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

DISPOSICIÓN Nº 2631

BUENOS AIRES, 05 MAY 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018603-13-4 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 autorización para importar la nueva forma farmaceútica y concentración COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, Amoxicilina 1000 mg (equivalente a Amoxicilina trihidrato 654,1 mg y Amoxicilina sódica 480,80 mg) y Ácido Clavulánico 62,5 mg (equivalente a clavulanato de potasio 76,2 mg), para la especialidad medicinal denominada CLAVULOX, inscripto bajo el Certificado Nº 43.581.

Que asimismo se solicita la autorización de nuevos rótulos, prospectos para el paciente para la especialidad medicinal mencionada en el considerando anterior.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades

medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto Nº 150/92.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nros.:5904/96.

Que a fojas 132 consta el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 1271/13.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva forma farmaceútica y concentración COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, Amoxicilina 1000 mg (equivalente a Amoxicilina trihidrato 654,1 mg y Amoxicilina sódica 480,80 mg) y Ácido Clavulánico 62,5 mg

(equivalente a clavulanato de potasio 76,2 mg), la cual se denominará CLAVULOX XR; siendo su fórmula cualicuantitativa: Amoxicilina 1000 mg (equivalente a Amoxicilina trihidrato 654,1 mg y Amoxicilina sódica 480,80 mg) y Ácido Clavulánico 62,5 mg (equivalente a clavulanato de potasio 76,2 mg), Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa 15,5 mg, Polietilenglicol 3350 2,3 mg, Polietilenglicol 8000 2,3 mg, Almidón glicolato de sodio 18,0 mg, Ácido cítrico 78,0 mg, celulosa microcristalina 248,1 mg, Dióxido de titanio 15,1 mg, Dióxido de silicio coloidal 7,8 mg, Estearato de magnesio 23,0 mg, goma xantán 14,0 mg; que será importada de Francia, siendo el establecimiento elaborador: GLAXO WELLCOME PRODUCTION, 53100 – MAYENNE - FRANCIA; control de calidad: LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F. sito en Calle (R202) Gral. Gregorio Lemos Nº 2809 – Los Polvorines – Provincia de Buenos Aires; país de consumo de Anexo I: ESPAÑA.

ARTICULO 2º.- Dispónese que la importación, distribución y comercialización de la nueva forma farmaceútica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, Amoxicilina 1000 mg (equivalente a Amoxicilina trihidrato 654,1 mg y Amoxicilina sódica 480,80 mg) y Ácido Clavulánico 62,5 mg (equivalente a clavulanato de potasio 76,2 mg), en las presentaciones de Envases conteniendo 4, 16,

20, 24, 28, 40, 52, 56, 100, 500 comprimidos de liberación prolongada, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario Exclusivo; en su envase primario: Blister de PVC/Aluminio/Poliamida con lámina de aluminio.

ARTICULO 3º.- Establécese que la condición de expendio de la nueva concentración autorizada por el Artículo 1º será de Venta Bajo Receta Archivada, que el período de vida útil es de 24 (veinticuatro) MESES a partir de la fecha de elaboración, siendo su forma de conservación: Conservar a una temperatura inferior a los 25º C. Mantener en el envase original para protegerlo de la humedad.

ARTICULO 4º.- Acéptanse los proyectos de rótulos envase secundario de fojas 57 a 67, prospectos de fojas 68 a 77, a desglosar las fojas 57 a 58, 62 a 63, 68 a 77 respectivamente.

ARTICULO 5º.- Practíquese la atestación correspondiente indicando las autorizaciones de los Artículos 1º a 4º inclusive en el Certificado Nº 43.581, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 6º.- Inscríbase la nueva forma farmaceútica y concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

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

DISPOSICIÓN Nº 2631

ARTICULO 7º- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos autorizados, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-018603-13-4

DISPOSICION Nº: 2631

m.b.

