciones gastrointestinales son evidentes, pueden ser reducidas tomando el **Clavulox[®]** al comienzo de la comida.

Poco frecuentes: Indigestión.

Muy raramente: Colitis asociada al antibiótico (incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica). Lengua negra vellosa.

Se ha reportado muy raramente decoloración superficial de los dientes en niños. Una buena higiene oral puede prevenir esta decoloración ya que, en general, puede ser removido con el cepillado.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Se ha notado un aumento moderado en los valores de AST y/o ALT en pacientes tratados con antibióticos β -lactámicos, pero la significancia de estos hallazgos es desconocida.

Muy raramente: Ictericia colestática y hepatitis. Estos eventos han sido observados con otras penicilinas y cefalosporinas.

Los eventos hepáticos han sido reportados predominantemente en hombres y pacientes ancianos y pueden estar asociados al tratamiento prolongado. Estos eventos han sido reportados muy raramente en niños.

Los signos y síntomas normalmente ocurren durante o al finalizar el tratamiento pero en algunos casos puede no ser aparente hasta algunas semanas de cesado el tratamiento. Estos son usualmente reversibles. Los eventos hepáticos pueden ser severos y en circunstancias extremadamente raras se han reportado muertes. Esto ha ocurrido, en la mayoría de los casos, en pacientes con una enfermedad seria subyacente o bajo una medicación concomitante con potenciales efectos hepáticos.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción, prurito, urticaria.

Raramente: Eritema multiforme.

Muy raramente: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa bullosa, pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP por su sigla en inglés).

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad en la dermis, el tratamiento debe ser discontinuado.

Trastornos renales y urinarios

Muy raramente: Nefritis intersticial, cristaluria (Ver **Sobredosificación**).

0175



PHOENIX

Sobredosificación

Pueden ser evidentes síntomas gastrointestinales y trastornos del balance hidroelectrolítico. Los síntomas gastrointestinales pueden ser tratados sintomáticamente, prestándose atención al balance acuoso/electrolítico. **Clavulox®** puede ser eliminado de la circulación mediante hemodiálisis.

Se ha observado cristaluria, en algunos casos ésta llevó a insuficiencia renal (Ver **Advertencias y Precauciones Especiales de Uso**).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

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

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Abuso de drogas y drogadependencia: No se ha registrado drogadependencia, adicción y abuso con este fármaco.

Presentación

Clavulox® Duo 400 mg/5 ml suspensión oral se presenta en frascos con polvo para preparar 35 ml, 70 ml y 140 ml de suspensión oral.

Conservación

El polvo seco debe conservarse en recipientes bien cerrados en un lugar seco a temperatura inferior a 25°C. La suspensión reconstituida debe conservarse en la heladera entre +2 y +8°C. Descartar a los 7 días de preparada la suspensión.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.142

Elaborado por: GlaxoSmithKline, Inglaterra.

Importado por: Laboratorios PHOENIX S.A.I.C. y F.

Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 – B1613AUE – Los Polvorines – Pcia. de Buenos Aires

Director Técnico: Omar E. Villanueva – Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

e-mail: info@phoenix.com.ar

“El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille, para facilitar su identificación por los pacientes no videntes”.

GDS20-IP109

Fecha de la última revisión: .../.../..... Disp. N°

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Co-Directora Técnica I.M.P. 19259