



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

DISPOSICIÓN Nº

0078

BUENOS AIRES,

07 ENE 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001122-12-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO AUSTRAL S.A. solicita autorización para elaborar la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS, en las concentraciones: FENOXIMETILPENICILINA 1.000.000 UI y FENOXIMETILPENICILINA 1.500.000 UI para la especialidad medicinal denominada PENICILINA ORAL LEPETIT, inscrita en el REM con el Certificado Nº 46.001.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9763/64, Artículos 3º de la Disposición 1128/95 y Artículo 3º del Decreto Nº 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 155, 316 y 318 el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado intervención de su competencia.

M |



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

DISPOSICIÓN N°

0078

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones conferidas por los Decretos N° 1490/92 y N° 1886/14.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO AUSTRAL S.A. a fabricar, fraccionar, Distribuir y comercializar la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS en las concentraciones FENOXIMETILPENICILINA 1.000.000 UI y FENOXIMETILPENICILINA 1.500.000 UI para la especialidad medicinal denominada: PENICILINA ORAL LEPETIT, las cuales serán elaboradas en LABORATORIOS FABRA S.A. sito en CARLOS VILLATE 5271 - MUNRO - PARTIDO DE VICENTE LOPEZ - PROVINCIA DE BUENOS AIRES y en MENZAGHI PHARMA S.A. sito en ASUNCIÓN 2470/76 - CABA; en su envase primario: BLISTER AL - PVC; siendo la condición de Venta Bajo Receta Archivada.

ARTICULO 2º.- Dispónese que la distribución y comercialización de la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS para la especialidad medicinal denominada PENICILINA ORAL LEPETIT, se autorizan las siguientes fórmulas: Fenoximetilpenicilina como sal potásica 1.000.000 UI;



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

DISPOSICIÓN N°

0078

excipientes: Glicolato de almidón sódico 28 mg, Estearato de magnesio 8 mg, Celulosa microcristalina tipo pH 101 csp 840 mg y Fenoximetilpenicilina como sal potásica 1.500.000 UI, excipientes: Glicolato de almidón sódico 42 mg, Estearato de magnesio 12 mg, Celulosa microcristalina tipo pH 101 csp 1260 mg.

ARTICULO 3°.- Con la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS del producto mencionado anteriormente, se autorizan las siguientes presentaciones de 6, 12, 18, 24, 30, 300, 504, 576, 600 y 1200 siendo las cinco últimas presentación de Uso Hospitalario Exclusivo para las concentraciones de FENOXIMETILPENICILINA 1.000.000 UI y FENOXIMETILPENICILINA 1.500.000 UI y su período de vida útil de 24 meses, conservar en envase original a temperatura ambiente.

ARTICULO 4°.- Acéptanse los proyectos de rótulos a fojas 292 a 293, 300 a 301, 308 a 309; prospectos de fojas 294 a 299, 302 a 307, 310 a 315; a desglosar las fojas 292 a 299 respectivamente.

ARTICULO 5°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46.001, cuando del mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 6°.- Inscribese al producto antes mencionado, en su nueva forma farmacéutica autorizada y demás especificaciones que surjan de

M P



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

DISPOSICIÓN Nº

0078

los artículos precedentes en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 7º.- 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.

ARTICULO 8º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-47-0000-001122-12-4

DISPOSICION Nº

0078

mb

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

0078



Proyecto de Rotulo

PENICILINA ORAL LEPETIT

FENOXIMETILPENICILINA como sal potásica 1.000.000 UI

COMPRIMIDOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA:

Cada comprimido de 1.000.000 UI contiene:

Fenoximetilpenicilina	1.000.000 UI
como sal potásica	
Glicolato de almidón sódico	28,0 mg
Estearato de magnesio	8,0 mg
Celulosa microcristalina pH tipo 101 csp	840,0 mg

POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto

PRESENTACIÓN:

- 1.000.000 UI: 6, 12, 18, 24, 30, 300, 504, 576, 600 y 1200 comprimidos. Las últimas cinco de UHE.

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente.

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no debe repetirse sin nueva receta médica.