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

PHOENIX

2631

FOLIO 67 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

CLAVULOX® XR
AMOXICILINA
ACIDO CLAVULANICO
Comprimidos de liberación prolongada

Industria Francesa
Venta bajo receta archivada

Composición
Cada comprimido de liberación prolongada contiene:
Amoxicilina base 1000 mg (equivalente a amoxicilina trihidrato 654,1 mg y amoxicilina sódica 480,80 mg), ácido clavulánico 62,5 mg (equivalente a clavulanato de potasio 76,2 mg).
Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa 15,5 mg, polietilenglicol 3350 2,3 mg, polietilenglicol 8000 2,3 mg, almidón glicolato de sodio 18,0 mg, acido cítrico 78,0 mg, celulosa microcristalina 248,1 mg, dióxido de titanio 15,1 mg, dióxido de silicio coloidal 7,8 mg, estearato de magnesio 23,0 mg, goma xantán 14,0 mg.

Acción terapéutica
Antibiótico de amplio espectro combinado con un inhibidor de las enzimas β-lactamasas (código ATC J01CR02).

Indicaciones terapéuticas
Clavulox® XR debe administrarse de acuerdo a las pautas oficiales locales para antibióticos de prescripción y datos locales de susceptibilidad.
Clavulox® XR está indicado en el tratamiento a corto plazo de infecciones bacterianas en los siguientes estados cuando sean causados por organismos susceptibles a amoxicilina - clavulanato:

- Infecciones del tracto respiratorio, por ej. neumonía adquirida en la comunidad, exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y sinusitis bacteriana aguda, causada típicamente por *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo *S. pneumoniae* resistente a penicilina – PRSP), *Haemophilus influenzae*#, *Moraxella catarrhalis*# y *Streptococcus pyogenes.*

(#algunos miembros de estas especies de bacterias producen β-lactamasas, resultando insensibles a la amoxicilina sola; para más información ver Propiedades farmacológicas, Propiedades farmacodinámicas).

La susceptibilidad a amoxicilina-clavulanato variará según la geografía y a través del tiempo. 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 causadas por organismos susceptibles a la amoxicilina son susceptibles al tratamiento con Clavulox® XR debido a su contenido en amoxicilina. Las infecciones mixtas causadas por organismos susceptibles a la amoxicilina, en combinación con organismos que producen β-lactamasas susceptibles a la amoxicilina-clavulanato pueden en consecuencia ser tratados con Clavulox® XR. Clavulox® XR ha demostrado ser efectivo contra cepas de *S.*

Farm. Romina V. Farru
Directora Técnica
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F

pneumoniae resistente a penicilina [concentración inhibitoria mínima (CIM) de penicilina, mayor o igual a 2 mg/l) (ver *Propiedades farmacológicas, Propiedades farmacodinámicas*].

Clavulox® XR está indicado para la profilaxis de complicaciones infecciosas locales asociadas con la cirugía dental.

Propiedades farmacológicas:

Mecanismo de acción

La amoxicilina es un antibiótico semisintético de amplio espectro con actividad antibactericida contra muchos microorganismos gram-positivos y gram-negativos. Sin embargo, la amoxicilina es susceptible de ser degradada por β-lactamasas, y en consecuencia el espectro de actividad de la amoxicilina por sí sola no incluye organismos que producen dichas enzimas.

El clavulanato es una β-lactama, estructuralmente relacionada con las penicilinas, que posee la capacidad de inactivar un amplio rango de enzimas β-lactamasas comúnmente halladas en los microorganismos resistentes a las penicilinas y cefalosporinas. En especial, posee una buena acción contra las β-lactamasas de importancia clínica mediadas por plásmidos, frecuentemente responsables de transferir la resistencia al fármaco. Generalmente es menos efectivo contra las β-lactamasas tipo 1 mediadas por cromosomas.

La presencia de clavulanato en las formulaciones de amoxicilina- clavulanato protege a la amoxicilina de la degradación producida por las enzimas β-lactamasas y amplía de manera efectiva el espectro antibacteriano de la amoxicilina para incluir muchas bacterias normalmente resistentes a la amoxicilina y a otras penicilinas y cefalosporinas. En consecuencia Clavulox® XR posee las propiedades distintivas de un antibiótico de amplio espectro y de un inhibidor de la β-lactamasa.

Clavulox® XR es un comprimido de liberación prolongada que brinda un perfil farmacocinético extendido de amoxicilina. La formulación de Clavulox® XR amplía el espectro de la amoxicilina-clavulanato para incluir a la mayoría de los *S. pneumoniae* donde la resistencia está mediada por las proteínas de unión a la penicilina (*S. pneumoniae* resistente a penicilina, o PRSP).

