



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **0593**

BUENOS AIRES, 28 ENE 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021805-12-8 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 ES / AMOXICILINA - ACIDO CLAVULANICO, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION ORAL, AMOXICILINA 600 mg/5 ml - ACIDO CLAVULANICO 42,9 mg /5 ml, aprobada por Certificado Nº 52.907.

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 Nº: 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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

5,

9
G



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

0593

Que a fojas 123 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 ES / AMOXICILINA - ACIDO CLAVULANICO, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION ORAL, AMOXICILINA 600 mg/5 ml - ACIDO CLAVULANICO 42,9 mg /5 ml, aprobada por Certificado Nº 52.907 y Disposición Nº 2320/06, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., cuyos textos constan de fojas 10 a 57.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2320/06 los prospectos autorizados por las fojas 10 a 25, 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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **0593**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 52.907 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

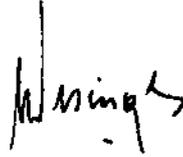
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-021805-12-8

DISPOSICIÓN Nº

js

0593


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







"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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°.....**0593**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.907 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 ES / AMOXICILINA – ACIDO CLAVULANICO, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION ORAL, AMOXICILINA 600 mg/5 ml – ACIDO CLAVULANICO 42,9 mg /5 ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2320/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-020539-05-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2320/06.-	Prospectos de fs. 10 a 57, corresponde desglosar de fs. 10 a 25.-

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

de Autorización N° 52.907 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días..... **28 ENE 2013**,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-021805-12-8

DISPOSICIÓN N°

0593

js

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

G
D

PHOENIX

0593

PROYECTO DE PROSPECTO

CLAVULOX® ES
AMOXICILINA 600 mg / 5 ml
ÁCIDO CLAVULÁNICO 42,9 mg / 5 ml
Suspensión oral

Venta bajo receta archivada

Elaborado en Estados Unidos

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada 5 ml de suspensión oral de **Clavulox® ES** contiene:

*Amoxicilina (como Amoxicilina trihidrato) 600 mg; Ácido clavulánico (como Clavulanato de Potasio / Dióxido de silicio) 42,9 mg; Goma xántica NF 3,26 mg; Aspartame NF 13,60 mg; *Dióxido de Silicio NF 100,982 mg; Dióxido de Silicio Coloidal NF 38,08 mg; Carboximetilcelulosa sódica 12 NF 32,64 mg; Esencia artificial sabor crema de fresa 544428 28,29 mg.

* La cantidad de dióxido de silicio se ajusta según el contenido activo de amoxicilina trihidrato y la mezcla de clavulanato de potasio / dióxido de silicio, a fin de mantener un peso constante de la dosis.

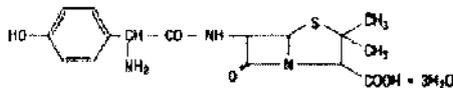
Para reducir el desarrollo de las bacterias resistentes al fármaco y mantener la eficacia de **Clavulox® ES** (amoxicilina / clavulanato de potasio) y otros fármacos antibacterianos, se recomienda utilizar **Clavulox® ES** solamente para tratar o prevenir infecciones que hayan sido comprobadas o se sospeche hayan sido causadas por bacterias.

Acción terapéutica

Antibiótico de amplio espectro (Código ATC J01C R02).

Descripción

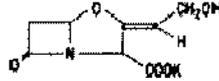
Clavulox® ES es una combinación antibacteriana oral compuesta por un antibiótico semisintético, como la amoxicilina y el inhibidor de β -lactamasas, clavulanato de potasio (la sal de potasio del ácido clavulánico). La amoxicilina es un análogo de la ampicilina, derivada del núcleo básico de penicilina, ácido 6-aminopenicilánico. La fórmula molecular de la amoxicilina es $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$, y su peso molecular es 419,46. Químicamente, la amoxicilina es (2S,5R,6R)-6-[(R)-(-)-2-Amino-2-(p-hidroxyfenil)acetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-ácido carboxílico trihidratado, y puede ser representada estructuralmente como:



El ácido clavulánico es producido por la fermentación de *Streptomyces clavuligerus*. Es una β -lactama estructuralmente relacionada con las penicilinas y posee la capacidad de inactivar una amplia variedad de β -lactamasas, bloqueando los sitios activos de estas enzimas. El ácido clavulánico resulta particularmente activo contra las β -lactamasas mediadas por plásmidos clínicamente importantes, frecuentemente responsables de transferir resistencia a las penicilinas y cefalosporinas. La fórmula molecular del clavulanato de potasio es $C_8H_8KNO_6$, y su peso molecular es 237,25. Químicamente, el clavulanato de potasio es potasio (Z)-(2R,5R)-3-(2-hidroxiethylideno)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]-heptano-2-carboxilato, y puede ser representado estructuralmente como:

[Handwritten signature]
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Montevideo, Uruguay
Co-Lectora S.A. C.A. P. 15671
SPODEWADA

PHOENIX



Excipientes: Polvo para suspensión oral – Dióxido de silicio coloidal, esencia artificial sabor a crema de fresa, goma xántica, aspartame*, carboximetilcelulosa sódica, y dióxido de silicio.

* Ver Precauciones – Información para el paciente / Fenilcetonuria.

Cada 5 ml de suspensión oral reconstituida de **Clavulox® ES** contiene 0,23 mEq de potasio.

Indicaciones

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

Clavulox® ES está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con otitis media aguda recurrente o persistente, causada por *S. pneumoniae* (CIMs de penicilina ≤ 2 mcg/ml), *H. influenzae* (incluyendo cepas productoras de β -lactamasas), o *M. catarrhails* (incluyendo cepas productoras de β -lactamasas), que se caracterizan por los siguientes factores de riesgo:

- exposición al antibiótico para otitis media aguda dentro de los 3 meses precedentes, y cualquiera de los siguientes casos:

- edad ≤ 2 años
- asistencia a guarderías

(Ver Propiedades farmacológicas, *Farmacocinética*)

Nota: La otitis media aguda causada solamente por el *S. pneumoniae* puede ser tratada con amoxicilina. **Clavulox® ES** no está indicado para el tratamiento de la otitis media aguda causada por *S. pneumoniae* con CIM de penicilina ≥ 4 mcg/ml.