“Mantenga fuera del alcance de los niños”.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº: 46001

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Av. Olascoaga 951. (Q8300AWJ)
Neuquén.

Dirección Técnica: Ma. Laura Rodriguez Ullate. Farmacéutica

Elaborado en: Carlos Villate 5271, Munro, Pcia de Bs.As. ó alternativamente en Asunción 2470/76, Bs As.

Bajo licencia LEPETIT PHARMA S.A.


LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Dra. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL

M

Proyecto de Rotulo



PENICILINA ORAL LEPETIT

FENOXIMETILPENICILINA como sal potásica 1.500.000 UI

COMPRIMIDOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA:

Cada comprimido de 1.500.000 UI contiene:

Fenoximetilpenicilina	1.500.000 UI
como sal potásica	
Glicolato de almidón sódico	42,0 mg
Estearato de magnesio	12,0 mg
Celulosa microcristalina pH tipo 101 csp	1260,0 mg

POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto

PRESENTACIÓN:

- 1.500.000 UI: 6, 12, 18, 24, 30, 300, 504, 576, 600 y 1200 comprimidos. Las últimas cinco de UHE.

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente.

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no debe repetirse sin nueva receta médica.

“Mantenga fuera del alcance de los niños”.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 46001

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Av. Olascoaga 951. (Q8300AWJ)
Neuquén.

Dirección Técnica: Ma. Laura Rodríguez Ullate. Farmacéutica

Elaborado en: Carlos Villate 5271, Munro, Pcia de Bs.As. ó alternativamente en Asunción 2470/76, Bs As.

Bajo licencia LEPETIT PHARMA S.A.


LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL

M

Proyecto de Prospecto:

0078



PENICILINA ORAL LEPETIT

FENOXIMETILPENICILINA como sal potásica 1.000.000 UI

FENOXIMETILPENICILINA como sal potásica 1.500.000 UI

COMPRIMIDOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA:

Cada comprimido de 1.000.000 UI contiene:

Fenoximetilpenicilina como sal potásica	1.000.000 UI
Glicolato de almidón sódico	28,0 mg
Estearato de magnesio	8,0 mg
Celulosa microcristalina pH tipo 101 csp	840,0 mg

Cada comprimido de 1.500.000 UI contiene:

Fenoximetilpenicilina como sal potásica	1.500.000 UI
Glicolato de almidón sódico	42,0 mg
Estearato de magnesio	12,0 mg
Celulosa microcristalina pH tipo 101 csp	1260,0 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antibiótico

Código ATC: J01CE

INDICACIONES:

Tratamiento o prevención de procesos infecciosos leves a moderados debido a gérmenes sensibles.

- Infecciones del tracto respiratorio: amigdalitis, faringitis, otitis, bronquitis, bronconeumonía. Anginas debidas a estreptococos A beta hemolíticos.
- Infecciones moderadas de la piel y tejidos blandos: prevención de escarlatina en sujetos sensibles que hayan estado en contacto con portadores de la enfermedad, erisipela, forúnculos, abscesos.
- Tratamiento profiláctico de la recurrencia de reumatismo articular agudo (fiebre reumática), y de infecciones por neumococos en pacientes esplenectomizados, portadores de drepanocitosis o anesplénicos funcionales.
- En infecciones bucodentarias como flemones, estomatitis, gingivitis, profilaxis de infecciones en extracciones.

Características Farmacológicas:

La fenoximetilpenicilina (penicilina V) es el análogo fenoximetílico de la penicilina G. La sal potásica de la penicilina G se denomina fenoximetilpenicilina potásica.

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Dr. M. MARIA LAURA RODRIGUEZ BELATE
DIRECTORA TÉCNICA Y
APODERADA LEGAL

M

0078



Farmacodinamia:

La fenoximetilpenicilina es un bactericida perteneciente a la familia de los antibióticos betalactámicos penicilánicos. Tiene acción bactericida sobre gérmenes sensibles durante el estadio de multiplicación activa. Su mecanismo de acción consistiría en inhibir la síntesis de mucopéptidos de pared celular bacteriana mediante combinación con PBP (proteína ligadora de penicilina). No es activa frente a bacterias productoras de penicilinasas, lo que incluye a varias cepas de estafilococos.