Propiedades farmacodinámicas

En la lista que sigue a continuación, los organismos se categorizan de acuerdo a su susceptibilidad *in vitro* a la amoxicilina- clavulanato.

Susceptibilidad *in vitro* de microorganismos a Clavulox® XR Mediante asterisco (*) se indica cuando la eficacia clínica de amoxicilina- clavulanato fue demostrada en ensayos clínicos. Organismos que no producen β-lactamasas están identificados (con †). Si un organismo aislado es susceptible a amoxicilina, puede ser considerado susceptible a amoxicilina- clavulanato.
Especies comúnmente susceptibles
Aerobios Gram-positivos *Bacillius anthracis* *Enterococcus faecalis* *Listeria monocytogenes* *Nocardia asteroides* *Streptococcus pneumoniae**† *Streptococcus pyogenes**†

Farm. Romina V. Farrú
Directora Técnica /MP 19789
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

*Streptococcus agalactiae**†
Streptococcus del grupo viridans†
Streptococcus spp. (otro β-hemolítico) *†
Staphylococcus aureus (meticilin-susceptible)*
Staphylococcus saprophyticus (meticilin-susceptible)
Staphylococcus coagulasa negativo (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 ictterohaemorrhagiae
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.
Prevotella spp.
Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser 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

Farm. Romina V. Fartú
Directora Técnica MP 19789
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

APROBADA

Corynebacterium spp. *Enterococcus faecium*
Organismos intrínsecamente resistentes
Aerobios Gram-negativos *Acinetobacter spp.* *Citrobacter freundii* *Enterobacter spp.* *Hafnia alvei* *Legionella pneumophila* *Morganella morganii* *Providencia spp.* *Pseudomonas spp.* *Serratia spp.* *Stenotrophomas maltophilia* *Yersinia enterolitica*
Otros *Chlamydia pneumoniae* *Chlamydia psittaci* *Chlamydia spp.* *Coxiella burnetti* *Mycoplasma spp.*

Otra Información

Resistencia cruzada: La amoxicilina por sí sola muestra resistencia cruzada con otros betalactámicos, combinaciones de betalactámicos/inhibidor de betalactamasa y cefalosporinas.

Mecanismos de resistencia: El clavulanato protege contra la resistencia mediada por ciertas enzimas de β-lactamasa. La formulación de liberación prolongada de Clavulox® XR mejora la eficacia contra los organismos con resistencia mediada por proteínas modificadas de unión a la penicilina (PBPs, por sus siglas en inglés).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los dos componentes de Clavulox® XR (amoxicilina y clavulanato) se disocian completamente en solución acuosa a pH fisiológico. Ambos componentes se absorben bien y rápidamente tras la administración por vía oral. La absorción de Clavulox® XR es óptima cuando el medicamento se toma al principio de las comidas.

A continuación se presentan los resultados farmacocinéticos de amoxicilina y clavulanato después de la administración de Clavulox® XR dos por 1000 mg/62,5 mg en adultos sanos al principio de las comidas:

Parámetros farmacocinéticos medios						
Medicamento administrado	**Dosis (mg)**	**T>CMI^ h (%)**	**Cmax (mg/l)**	**Tmax (h)**	**AUC (ug.h/ml)**	**T1/2 (h)**

Farm. Romina V. Farru
Directora Técnica/MP 19789
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

A.N.M.A.T. FOLIO 72 MESA DE ENTRADAS

Amoxicilina						
Clavulox® XR 1000/62,5 mg por 2	2000	5,9 (49,4)	17,0	1,50	71,6	1,27
Clavulanato						
Clavulox® XR 1000/62,5 mg por 2	125	ND	2,05	1,03	5,29	1,03
ND – No determinado						
T >CMI – Tiempo mayor a concentración inhibitoria mínima						
^ para una CMI de 4 mg/l						

La formulación de liberación prolongada de amoxicilina-clavulanato tiene un perfil farmacocinético/farmacodinámico único. El T > CIM obtenido con Clavulox® XR no puede conseguirse administrando la misma dosis con comprimidos de liberación inmediata.