Para reducir el desarrollo de las bacterias resistentes al fármaco y mantener la eficacia de **Clavulox® ES** y otros fármacos antibacterianos, se recomienda utilizar **Clavulox® ES** solamente para tratar o prevenir infecciones en las cuales se haya comprobado o se sospeche hayan sido causadas por bacterias susceptibles. Cuando se dispone de información sobre el tipo de cultivo y susceptibilidad, ésta debería ser considerada al seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. Ante la ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad tal vez contribuyan a la selección empírica de la terapia cuando existe una razón para creer que la infección probablemente involucra tanto *S. Pneumoniae* (CIM penicilina ≤ 2 mcg/ml) como los organismos productores de β -lactamasas indicados precedentemente. Una vez que se conocen los resultados, se recomienda ajustar la terapia apropiadamente.

La susceptibilidad a **Clavulox® ES** variará según la geografía y a través del tiempo (Ver Propiedades farmacológicas, Farmacodinamia). 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.

Propiedades farmacológicas

Farmacocinética

La farmacocinética de la amoxicilina y el clavulanato de potasio fue determinada en un estudio efectuado con 19 pacientes pediátricos, de 8 meses a 11 años, administrados con **Clavulox® ES**, con una dosis de amoxicilina de 45 mg/kg cada 12hs. junto con una colación o durante las comidas. Los valores medios de los parámetros farmacocinéticos de amoxicilina y clavulanato de potasio plasmáticos se detallan en la siguiente tabla:

Laboratorios Encuentro S.A. S.C.F.
Marta Luján Larrague
Co-Directora Técnica, M.P. 15574
ALUQUERADA

0593

12

PHOENIX

Tabla 1. Valores medios de los parámetros farmacocinéticos de amoxicilina y clavulanato de potasio plasmáticos (\pm DS) luego de la administración de 45 mg/kg de **Clavulox[®] ES**, cada 12 horas, en pacientes pediátricos.

Parámetro *	Amoxicilina	Clavulanato de potasio
C _{máx} (mcg/ml)	15,7 \pm 7,7	1,7 \pm 0,9
T _{máx} (hs.)	2,0 (1,0 - 4,0)	1,1 (1,0 - 4,0)
ABC ₀₋₁ (mcg.h/ml)	59,8 \pm 20,0	4,0 \pm 1,9
T _{1/2} (hs)	1,4 \pm 0,3	1,1 \pm 0,3
CL/F (l/kg/h)	0,9 \pm 0,4	1,1 \pm 1,1

* Promedio \pm Desviación estándar, excepto los valores T_{máx}, los cuales son medianos (rangos).

El efecto de la comida sobre la absorción oral de **Clavulox[®] ES** no ha sido estudiado. Aproximadamente del 50% al 70% de amoxicilina, y alrededor del 25% al 40% de ácido clavulánico son excretados intactos en la orina durante las primeras seis horas luego de la administración de 10 ml de suspensión de **Clavulox[®] 250 mg/5 ml**.

La administración concurrente de probenecid demora la excreción de amoxicilina, pero no demora la excreción renal del ácido clavulánico.

Ningún componente de **Clavulox[®] ES** está altamente ligado a las proteínas; se ha descubierto que aproximadamente un 25% del ácido clavulánico y un 18% de amoxicilina está ligado al suero humano.

La administración oral de una dosis simple de 45 mg/kg de **Clavulox[®] ES** (basada en la amoxicilina) en pacientes pediátricos de 9 meses a 8 años, arrojó los siguientes datos farmacocinéticos para la amoxicilina en plasma y el fluido del oído medio (FOM):

Tabla 2. Concentraciones plasmáticas de amoxicilina y fluido del oído medio, luego de la administración de 45 mg/kg de **Clavulox[®] ES** en pacientes pediátricos.

Tiempo		Concentración plasmática de amoxicilina (mcg/ml)	Concentración de amoxicilina en FOM (mcg/ml)
1 hora	Promedio	7,7	3,2
	Mediana	9,3	3,5
	Rango	1,5 - 14,0 (n=5)	0,2 - 5,5 (n=4)
2 horas	Promedio	15,7	3,3
	Mediana	13,0	2,4
	Rango	11,0 - 25,0 (n=7)	1,9 - 6 (n=5)
3 horas	Promedio	13,0	5,8
	Mediana	12,0	6,5
	Rango	5,5 - 21,0 (n=5)	3,9 - 7,4 (n=5)

Dosis administrada inmediatamente antes de la comida.

La amoxicilina se propaga rápidamente en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales, con excepción del líquido cerebral y espinal. Los resultados de los experimentos efectuados en animales administrados con ácido clavulánico, sugieren que este compuesto, al igual que la amoxicilina, se distribuye bien en los tejidos corporales.

Laboratorios Phoenix S.A. C.F.
 Calle Caldera 1300
 Del Centro, Caracas / V.P. 15571

APROBADA

4



Farmacodinamia

Se realizaron dos estudios clínicos con pacientes pediátricos que padecían de otitis media aguda. Un estudio no-comparativo, abierto, evaluó la eficacia bacteriológica y clínica de **Clavulox® ES** (90/6,4 mg/kg/día, dividido cada 12 horas) durante 10 días en 521 pacientes pediátricos (de 3 a 50 meses) con otitis media aguda. El objetivo principal fue evaluar la respuesta bacteriológica en niños con otitis media aguda causada por *S.pneumoniae*, con CIMs de amoxicilina / ácido clavulánico de 4 mcg/ml. El estudio buscaba el enrolamiento de pacientes con los siguientes factores de riesgo: fracaso del tratamiento antibiótico para la otitis media aguda en los 3 meses previos, antecedentes de episodios recurrentes de otitis media aguda, ≤ 2 años o asistencia a guarderías. Antes de recibir **Clavulox® ES**, todos los pacientes fueron sometidos a una timpanocentesis para obtener líquido del oído medio para la evaluación bacteriológica. Los pacientes de quienes se obtuvo el *S. pneumoniae* (solo o combinado con otras bacterias) se les practicó una segunda timpanocentesis, a los 4 - 6 días posteriores al inicio de la terapia. Las evaluaciones clínicas fueron programadas para todos los pacientes durante el tratamiento (4-6 días luego de comenzar la terapia), así como también a los 2-4 días y 15-18 días posteriores al tratamiento. El éxito bacteriológico fue definido como la ausencia en la timpanocentesis efectuada durante la terapia del patógeno identificado antes de iniciar el tratamiento. El éxito clínico fue definido como la mejoría o resolución de los signos y síntomas. El fracaso clínico fue definido como la falta de mejoría o empeoramiento de los signos y/o síntomas, en cualquier momento luego de por lo menos 72 horas de la administración de **Clavulox® ES**; los pacientes que recibieron un fármaco antibacteriano sistémico adicional para la otitis media, luego de 3 días de terapia, fueron considerados fracasos clínicos. La erradicación bacteriológica durante el tratamiento (día 4-6 de visita) en la población por protocolo se resume en la siguiente tabla:

Tabla 3. Índices de erradicación bacteriológica en la población por protocolo.