La fenoximetilpenicilina es resistente a la inactivación por ácido gástrico.

Especies microbianas habitualmente sensibles:

- Aerobios Gram-positivos: *Streptococcus pyogenes* (grupos A, C, G, H, L y M), *Corynebacterium diphtheriae*, *Streptococcus pneumoniae* spp.
- Anaerobios: *Fusobacterium nucleatum*, *Clostridium* spp.
- Otros gérmenes: *Treponema vicentii*, *Treponema* spp, *Neisseria gonorrhoeae*.

Es posible que haya diferencias regionales respecto de la susceptibilidad y resistencia a fenoximetilpenicilina. También los grados de susceptibilidad y resistencia pueden cambiar con el transcurso del tiempo.

Por lo tanto, se recomienda realizar una prueba de sensibilidad bacteriana antes de indicar tratamiento con fenoximetilpenicilina. Dado que la sensibilidad in Vitro no siempre es indicadora de la respuesta clínica, la evolución del proceso debe observarse adecuadamente.

Existe resistencia cruzada entre fenoximetilpenicilina, otras penicilinas, cefalosporinas y resistencia cruzada parcial con ampicilina.

Farmacocinética:

Absorción: en el adulto la biodisponibilidad oral está en el orden del 55 al 60% y disminuye en presencia de alimentos. En los niños, la ingesta del medicamento con leche disminuye los niveles de concentración máxima. En adultos la concentración plasmática máxima se obtiene entre los 30 y 60 minutos posteriores a la administración. A iguales posologías, las concentraciones plasmáticas suelen ser menores en los niños, respecto a los individuos adultos.

Distribución: en animales la fenoximetilpenicilina se distribuye de manera satisfactoria en tejidos pulmonares. En humanos la distribución es satisfactoria en amígdalas y riñón. La penetración en líquido cefalorraquídeo es escasa y alcanza no más 1/10 de la concentración sérica máxima. Se une a proteínas en el orden del 65 al 80 %.

Metabolismo y excreción: la fenoximetilpenicilina tiene a la vez un metabolismo que conduce al ácido penicilánico correspondiente y una eliminación renal que asocia filtración glomerular y secreción tisular. La fracción eliminada por orina dentro de las 12 horas posteriores a la administración representa entre el 25 y 50 % de la dosis total administrada. El clearance plasmático total es del orden de 500 a 600 ml/min y la vida media aparente de eliminación es de 0.6 a 1 hora. La tasa de eliminación es más lenta en niños y pacientes con insuficiencia renal.

POSOLOGÍA:

La posología será establecida por el médico en función del proceso a tratar y las características del paciente. Las dosificaciones sugeridas son:

- Tratamiento de procesos infecciosos

En amigdalitis la dosis diaria puede fraccionarse en 2 o 3 tomas, en el resto de las indicaciones la dosis diaria puede fraccionarse en 3 o 4 tomas.

Adultos: 2.000.000 a 4.000.000 UI/día.



0078

El tratamiento de faringoamigdalitis a estreptococo beta – hemolítico del grupo A debe mantenerse durante al menos 10 días.

- **Tratamiento Preventivo:** la dosis diaria puede fraccionarse en 2 tomas.

Adultos: 2.000.000 UI/día (la prevención debe continuar al menos durante dos años post-esplenectomía)

Administración oral, preferentemente alejada de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

- Antecedentes de hipersensibilidad a la fenoximetilpenicilina, a cualquiera de los integrantes de la fórmula y a los antibióticos betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas).

- Pacientes con desordenes gastrointestinales severos que además presenten vómitos y diarrea (no se puede garantizar adecuada absorción) en estos casos se recomienda tratamiento parenteral.

ADVERTENCIAS:

Interrogar al paciente sobre antecedentes de hipersensibilidad antes de administrar penicilinas.

En caso de manifestación alérgica, suspender el tratamiento y administrar una terapéutica específica (corticoides, antihistamínicos, oxigenoterapia, etc.).