Distribución

Después de la administración intravenosa de amoxicilina-clavulanato se pueden detectar concentraciones terapéuticas tanto de amoxicilina como de clavulanato en los tejidos y fluidos intersticiales. Se han encontrado concentraciones terapéuticas de ambas drogas en vesícula biliar, tejido abdominal, piel, grasa y tejidos musculares; los fluidos en los cuales se encontraron niveles terapéuticos son los fluidos sinoviales y peritoneales, bilis y pus.

Ni la amoxicilina ni el clavulanato se unen mayormente a las proteínas, los estudios muestran que alrededor de un 25% del clavulanato y un 18% de la amoxicilina del contenido total plasmático se unen a proteínas.

Los estudios en animales no muestran evidencia de acumulación tisular para ninguno de los componentes.

La amoxicilina, como la mayoría de las penicilinas, se detecta en la leche materna. También se detectan trazas de clavulanato en la leche materna. Con excepción del riesgo de sensibilización asociado con la excreción, no se conocen efectos nocivos para el lactante.

Estudios de reproducción en animales muestran que tanto la amoxicilina como el clavulanato cruzan la barrera placentaria. Sin embargo, no hay evidencia de deterioro de la fertilidad o daño del feto.

Metabolismo

La amoxicilina se excreta parcialmente en la orina en la forma inactiva ácido peniciloico en cantidades equivalentes a un 10 - 25% de la dosis inicial. En el hombre, el clavulanato se metaboliza ampliamente en ácido 2,5-dihidro-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxilico y 1-amino-4-hidroxi-butano-2-ona, y se elimina por la orina y heces, y en forma de dióxido de carbono en el aire expirado.

Eliminación

Como con otras penicilinas, la vía principal de eliminación de amoxicilina es la vía renal, mientras que el clavulanato se elimina por mecanismos tanto renales como no renales.

Estudios previos han demostrado que, en promedio, hasta aproximadamente el 60 a 70% de la amoxicilina y hasta aproximadamente un 40 a 65% del clavulanato se excretan inalterados en la orina.

Farm. Romina V. Farru
Directora Técnica MP 19789
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

El uso concomitante de probenecid retrasa la excreción de amoxicilina pero no retrasa la excreción del clavulanato (ver *Interacciones*).

Posología y modo de administración

Administrar Clavulox® XR al inicio de las comidas para optimizar su absorción.
El tratamiento no debe extenderse durante más de 14 días sin una revisión.
Los comprimidos de Clavulox® XR poseen una línea demarcada que permite partir el comprimido en 2 mitades para facilitar su deglución. No está pensado para reducir la dosis de la medicación: ambas mitades deben ser tomadas al mismo tiempo. La dosis recomendada de Clavulox® XR es de 2 comprimidos dos veces al día.

Poblaciones

Adultos (de 16 años o mayores)

Infecciones del tracto respiratorio: 2 comprimidos dos veces al día durante 7 a 10 días, incluyendo:

Neumonía adquirida de la comunidad	2 comprimidos dos veces por día durante 7 a 10 días
Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica	2 comprimidos dos veces por día durante 7 días
Sinusitis bacteriana aguda	2 comprimidos dos veces por día durante 10 días

Profilaxis de complicaciones infecciosas locales asociadas con cirugía dental: 2 comprimidos dos veces por día durante 5 días, comenzando dentro de las 3 horas posteriores a la cirugía.

Niños

Clavulox® XR está indicado únicamente para su uso en adultos mayores de 16 años.

Ancianos

No se necesita un ajuste.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con depuración de creatinina mayor o igual a 30 ml/min.
No se recomienda Clavulox® XR en pacientes con depuración de creatinina por debajo de 30 ml/min.

Hemodiálisis

No se recomienda Clavulox® XR en pacientes que reciben hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Dosificar con precaución, monitorear la función hepática a intervalos regulares.
No existen datos suficientes para recomendar una dosis.

Contraindicaciones

Clavulox® XR está contraindicado:

- En pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los betalactámicos, por ejemplo penicilinas y cefalosporinas.
- En pacientes con antecedentes previos de disfunción hepática / ictericia asociada a amoxicilina clavulanato.

Advertencias y precauciones

Antes de iniciar el tratamiento con Clavulox® XR, debe realizarse una minuciosa consulta sobre reacciones previas de hipersensibilidad a la penicilina o cefalosporina.