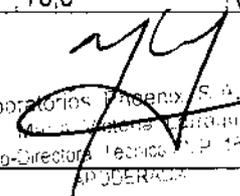
Patógeno	Erradicación bacteriológica durante la terapia		
	n/N	%	IC 95% *
Todos <i>S. pneumoniae</i>	121/123	98,4	(94,3 - 99,8)
<i>S. pneumoniae</i> con penicilina CIM = 2 mcg / ml	19/19	100	(82,4 - 100,0)
<i>S. pneumoniae</i> con penicilina CIM = 4 mcg / ml	12/14	85,7	(57,2 - 98,2)
<i>H. influenzae</i>	75/81	92,6	(84,6 - 97,2)
<i>M. catarrhalis</i>	11/11	100	(71,5 - 100,0)

* IC = Intervalo de confianza; los ICs 95% no se ajustaron por comparaciones múltiples.

Se realizaron evaluaciones clínicas en la población por protocolo, a los 2-4 días y 15-18 días posteriores al tratamiento. Los pacientes que respondieron a la terapia a los 2-4 días posteriores al tratamiento, se les efectuó un seguimiento 15-18 días luego de la terapia para evaluarlos y confirmar si padecían otitis media aguda. Los que no respondieron al tratamiento a los 2-4 días posteriores a la terapia, fueron considerados fracasos en el último lapso de tiempo.

Tabla 4. Evaluaciones clínicas en la población por protocolo (incluye pacientes con *S. pneumoniae* - CIMs de penicilina = 2 o 4 mcg/ml*)

Patógeno	2-4 días post-tratamiento (plazo primario)		
	n/N	%	IC 95% †
Todos <i>S. pneumoniae</i>	122/137	89,1	(82,6 - 93,7)
<i>S. pneumoniae</i> con penicilina CIM = 2 mcg / ml	17/20	85,0	(62,1 - 96,8)
<i>S. pneumoniae</i> con penicilina CIM = 4 mcg / ml	11/14	78,6	(49,2 - 95,3)


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Co-Directora Técnica
 P. 1441

CP

14

PHOENIX

2-4 días post-tratamiento (plazo primario)			
Patógeno	n/N	%	IC 95% †
<i>H. influenzae</i>	141/162	87,0	(80,9 – 91,8)
<i>M. catarrhalis</i>	22/26	84,6	(65,1 – 95,6)
15-18 días post-tratamiento ‡ (plazo secundario)			
Patógeno	n/N	%	IC 95% †
Todos <i>S. pneumoniae</i>	95/136	69,9	(61,4 – 77,4)
<i>S. pneumoniae</i> con penicilina CIM = 2 mcg / ml	11/20	55,0	(31,5 – 76,9)
<i>S. pneumoniae</i> con penicilina CIM = 4 mcg / ml	5/14	35,7	(12,8 – 64,9)
<i>H. influenzae</i>	106/156	67,9	(60,0 – 75,2)
<i>M. catarrhalis</i>	14/25	56,0	(34,9 – 75,6)

* Las cepas de *S. pneumoniae*, con CIMs de penicilina de 2 o 4 mcg/ml, se consideran resistentes a la penicilina.

† * IC = Intervalo de confianza; los ICs 95% no se ajustaron por comparaciones múltiples.

‡ Las evaluaciones clínicas a los 15-18 días luego del tratamiento posiblemente hayan sido confundidas por infecciones virales y nuevos episodios de otitis media aguda con el tiempo transcurrido luego del tratamiento.

En el análisis para evaluar el tratamiento, los resultados clínicos finales a los 2-4 días y 15/18 días posteriores al tratamiento, en pacientes con *S. pneumoniae*, con CIMs de penicilina de 2 mcg/ml y 4 mcg/ml, fueron 29/41 (71%) y 17/41 (41,5%), respectivamente.

En una población de 521 pacientes, los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron vómitos (6,9%), fiebre (6,1%), dermatitis de contacto (erupción en el área del pañal) (6,1%), infección del tracto respiratorio superior (4,0%) y diarrea (3,8%). La diarrea definida por protocolo (es decir, 3 o más deposiciones aguadas en un día o 2 deposiciones aguadas por día, durante 2 días consecutivos, según lo registrado en las tarjetas diarias) ocurrieron en el 12,9% de los pacientes.

Un estudio clínico doble ciego, randomizado, comparó a **Clavulox® ES** (90/6,4 mg/kg/día, dividido cada 12 horas) con **Clavulox®** (45/6,4 mg/kg/día, dividido cada 12 horas), durante 10 días, en 450 pacientes pediátricos (de 3 meses a 12 años de edad) con otitis media aguda. El objetivo principal del estudio era comparar la seguridad de **Clavulox® ES** comparada con la de **Clavulox®**. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos en la proporción de pacientes con 1 o más efectos adversos. Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia en **Clavulox® ES** y su comparador **Clavulox®** fueron: tos (11,9% versus 6,8%), vómitos (6,5% versus 7,7%), dermatitis de contacto (es decir, rash de pañal: 6,0% versus 4,8%), fiebre (5,5% versus 3,9%) e infección respiratoria superior (3,0% versus 9,2%), respectivamente. La frecuencia de diarrea definida por protocolo con **Clavulox® ES** (11,1%) y **Clavulox®** (9,4%) fue similar (95% de intervalo de confianza para la diferencia: de 4,2% a 7,7%). Solo 2 pacientes en el grupo tratados con **Clavulox® ES** y 1 paciente en el grupo tratado con **Clavulox®** se retiraron debido a diarrea.