Excepcionalmente reacciones severas de hipersensibilidad (anafilaxia), a veces fatales, en pacientes tratados con antibióticos betalactámicos. No indicar cuando el paciente tiene antecedentes de alergia a cefalosporinas. En caso de drepanocitosis, esplenectomía o anesplenía funcional con fiebre superior o igual a 38.5°C, consultar urgentemente al médico para instituir tratamiento inmediato.

La alergia a las penicilinas es cruzada (en el 5% al 10% de los casos) con cefalosporinas, esto lleva a no indicar el empleo de penicilinas cuando el paciente tiene antecedentes de alergias a cefalosporina.

PRECAUCIONES:

La administración, especialmente si es prolongada, puede favorecer el desarrollo de microorganismos resistentes. En caso de colitis pseudomembranosa, revisar tratamiento. Al tratar pacientes cardíacos o con trastornos electrolíticos serios de otro origen, considerar el contenido de potasio.

Las penicilina no debe administrarse conjuntamente con otros antibióticos llamados bacteriostáticos, de ocurrir esta situación comunicarlo al médico tratante.

Evaluar el uso de este medicamento si el paciente:

- Sufre alguna enfermedad del hígado, riñón o de tipo cardiovascular,
- Sufre diabetes mellitus.

Interferencia con análisis de laboratorio y de diagnóstico: pueden obtenerse resultados falsos-positivo en determinaciones enzimáticas de glucosa en orina y en los análisis de urobilinógeno.

Embarazo: la fenoximetilpenicilina, considerando las indicaciones y posologías recomendadas, puede prescribirse durante todo el embarazo. Sin embargo, su empleo durante la gestación deberá indicarse, luego de evaluarse adecuadamente la relación riesgo/beneficio.

OFICINA NACIONAL DE REGISTRO CIVIL
TORIO AUSTRAL S.A.
D. MARÍA LAURA RODRÍGUEZ ULLATE
DIRECTORA TÉCNICA Y
APODERADA LEGAL

M

0078

Lactancia: la fenoximetilpenicilina puede prescribirse durante la lactancia (pequeñas cantidades pasan a la leche materna). Sin embargo, se debe interrumpir la lactancia (o el medicamento) si se manifiesta diarrea, candidiasis o erupciones cutáneas en el niño.

Carcinogénesis: no hay estudios de larga duración en animales para determinar el potencial carcinogénico de la fenoximetilpenicilina.

Mutagenicidad: no hay datos de mutagenicidad por fenoximetilpenicilina.

Teratogenicidad: los estudios en animales no mostraron hasta el presente evidencia de efectos teratogénicos.

Este medicamento puede administrarse con las comidas. No obstante, los niveles plasmáticos son ligeramente más altos cuando se administra en ayunas.

Si se olvida tomar fenoximetilpenicilina: tomar una dosis tan pronto como se recuerde y continuar el tratamiento normalmente. No tomar dosis dobles para compensar la dosis olvidada.

No interrumpir el tratamiento sin la aprobación del médico tratante ya que podría empeorar o sufrir complicaciones severas cardíacas, del riñón o de otra índole.

Interacciones Medicamentosas:

- **Metotrexato:** La administración conjunta con penicilinas puede producir aumento de los niveles séricos de metotrexato y potenciar su toxicidad. Por lo tanto, es necesario controlar los niveles plasmáticos de metotrexato.
- **Anticoagulantes orales:** Se informaron casos de aumento de la actividad de anticoagulantes orales en pacientes bajo terapia antibiótica. Las infecciones o procesos inflamatorios severos, edad y estado general del paciente parecerían constituir factores de riesgo. En ciertas circunstancias es difícil resolver sobre la patología infecciosa y su tratamiento en caso de desequilibrio del RIN (Razón Internacional Normalizada), pero algunos antibióticos aparecen implicados (fluoroquinolonas, macrólidos, ciclinas, clotrimazol y ciertas cefalosporinas).
- En caso de diarrea secundaria al tratamiento con fenoximetilpenicilina, puede verse afectada la absorción y eficacia de otros fármacos administrados por vía oral.
- La actividad de las penicilinas puede disminuir o desaparecer si se las administra conjuntamente con antibióticos o quimioterápicos bacteriostáticos (tetraciclinas, cloramfenicol).
- La administración concomitante de probenecid inhibe la excreción renal de penicilinas.
- La administración con indometacina, fenilbutazona, salicilatos o sulfipirazona puede llevar a niveles séricos elevados y prolongar la vida media de eliminación de la fenoximetilpenicilina.
- La administración de penicilinas puede causar la reducción temporaria de las concentraciones plasmáticas de estrógenos y gestágenos. Por lo tanto puede alterarse la eficacia de contraceptivos orales.
- Puede verse reducida la absorción de fenoximetilpenicilina cuando se ha realizado recientemente o está en curso la administración oral de aminoglucósidos.