Farm. Rosana V. Farru
Directora Técnica MP 19789
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

Se han informado reacciones serias y ocasionalmente fatales de hipersensibilidad (anafilactoides) en pacientes en tratamiento con penicilina. Dichas reacciones son más probables en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina. Si se produce una reacción alérgica, se debe discontinuar el tratamiento con Clavulox® XR y se debe administrar un tratamiento alternativo adecuado. Las reacciones anafilactoides severas requieren tratamiento de emergencia inmediato con adrenalina. También puede ser necesario oxígeno, esteroides intravenosos (i.v.) y manejo de las vías aéreas (incluyendo intubación).
Debe evitarse el uso de Clavulox® XR en caso de sospecha de mononucleosis infecciosa debido a que la erupción morbiliforme se ha asociado a esta afección tras el uso de amoxicilina.
El uso prolongado puede producir ocasionalmente el crecimiento exacerbado de organismos no susceptibles.
Se han informado casos de colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos y su severidad puede variar de leves a peligrosos para la vida. Como consecuencia, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después del uso de antibióticos. En caso de prolongarse o producirse una diarrea importante o si el paciente experimenta calambres abdominales debe discontinuarse el tratamiento inmediatamente y debe controlarse al paciente.
Raramente se ha informado una prolongación anormal del tiempo de protrombina (INR elevado) en pacientes tratados con amoxicilina/clavulanato y anticoagulantes orales. Debe realizarse un monitoreo adecuado al prescribir anticoagulantes de manera concomitante. Puede ser necesario realizar ajustes de la dosis oral de anticoagulantes para mantener el nivel de anticoagulación deseado.
No se requieren ajustes en la dosis de Clavulox® XR en pacientes con depuración de creatinina mayor o igual a 30 ml/min. No se recomienda Clavulox® XR en pacientes con depuración de creatinina por debajo de 30 ml/min.
En muy raras ocasiones, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida predominantemente con la terapia parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina se aconseja mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas a fin de reducir la posibilidad de aparición de cristaluria a causa de la amoxicilina (ver Sobredosificación).
Se debe administrar Clavulox® XR con precaución en pacientes con evidencia de disfunción hepática.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
No se recomienda el uso concomitante de probenecid. Probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. El uso concomitante de probenecid puede producir aumento y prolongación de los niveles plasmáticos de amoxicilina aunque no de los niveles de clavulanato.
El uso concomitante de allopurinol durante el tratamiento con amoxicilina puede aumentar las posibilidades de reacciones alérgicas en la piel. No existen datos del uso concomitante de amoxicilina-clavulanato y alopurinol.
Al igual que con otros antibióticos, amoxicilina-clavulanato puede afectar la flora intestinal, produciendo una baja en la reabsorción de estrógenos lo que reduce la eficacia de los anticonceptivos orales.
En la literatura existen casos raros de incrementos en el índice internacional normalizado, en pacientes tratados con acenocumarol o warfarina y que recibieron amoxicilina. En caso de ser necesaria la coadministración, se debe monitorear cuidadosamente el tiempo de protrombina o el índice internacional normalizado al agregar o suspender la administración de amoxicilina.
Luego de iniciar el tratamiento oral de amoxicilina más ácido clavulánico, en pacientes que recibían mofetil micofenolato, se ha registrado una reducción de aproximadamente 50% en la concentración

Farm. Romina V. Farrú
Directora Técnica MP 19789
Apoderada
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

previa a la dosis del metabolito activo ácido micofenólico. El cambio en el nivel previo a la dosis puede no representar exactamente los cambios en la exposición general al ácido micofenólico.

Embarazo
Los estudios de reproducción en animales (ratones y ratas con dosis hasta 10 veces superiores a la dosis para humanos) que recibieron amoxicilina-clavulanato oral y parenteral no han demostrado efectos teratogénicos. En un estudio en mujeres con rotura de la membrana fetal prematura antes de término (pPROM), se reportó que el tratamiento profiláctico con amoxicilina-clavulanato podría estar asociado con un aumento en el riesgo de enterocolitis necrosante en neonatos. Al igual que con todos los medicamentos, su utilización debería evitarse durante el embarazo, a menos que sea considerado esencial por el médico.