Microbiología: La amoxicilina es un antibiótico semisintético con un amplio espectro de actividad bactericida contra muchos microorganismos gram positivos y gram negativos. La amoxicilina, sin embargo, es susceptible a la degradación de las β-lactamasas, y, por lo tanto, el espectro de su actividad no incluye a los organismos que producen estas enzimas. El ácido clavulánico es una β-lactama estructuralmente relacionada con las penicilinas, la cual posee la capacidad de inactivar un amplio rango de enzimas β-lactamasas comúnmente encontradas en microorganismos resistentes a las penicilinas y cefalosporinas. En particular, posee buena actividad contra las β-lactamasas clínicamente importantes mediadas por plásmidos, generalmente responsables de transferir la resistencia al fármaco.


 Laboratorios Phoenix S.A.L.C.F.
 María Victoria Larraque
 Co-Directora Técnica I.M.P. 15573
 APODERADA

CG

PHOENIX

El ácido clavulánico en **Clavulox® ES** protege a la amoxicilina de la degradación de las enzimas β -lactamasas, y extiende efectivamente el espectro antibiótico de la amoxicilina para incluir muchas bacterias generalmente resistentes a la amoxicilina y otros antibióticos β -lactámicos. De este modo, **Clavulox® ES** posee las propiedades distintivas de un antibiótico de amplio espectro e inhibidor de β -lactamasas.

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:

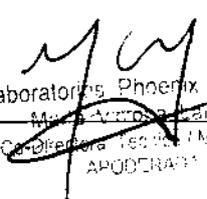
Bacillus anthracis
Enterococcus faecalis
Listeria monocytogenes
Nocardia asteroides
*Streptococcus pneumoniae**†
*Streptococcus pyogenes**†
*Streptococcus agalactiae**†
Viridans group streptococcus†
*Streptococcus spp. (otro β -hemolítico)**†
*Staphylococcus aureus (meticilin-susceptible)**
Staphylococcus saprophyticus (meticilin-susceptible)
Coagulase negative staphylococcus (meticilin-susceptible)

Aerobios Gram-negativos:

Bordetella pertussis
*Haemophilus influenzae**
Haemophilus parainfluenzae
Helicobacter pylori
*Moraxella catarrhalis**
Neisseria gonorrhoeae
Pasteurella multocida
Vibrio cholerae

Otros:

Borrelia burgdorferi
Leptospira icterohaemorrhagiae


Laboratorios Phoenix S. de C.V.
Mex. Av. ...
Coahuila, Tex. ...
APODERADO

0593

16

PHOENIX

<i>Treponema pallidum</i>
<u>Anaerobios Gram positivos:</u> <i>Clostridium spp.</i> <i>Peptococcus niger</i> <i>Peptostreptococcus magnus</i> <i>Peptostreptococcus micros</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Anaerobios Gram-negativos:</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Capnocytophaga spp.</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i> <i>Prevotella spp.</i>
Especies para las cuales la resistencia adquirida es un problema
<u>Aerobios Gram-negativos:</u> <i>Escherichia coli*</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae*</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Shigella spp.</i>
<u>Aerobios Gram-positivos:</u> <i>Corynebacterium spp.</i> <i>Enterococcus faecium</i>
Organismos inherentemente resistentes
<u>Aerobios Gram-negativos:</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Hafnia alvei</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i>

CH


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Calle 15 de Agosto, 1547
C. Remedios, Tel. (54) 51 1547
APUDERADA

0593 A

PHOENIX

<i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Stenotrophomas maltophilia</i> <i>Yersinia enterocolitica</i>
<u>Otros:</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma spp</i>

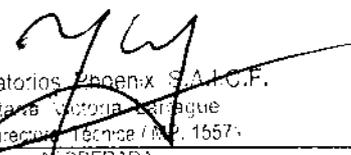
Se dispone de los siguientes datos *in vitro*, pero se desconoce su significado clínico. Por lo menos el 90% de los siguientes microorganismos presentan una concentración inhibitoria mínima *in vitro* (CIM) menor o igual al límite susceptible para la amoxicilina / ácido clavulánico. Sin embargo, con excepción de los organismos que responden a la amoxicilina solamente, la seguridad y eficacia de la amoxicilina / ácido clavulánico en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a estos microorganismos aún no ha sido establecida en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Microorganismos aeróbicos gram positivos:
Staphylococcus aureus (incluyendo las cepas productoras de β-lactamasas).
Streptococcus pyogenes.
Nota: Los estafilococos resistentes a la meticilina / oxacilina deben ser considerados resistentes a la amoxicilina / ácido clavulánico.
Nota: Los *S. pyogenes* no producen β-lactamasas y, por ende, son susceptibles a la amoxicilina sola. Los ensayos clínicos adecuados y bien controlados han establecido la eficacia de la amoxicilina sola en el tratamiento de ciertas infecciones clínicas debidas a *S. pyogenes*.

Prueba de susceptibilidad - Técnica de dilución: Se emplean métodos cuantitativos para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas antimicrobianas (CIMs). Estas concentraciones proveen una estimación de la susceptibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. Las CIMs deberían ser determinadas utilizando un procedimiento estandarizado. Los procedimientos estandarizados se basan en el método de dilución (medio de cultivo para *S. pneumoniae* y *H. influenzae*) o equivalente, con concentraciones estandarizadas de inóculo y concentraciones estandarizadas de polvo de amoxicilina / clavulanato de potasio. El patrón de dilución recomendado utiliza una relación constante de amoxicilina / clavulanato de potasio de 2 a 1 en todos los tubos con cantidades variables de amoxicilina. Las CIMs se expresan en términos de la concentración de amoxicilina en presencia del ácido clavulánico, a una constante de 2 partes de amoxicilina y 1 parte de ácido clavulánico. Los valores de CIMs deberían ser interpretados de acuerdo con los siguientes criterios:

Prueba del *Streptococcus pneumoniae*²:

CIM (mcg/ml)	Interpretación
≤ 2/1	Susceptible (S)
4/2	Intermedio (I)
≥ 8/4	Resistente (R)


 Laboratorios Phoenix S.A. I.C.F.
 María Victoria Barragán
 Co-Directora Técnica / T.P. 1557
 APODERADA

4

PHOENIX

^a Estas normas de interpretación sólo se aplican a las pruebas de susceptibilidad a la microdilución con medio de cultivo, usando el caldo de Mueller-Hinton ajustado con cationes, con 2-5% de sangre equina lisada.

Prueba del *Haemophilus Influenzae*^b:

CIM (mcg/ml)	Interpretación
≤ 4/2	Susceptible (S)
≥ 8/4	Resistente (R)

^b Estas normas de interpretación sólo se aplican a las pruebas de susceptibilidad a la microdilución con medio de cultivo efectuadas con *Haemophilus spp.*, utilizando el medio de prueba *Haemophilus* (HTM).