EFFECTOS ADVERSAS:

- Ocasionalmente reacciones de hipersensibilidad cutánea (rash, prurito, urticaria), eosinofilia o reacciones inmunoalérgicas más serias (fiebre medicamentosa, vasculitis,

enfermedad del suero o nefritis intersticial). Pueden manifestarse reacciones anafilácticas o anafilactoideas con edema angioneurótico, edema de laringe, espasmo bronquial y shock. Suspender inmediatamente el tratamiento y consultar al médico en caso de signos compatibles con reacciones anafilácticas/anafilactoides.

- Ocasionalmente rash cutáneo o inflamación de las membranas mucosas, especialmente en el área de la boca; raramente sequedad de la boca o trastornos del gusto.
- Casos aislados de reacciones cutáneas bullosas severas (Síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell) que incluyeron a las mucosas.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor abdominal, deposiciones flojas y diarrea. A veces la diarrea es síntoma de enterocolitis, la que puede ser hemorrágica en algunos casos. En pacientes con diarrea persistente y severa durante el tratamiento con antibiótico, considerar la posibilidad de colitis pseudomembranosa (en la mayoría de los casos debida a *Clostridium difficile*). Suspender la administración del medicamento ante la mínima sospecha de colitis pseudomembranosa (este tipo de colitis requiere tratamiento médico inmediato; no deben usarse drogas que inhiban el peristaltismo intestinal).
- En casos aislados (después de un tratamiento prolongado con dosis altas) se reportaron cambios reversibles en el cuadro hemático: leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica, trombocitosis, pancitopenia o mielosupresión, y trastornos de coagulación.
- Durante el tratamiento de infecciones por espiroquetas puede desarrollarse *Reacción de Herxheimer* (aparición o empeoramiento de síntomas como fiebre, escalofríos, cefaleas, dolor en las articulaciones).
- Casos aislados de meningitis aséptica inducida por fenoximetilpenicilina.
- Se ha descrito excepcionalmente la coloración temporaria del esmalte dental.
- La administración de antibiótico, especialmente por tiempo prolongado, puede llevar a la proliferación de microorganismos resistentes.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se han reportado casos en que hubiera intoxicación no tratada.

Luego de una cuidadosa evaluación clínica del paciente, del tiempo transcurrido desde la administración del medicamento, de la cantidad de dosis ingerida, se decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: vomito provocado o lavaje gástrico, carbón activado, purgante salino, hemodiálisis y/o antidotos específicos si existieran.

Ante una eventual sobredosis o ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros de toxicología del:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-666/2247,

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

Hospital Fernandez: (011) 4808-2655 / 4801-7767

PRESENTACIÓN:

- 1.000.000 UI: Envase conteniendo: 6, 12, 18, 24, 30, 300, 504, 576, 600 y 1200 comprimidos. Las últimas cinco de UHE.
- 1.500.000 UI: Envase conteniendo: 6, 12, 18, 24, 30, 300, 504, 576, 600 y 1200 comprimidos. Las últimas cinco de UHE.

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente.

0078



Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no debe repetirse sin nueva receta médica.

“Mantenga fuera del alcance de los niños”.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 46001

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Av. Olascoaga 951. (Q8300AWJ)
Neuquén.

Dirección Técnica: Ma. Laura Rodríguez Ullate. Farmacéutica

Elaborado en: Carlos Villate 5271, Munro, Pcia de Bs.As. ó alternativamente en
Asunción 2470/76, Bs As.

Bajo licencia LEPETIT PHARMA S.A.

Fecha de actualización del Prospecto: / /


LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL

M