Lactancia
Amoxicilina-clavulanato puede administrarse durante la lactancia. Con excepción de riesgo de sensibilización asociado con la excreción de trazos en la leche materna, no se conocen efectos nocivos para el lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No se han registrado efectos adversos en la capacidad para conducir u operar maquinarias.

Reacciones adversas
Para establecer la frecuencia de eventos adversos de muy frecuentes a raros se utilizaron datos obtenidos en importantes estudios clínicos. Las frecuencias asignadas a todos los demás eventos adversos (por ejemplo aquellos que se producían <1/10.000) fueron determinados principalmente utilizando datos posteriores a la comercialización y se refieren más bien a tasas de reporte que a frecuencias reales
Se ha utilizado la siguiente convención para clasificar la frecuencia:
Muy frecuentes >1/10
Frecuentes >1/100 y <1/10
Poco frecuentes 1>1.000 y 1<100
Raros >1/10.000 y <1/1.000
Muy raros < 1/10.000

Infecciones e infestaciones
Frecuentes: moniliasis genital, candidiasis mucocutánea.

Trastornos del sistema linfático y en sangre
Raros: leucopenia reversible (incluyendo neutropenia y trombocitopenia)
Muy raros: agranulocitosis reversible y anemia hemolítica. Prolongación del tiempo de sangrado y tiempo de protrombina.

Trastornos del sistema inmunitario
Muy raros: edema angioneurótico, anafilaxia, síndrome similar a la enfermedad del suero, vasculitis alérgica.

Trastornos del sistema nervioso
Poco frecuentes: mareos, cefalea.

Farm. Rosana V. Farru
Directora Técnica MP 19789
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

Muy raros: hiperactividad reversible y convulsiones

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: diarrea.
Frecuentes: náuseas, dolor abdominal.
Poco frecuentes: vómitos, indigestión.
Muy raros: Colitis asociada con la administración de antibióticos (incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica – ver Advertencias y Precauciones), lengua pilosa negra.

Trastornos hepatobiliares
Poco frecuentes: Se ha notado un aumento moderado en los niveles de AST y/o ALT en pacientes tratados con antibióticos pertenecientes a la clase de los betalactámicos, pero se desconoce la importancia de estos hallazgos.
Muy raros: hepatitis e ictericia colestásica. Estos eventoshan sido observados con otras penicilinas y cefalosporinas.
Los eventos hepáticos han sido registrados predominantemente en pacientes varones y ancianos y pueden asociarse con un tratamiento prolongado.
Los signos y síntomas generalmente se producen durante o poco después del tratamiento pero en algunos casos no se hacen visibles hasta varias semanas después de haber finalizado el tratamiento. Usualmente estos son reversibles. Los eventos hepáticos pueden ser severos y en circunstancias extremadamente raras se han registrado muertes. Las mismas se han producido en pacientes con enfermedad subyacente grave o que reciblan medicación concomitante con conocidos eventospotenciales en el hígado.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
Poco frecuentes: rash cutáneo, prurito, urticaria.
Raros: eritema multiforme.
Muy raros: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa vesicular, pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG).
Si se presenta cualquier reacción de dermatitis alérgica, debe suspenderse el tratamiento

Trastornos renales y urinarios
Muy raros: nefritis intersticial, cristaluria (ver Sobredosificación).

Sobredosificación
Puede haber indicios de síntomas gastrointestinales (GI) y trastornos en el balance hidroelectrolítico.
Se ha observado cristaluria asociada con la administración de amoxicilina que en algunos casos ha provocado insuficiencia renal (ver Advertencias y Precauciones).
Tratamiento
Los síntomas gastrointestinales pueden tratarse sintomáticamente, prestando atención al equilibrio hidroelectrolítico.
Amoxicilina-clavulanato puede removerse de la circulación mediante hemodiálisis.
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.

Farm. Romina V. Farrú
Directora Técnica MP 19789
APODERADA
PHOENIX S.A.I.C.F.

A.N.M.A.T. FOLIO 77 MESA DE ENTRADAS

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Presentación
Envases conteniendo 4, 16, 20, 24, 28, 40, 52, 56, 100, 500 comprimidos de liberación prolongada, los dos últimos correspondientes a uso hospitalario.

Conservación
Conservar a una temperatura inferior a los 25°C.
Mantener en el envase original para protegerlo de la humedad.