Un informe de "Susceptibles" indica que el patógeno probablemente se vea inhibido si el compuesto antimicrobiano en la sangre alcanza la concentración usualmente alcanzable. Un informe de "Intermedios" indica que el resultado debería ser considerado erróneo y, si el microorganismo no es completamente susceptible a fármacos alternativos clínicamente demostrables, la prueba debería ser repetida. Esta categoría implica un posible uso clínico en los casos que comprometan sitios del cuerpo en donde el fármaco fisiológicamente se concentra o en situaciones en donde una dosis alta de la droga puede ser usada. Esta categoría también provee una zona buffer que evita que pequeños factores técnicos no controlados causen mayores discrepancias en la interpretación. Un informe de "Resistentes" indica que el patógeno posiblemente no se vea inhibido si el compuesto microbiano en la sangre alcanza las concentraciones usualmente alcanzables; en ese caso se debería seleccionar otra terapia.

El procedimiento estandarizado de la prueba de susceptibilidad requiere el uso de microorganismos controlados en laboratorio para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. El polvo estándar de amoxicilina / clavulanato de potasio debería proveer los siguientes valores CIM:

Microorganismo	Rango CIM (mcg/ml) ^c
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218 (control de calidad <i>H. influenzae</i>)	4 a 16
<i>Haemophilus influenzae</i> ^d ATCC 49247	2 a 16
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^e ATCC 49619	0,03 a 0,12

^c Expresado como concentración de amoxicilina en presencia de ácido clavulánico en una constante de 2 partes de amoxicilina y 1 parte de ácido clavulánico.

^d Este rango de control de calidad resulta aplicable a *H. influenzae* ATCC 49247 probado mediante un procedimiento de microdilución en caldo, usando HTM.

^e Este rango de control de calidad resulta aplicable a *S. pneumoniae* ATCC 49619 probado mediante procedimiento de microdilución en caldo, usando el caldo de Mueller-Hinton ajustado con cationes, con 2,5% de sangre equina lisada.

Técnicas de difusión: Los métodos cuantitativos que requieren medición de los diámetros de zona también proveen estimaciones reproducibles de la susceptibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. Ese procedimiento estandarizado requiere el uso de concentraciones estandarizadas de inóculos. Este procedimiento utiliza discos de papel impregnados con 30 mcg de amoxicilina / ácido clavulánico (20 mcg de amoxicilina más 10 mcg de clavulanato de potasio) para probar la susceptibilidad de los microorganismos a la amoxicilina / ácido clavulánico.

Los informes del laboratorio con los resultados de la prueba de susceptibilidad estandarizada efectuada con un solo disco y 30 mcg de amoxicilina / clavulanato de potasio (20 mcg de amoxicilina

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

Carretera a Puerto Larrague

Ciudad de la Plata / M.P. 15571

APURÓBERA

PHOENIX

más 10 mcg de clavulanato de potasio) debería ser interpretada de acuerdo con los siguientes criterios:

Prueba del *H. influenzae*¹:

Diámetro de zona (mm)	Interpretación
≥20	Susceptible (S)
≤ 19	Resistente (R)

¹ Estas normas de diámetro de zona se aplican solamente a las pruebas efectuadas con *Haemophilus spp.*, usando HTM.²

Nota: Las cepas de *H. influenzae* β-lactamasas negativas, resistentes a la ampicilina, deben ser consideradas resistentes a la amoxicilina / ácido clavulánico.

Prueba del *Streptococcus pneumoniae*:

La susceptibilidad de *S. pneumoniae* debería ser determinada utilizando un disco de 1 mcg de oxacilina. Los aislados con zonas de oxacilina ≥ 20 mm resultan susceptibles a la amoxicilina / ácido clavulánico⁹. Se debería determinar una CIM de amoxicilina / ácido clavulánico en aislados de *S. pneumoniae* con zonas de oxacilina ≤ 19 mm.

⁹ Estas normas de diámetro de zona para *S. pneumoniae* se aplican solamente a las pruebas efectuadas con el agar Mueller-Hinton suplementado con 5% de sangre ovina incubada en 5% de CO₂.

La interpretación debería ser como se detalla más arriba para los resultados que utilizan técnicas de dilución. La interpretación involucra la correlación del diámetro obtenido en la prueba de disco con la CIM para amoxicilina / ácido clavulánico.

Al igual que las técnicas estandarizadas de dilución, los métodos de difusión requieren el uso de microorganismos controlados en laboratorio, los cuales son utilizados para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. Para la técnica de difusión, el disco con 30 mcg de amoxicilina / clavulanato de potasio (20 mcg de amoxicilina más 10 mcg de clavulanato de potasio) debería proveer los siguientes diámetros de zona en estas cepas de control de calidad de laboratorio:

Microorganismo	Diámetro de zona (mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218 (control de calidad <i>H. influenzae</i>)	18 a 22
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹⁰ ATCC 49247	15 a 23

¹⁰ Este límite de control de calidad se aplica solamente a las pruebas efectuadas con *H. influenzae* ATCC 49247 usando HTM.

Posología y modo de administración

Clavulox[®] ES 600 mg / 5 ml no contiene la misma cantidad de ácido clavulánico (como sal de potasio) que cualquiera de las otras suspensiones de Clavulox[®]. Clavulox[®] ES contiene 42,9 mg de ácido clavulánico cada 5 ml, mientras que la suspensión de Clavulox[®] Duo de 400 mg/5 ml contiene 57 mg de ácido clavulánico cada 5 ml. Por lo tanto, Clavulox[®] Duo no debería ser sustituida por Clavulox[®] ES, ya que no son intercambiables.

Posología: Pacientes pediátricos de 3 meses en adelante: Sobre la base de amoxicilina (600 mg/5 ml), la dosis recomendada de Clavulox[®] ES es de 90 mg/kg/día administrada cada 12 horas, durante 10 días.

Laboratorio Fegem S. de C. de F.
María Victoria Carregue
Calle 1000, Tegucigalpa, TEGUCIGALPA, 15571
APOBTRADA

0593 20

PHOENIX

Peso corporal (Kg)	Volumen de Clavulox® ES, suministrando 90 mg/kg/día
8	3,0 ml dos veces por día
12	4,5 ml dos veces por día
16	6,0 ml dos veces por día
20	7,5 m dos veces por día
24	9,0 ml dos veces por día
28	10,5 ml dos veces por día
32	12,0 ml dos veces por día
36	13,5 ml dos veces por día

Pacientes pediátricos con un peso de 40 Kg o más: No se dispone de experiencia con Clavulox® ES (formulación de 600 mg/5 ml) en este grupo.

Adultos: No hay experiencia disponible con Clavulox® ES (formulación de 600 mg/5 ml); en adultos con dificultades para tragar, no se recomienda administrar Clavulox® ES (600 mg/5 ml) en lugar de los comprimidos de Clavulox® 500 mg o 1 g.

Debe administrarse con precaución en pacientes con trastornos hepáticos y se recomienda controlar la función hepática a intervalos regulares (Ver Advertencias).

Instrucciones para preparar la suspensión oral: 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 marca 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 marca mencionada y agitar nuevamente. De esta manera se obtiene el volumen final de la suspensión oral de Clavulox® ES.

Administración: Para minimizar la potencial intolerancia gastrointestinal, se recomienda administrar Clavulox® ES al comienzo de las comidas. La absorción de clavulanato de potasio puede mejorarse cuando se administra Clavulox® ES al comienzo de las comidas.

Nota: agitar bien la suspensión oral antes de usar.

Contraindicaciones

Clavulox® ES está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquier penicilina. También está contraindicado en pacientes con antecedentes previos de ictericia colestática o trastornos hepáticos asociados con la administración de Clavulox®.

Advertencias

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad grave y ocasionalmente fatal (anafilácticas) en pacientes bajo tratamiento con penicilina. Existen mayores probabilidades de que ocurran estas reacciones en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina y/o antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Se han reportado casos de individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina que han experimentado reacciones graves cuando fueron tratados con cefalosporinas. Antes de iniciar la terapia con Clavulox® ES, se debería efectuar un exhaustivo interrogatorio sobre las reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos. Si ocurre una reacción alérgica, se recomienda discontinuar la administración de Clavulox® ES y adoptar una terapia apropiada. Las reacciones anafilácticas serias requieren inmediato tratamiento de emergencia con adrenalina. También se deberían administrar oxígeno, esteroides intravenosos y el manejo de las vías respiratorias, incluyendo intubación, según esté indicado.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Bd. Victoria Larraque
Ca. B. Esteira, Teceira / MP. 16671
APODERADA

4

05931 2

PHOENIX

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la amoxicilina / clavulanato de potasio, y en términos de gravedad, varía de leve hasta con riesgo de vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que experimenten diarrea luego de la administración de agentes antibacterianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y posiblemente genere un crecimiento excesivo de clostridium. Los estudios indican que una toxina producida por el *Clostridium difficile* es una causa primaria de la "colitis asociada al uso de antibióticos".

Luego de haber establecido el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, se recomienda adoptar medidas terapéuticas apropiadas. Los casos leves de colitis pseudomembranosa generalmente responden a la discontinuación del fármaco solamente. En los casos moderados a graves, se debería considerar el manejo con fluidos y electrolitos, suplementación con proteínas y tratamiento con un fármaco antibacteriano clínicamente efectivo contra la colitis por *C. difficile*.

Se recomienda administrar **Clavulox® ES** con precaución en pacientes que presenten evidencia de disfunción hepática. La toxicidad hepática asociada con el uso de amoxicilina / clavulanato de potasio es generalmente reversible. En raras ocasiones, se han reportado muertes (menos de 1 muerte por cada 4 millones estimados de prescripciones a nivel mundial). Estos han sido casos asociados con enfermedades subyacentes serias o medicaciones concomitantes (Ver Contraindicaciones y Reacciones adversas – Hígado).

Precauciones

General: Si bien la amoxicilina / clavulanato de potasio es bien tolerado y posee la baja toxicidad característica del grupo de antibióticos de la penicilina, se recomienda efectuar una evaluación periódica de las funciones del sistema orgánico, incluyendo la función renal, hepática y hematopoyética, si la terapia es más larga del período aprobado para la administración del fármaco.

Un alto porcentaje de pacientes con mononucleosis que reciben ampicilina desarrollan una erupción cutánea eritematosa. De este modo, los antibióticos de la clase de la ampicilina no deberían ser administrados a pacientes con mononucleosis.

Se debería tener presente la posibilidad de sobreinfecciones con patógenos micóticos o bacteriales durante el tratamiento. Si ocurriera una sobreinfección (generalmente involucrando *Pseudomonas* o *Candida*), se recomienda discontinuar el fármaco y se debe iniciar una terapia apropiada.

Ante la ausencia de una comprobada o fuerte sospecha de infección bacteriana o una indicación profiláctica, la prescripción de **Clavulox® ES** aumenta el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes al fármaco y es poco probable que proporcione beneficios para el paciente.

Se recomienda informar a los pacientes que los fármacos antibacterianos, incluyendo **Clavulox® ES**, solo deben ser utilizados para tratar infecciones bacterianas. No sirven para tratar infecciones virales (Ej.: el resfriado común). Cuando se prescribe **Clavulox® ES** para tratar una infección bacteriana, se recomienda informar a los pacientes que si bien es común sentirse mejor a comienzos de la terapia, se debe tomar la medicación exactamente como se instruyó. Saltear dosis o no completar el curso del tratamiento posiblemente: 1) disminuya la eficacia del tratamiento inmediato, y 2) aumente la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no sean tratables con **Clavulox® ES** u otros fármacos antibacterianos en el futuro.

Fenilcetonuria: **Clavulox® ES** contiene aspartame, cada 5 ml de suspensión oral, contiene 7 mg de fenilalanina, con lo cual se debe administrar con precaución en pacientes con fenilcetonuria.