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° 43.581
Elaborado por: Glaxo Wellcome Production, Francia.
Importado por: Laboratorios PHOENIX S.A.I.C. y F.
Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 – B1613AUE – Los Polvorines – Pcia. de Buenos Aires
Directora Técnica: Romina Farrú – Farmacéutica.

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".

GDS14

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

Farm. Romina V. Farrú
Directora Técnica/MP 10769
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

PHOENIX

2631

FOLIO 59 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO

CLAVULOX® XR
AMOXICILINA
ACIDO CLAVULANICO
Comprimidos de liberación prolongada

Industria Francesa
Venta bajo receta archivada

Composición
Cada comprimido de liberación prolongada contiene:
Amoxicilina base 1000 mg (equivalente a amoxicilina trihidrato 654,1 mg y amoxicilina sódica 480,80 mg), ácido clavulánico 62,5 mg (equivalente a clavulanato de potasio 76,2 mg).
Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa 15,5 mg, polietilenglicol 3350 2,3 mg, polietilenglicol 8000 2,3 mg, almidón glicolato de sodio 18,0 mg, acido cítrico 78,0 mg, celulosa microcristalina 248,1 mg, dióxido de titanio 15,1 mg, dióxido de silicio coloidal 7,8 mg, estearato de magnesio 23,0 mg, goma xantán 14,0 mg.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Vía de administración: oral.

Conservación: Conservar a una temperatura inferior a los 25ºC. Mantener en el envase original para protegerlo de la humedad.

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.

LOTE

VENCIMIENTO

Presentaciones: Clavulox® XR se presenta en envases que contienen 4 comprimidos de liberación prolongada.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 43.581
Elaborado por: Glaxo Wellcome Production, Francia.
Importado por: Laboratorios PHOENIX S.A.I.C. y F.
Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809, B1613AUE, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.
Directora Técnica: Romina Farrú – Farmacéutica.
e-mail: info@phoenix.com.ar

Farm. Romina V. Farrú
Directora Técnica IMP 19789
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

2631

I.N.M.A.T
FOLIO
58
MESA DE ENTRADAS

Nota: el texto de este rótulo se repite para los envases que contienen 16, 20, 24, 28, 40, 52 y 56, comprimidos de liberación prolongada.

Farm. Romina V. Farrú
Directora Técnica/MP 19789
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

PHOENIX

2631

A.N.M.A.T. FOLIO 62 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO

CLAVULOX® XR
AMOXICILINA
ACIDO CLAVULANICO
Comprimidos de liberación prolongada

Industria Francesa
Venta bajo receta archivada

Composición
Cada comprimido de liberación prolongada contiene:
Amoxicilina base 1000 mg (equivalente a amoxicilina trihidrato 654,1 mg y amoxicilina sódica 480,80 mg), ácido clavulánico 62,5 mg (equivalente a clavulanato de potasio 76,2 mg).
Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa 15,5 mg, polietilenglicol 3350 2,3 mg, polietilenglicol 8000 2,3 mg, almidón glicolato de sodio 18,0 mg, acido cítrico 78,0 mg, celulosa microcristalina 248,1 mg, dióxido de titanio 15,1 mg, dióxido de silicio coloidal 7,8 mg, estearato de magnesio 23,0 mg, goma xantán 14,0 mg.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Vía de administración: oral.

Conservación: Conservar a una temperatura inferior a los 25°C. Mantener en el envase original para protegerlo de la humedad.

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.

LOTE

VENCIMIENTO

Presentaciones: Clavulox® XR se presenta en envases que contienen 100 comprimidos de liberación prolongada.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 43.581
Elaborado por: Glaxo Wellcome Production, Francia.
Importado por: Laboratorios PHOENIX S.A.I.C. y F.
Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809, B1613AUE, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.
Directora Técnica: Romina Farrú – Farmacéutica.
e-mail: info@phoenix.com.ar

Farm. Romina V. Farrú
Directora Técnica MP 19789
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

USO HOSPITALARIO

PHOENIX

2631

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS

Nota: el texto de este rótulo se repite para los envases que contienen 500 comprimidos de liberación prolongada.

USO HOSPITALARIO

Farm. Romina V. Ferru
Directora Técnica MP 19789
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.