Interacciones

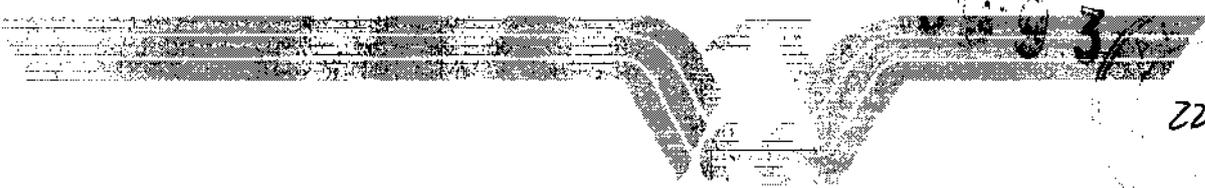
El probenecid disminuye la secreción tubular renal de la amoxicilina. El uso concurrente con **Clavulox® ES** puede generar un aumento y prolongación de los niveles sanguíneos de amoxicilina. No se recomienda la coadministración de probenecid.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

Mar y Victoria, La Plata

Calle 47, C.P. 155/1

AFOSLRADA



PHOENIX

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

La administración concurrente de allopurinol y ampicilina aumenta sustancialmente la incidencia de erupciones en pacientes que reciben ambos fármacos en comparación con pacientes que reciben ampicilina solamente. Se desconoce si esta potenciación de las erupciones por ampicilina se debe al allopurinol o hiperuricemia presente en estos pacientes. No existen datos sobre la administración concurrente de **Clavulox[®] ES** y allopurinol.

Al igual que ocurre con otros antibióticos de amplio espectro, la amoxicilina / clavulanato de potasio puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.

Interacciones del fármaco / pruebas de laboratorio: La administración oral de **Clavulox[®] ES** genera altas concentraciones de amoxicilina en la orina. Las altas concentraciones de ampicilina en la orina posiblemente generen reacciones falso-positivas cuando se prueba la presencia de glucosa en la orina utilizando Clinitest[®], Solución de Benedict o Solución de Fehling. Como este efecto también puede llegar a ocurrir con la amoxicilina y, por ende, con **Clavulox[®] ES**, se recomienda utilizar las pruebas de glucosa basadas en reacciones enzimáticas glucosa-oxidasa (como Clinistix[®]).

Luego de la administración de ampicilina en mujeres embarazadas, se ha observado una disminución temporal en la concentración plasmática de estriol conjugado, estriol-glucurónido, estrona conjugada y estradiol. Este efecto también puede llegar a ocurrir con la amoxicilina y, por lo tanto, con **Clavulox[®] ES**.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad: No se han efectuado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico. El potencial mutagénico de **Clavulox[®]** fue investigado *in vitro* con la prueba de Ames, un ensayo citogenético con linfocitos humanos, una prueba de levadura y un ensayo de mutación en linfoma avanzado de ratón, y *in vivo*, con pruebas del micronúcleo en ratones y una prueba letal dominante. Todas estas pruebas resultaron negativas, excepto el ensayo *in vitro* de linfoma en ratones, en donde se encontró actividad débil con concentraciones citotóxicas muy altas. La administración de dosis orales de **Clavulox[®]** de hasta 1.200 mg/kg/día (5,7 veces la dosificación humana máxima para adultos, basada en el área de superficie corporal) no presentó efectos sobre la fertilidad y actividad reproductora en las ratas dosificadas con una formulación de amoxicilina:clavulanato de potasio en una relación de 2:1.

Efectos teratogénicos: Los estudios sobre reproducción efectuados en ratones y ratas preñadas, administradas con dosificaciones orales de **Clavulox[®]** de hasta 1.200 mg/kg/día (4,9 y 2,8 veces la dosis humana máxima para adultos, basada en el área de superficie corporal, respectivamente) no revelaron evidencia de daños en el feto debido a la administración de **Clavulox[®]**. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Como los estudios sobre reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, este fármaco debería ser utilizado durante el embarazo solamente si es estrictamente necesario.

Trabajo de parto y parto: Los antibióticos orales de la clase de la ampicilina generalmente no son bien absorbidos durante el trabajo de parto. Los estudios realizados con cobayos han demostrado que la administración intravenosa de ampicilina disminuye el tono uterino, y la frecuencia, altura y duración de las contracciones. Sin embargo, se desconoce si el uso de **Clavulox[®]** en humanos durante el trabajo de parto o el parto presenta efectos adversos inmediatos o retardados sobre el feto, prolonga la duración del trabajo de parto, o aumenta las probabilidades de un parto con fórceps u otra intervención obstétrica, o si se necesitará resucitación en el recién nacido. En un estudio efectuado con mujeres con ruptura prematura de las membranas fetales, se reportó que el tratamiento

4

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Calle Victoria, Baraque
Buenos Aires, República Argentina
Tel. 15571
APODERADA

015 9 3

23

PHOENIX

profiláctico con **Clavulox®** pudo haber estar asociado con un mayor riesgo de enterocolitis necrotizante en los neonatos.

Lactancia: Los antibióticos de la clase de la ampicilina son excretados por la leche materna; por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administra **Clavulox®** en mujeres en período de lactancia.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia de **Clavulox® ES** en infantes menores de 3 meses no ha sido establecida. Se ha demostrado la seguridad y eficacia de **Clavulox® ES** para el tratamiento de la otitis media aguda en infantes y niños de 3 meses a 12 años (Ver Descripción de Estudios Clínicos).

Reacciones adversas

Clavulox® ES generalmente es bien tolerado. La mayoría de los efectos colaterales observados en las pruebas clínicas pediátricas de otitis media aguda fueron leves o moderados, y de naturaleza temporal; el 4,4% de los pacientes discontinuaron la terapia debido a efectos adversos relacionados con el fármaco. Los efectos adversos más comúnmente reportados, con una probable o presunta relación con **Clavulox® ES**, fueron dermatitis, es decir, erupción de pañal (3,5%), diarrea (2,9%), vómitos (2,2%), moniliasis (1,4%) y rash (1,1%). Las experiencias adversas más comunes que condujeron a la suspensión del tratamiento, y que probablemente estuvieron relacionadas con **Clavulox® ES**, fueron diarrea (2,5%) y vómitos (1,4%).

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en los antibióticos de la clase de las ampicilinas:

Gastrointestinales: Diarrea, náuseas, vómitos, indigestión, gastritis, estomatitis, glositis, lengua negra "vellosa", candidiasis mucocutánea, enterocolitis y colitis hemorrágica / pseudomembranosa. La aparición de los síntomas de colitis pseudomembranosa pueden ocurrir durante o luego del tratamiento antibiótico (Ver Advertencias). Las náuseas se asocian más frecuentemente con altas dosis orales. Si las reacciones gastrointestinales son evidentes, pueden reducirse administrando **Clavulox®** al comienzo de una comida.

Hipersensibilidad: Se han reportado erupciones cutáneas, prurito, urticaria, angioedema, reacciones del tipo de la enfermedad del suero (urticaria o rash cutáneo acompañado por artritis, artralgia, mialgia y frecuentemente fiebre), eritema multiforme (raramente Síndrome de Steven-Johnson), pustulosis exantematosa generalizada aguda, vasculitis por hipersensibilidad y un caso aislado de dermatitis exfoliativa (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica). Estas reacciones pueden ser controladas con antihistamínicos y, si fuera necesario, corticosteroides sistémicos. Siempre que se experimenten estas reacciones, se recomienda discontinuar la administración del fármaco, a menos que la opinión del médico dicte lo contrario. Pueden ocurrir casos serios y ocasionalmente fatales de reacciones de hipersensibilidad (anafiláctica) con la penicilina oral (Ver Advertencias).

Hepáticas: Se ha observado un aumento moderado en AST (SGOT) y/o ALT (SGPT) en pacientes tratados con antibióticos de la clase de la ampicilina, pero se desconoce el significado de estos hallazgos. Con la toma de **Clavulox®**, se ha reportado con poca frecuencia trastornos hepáticos, incluyendo hepatitis e ictericia colestática (ver Contraindicaciones), aumento en las transaminasas séricas (AST y/o ALT), bilirrubina sérica y/o fosfatasa alcalina.

Se ha reportado más comúnmente en pacientes de edad avanzada, de sexo masculino, o en pacientes bajo tratamiento prolongado. Los hallazgos histológicos de las biopsias hepáticas consisten predominantemente en cambios colestáticos, hepatocelulares o una mezcla de colestáticos y hepatocelulares. La aparición de los signos / síntomas de trastornos hepáticos pueden ocurrir durante la terapia o varias semanas después de haber discontinuado el tratamiento. La disfunción hepática, la cual puede ser grave, es generalmente reversible. En raras ocasiones, se han reportado casos fatales

Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.
Medicina Clínica Carrague
Calle Desolera Tarma / M.P. 15571
APODERADA

4

PHOENIX

(menos de 1 muerte reportada por cada 4 millones de prescripciones estimadas a nivel mundial). Estos han sido generalmente casos asociados con enfermedades subyacentes serias o medicaciones concomitantes.

Renales: Raramente se ha reportado nefritis intersticial y hematuria. También se ha reportado cristaluria (Ver Sobredosis).

Sangre: Durante el tratamiento con penicilinas, se ha reportado anemia, incluyendo anemia hemolítica, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, eosinofilia, leucopenia (incluyendo neutropenia), y agranulocitosis. Estas reacciones son generalmente reversibles con la discontinuación de la terapia, y se cree son fenómenos de hipersensibilidad. Se observó una ligera trombocitosis en menos del 1% de los pacientes tratados con **Clavulox**[®]. Se ha reportado prolongación del tiempo de sangrado y del tiempo de protrombina en pacientes que recibieron **Clavulox**[®] y una terapia anticoagulante concomitantemente.

Sistema nervioso central: Raramente se ha reportado agitación, ansiedad, cambios en el comportamiento, confusión, convulsiones (pueden ocurrir en pacientes con función renal disminuida o en aquellos que reciben altas dosis), mareos, cefaleas, insomnio e hiperactividad reversible.

Misceláneas: Raramente se ha reportado cambio en la coloración de los dientes (manchas marrones, amarillas o grises). La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes pediátricos. En la mayoría de los casos, el evento se redujo o eliminó con el cepillado o limpieza dental.

Sobredosificación

Luego de una sobredosificación, los pacientes han experimentado principalmente síntomas gastrointestinales, incluyendo dolor de estómago y abdominal, vómitos y diarrea. También se observaron erupciones, hiperactividad o mareos en un reducido número de pacientes.

En caso de sobredosis, se recomienda discontinuar la administración de **Clavulox**[®] **ES**, seguir un tratamiento sintomático y adoptar medidas complementarias, según sea requerido. Si la sobredosis es muy reciente y no existen contraindicaciones, se puede intentar con inducción del vómito u otro medio para remover el fármaco del estómago. Un eventual estudio realizado con 51 pacientes pediátricos en un centro de control de intoxicaciones sugirió que las sobredosificaciones de menos de 250 mg/kg de amoxicilina no están asociadas con síntomas clínicos significativos y no requieren de vaciado gástrico.

Se ha reportado nefritis intersticial, con una consecuente insuficiencia renal oligúrica en un reducido número de pacientes luego de una sobredosis con amoxicilina.

También se ha reportado cristaluria, que llegó a provocar insuficiencia renal en algunos casos, luego de una sobredosis con amoxicilina en adultos y pacientes pediátricos. En caso de sobredosificación, se recomienda mantener una adecuada ingesta de líquidos y diuresis a fin de reducir el riesgo de cristaluria de amoxicilina.

La insuficiencia renal es aparentemente reversible con la suspensión de la administración del fármaco. Se pueden experimentar altos niveles sanguíneos más rápidamente en pacientes con trastornos renales debido a la disminución del clearance renal de amoxicilina y clavulanato de potasio. Tanto la amoxicilina como el clavulanato de potasio son removidos de la circulación mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

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

Hospital A. Posadas Tel. (011) 4654-8648 / 4658-7777

Optativamente a otros centros de intoxicaciones.

0593

25

PHOENIX

Información para el paciente: Se recomienda administrar **Clavulox® ES** cada 12 horas con las comidas o un aperitivo a fin de reducir la posibilidad de trastornos gastrointestinales. Si se experimenta diarrea y ésta es grave o dura más de 2 ó 3 días, consulte a su médico.

Mantenga la suspensión refrigerada. Agítela bien antes de usar. Siga las instrucciones de su médico respecto de la cantidad que debe usar y los días de tratamiento que requiere su niño. Descarte el resto del medicamento sin usar.

Presentación

Clavulox® ES se presenta en frascos con polvo para preparar 50 ml; 75 ml; 100 ml y 150 ml de suspensión oral.

Conservación

Conservar la suspensión reconstituida refrigerada. No congelar. Descartar la suspensión sin usar luego de 10 días. Conservar el polvo seco para suspensión oral en lugar seco, al abrigo de la luz, a una temperatura por debajo de los 25 °C. Mantener en el envase original.

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° 52.907.
Elaborado por: GlaxoSmithKline, Estados Unidos.
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

GDS20-IP107

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

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Carragüe
Co-Directora Técnica (M.P. 15371)
ARQUIDIRECTA

4