



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

DISPOSICIÓN N°

6899

BUENOS AIRES, 26 SEP 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009968-14-2 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 e información para el paciente para el producto CLAVULOX XR / AMOXICILINA - ÁCIDO CLAVULÁNICO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, AMOXICILINA 1000 mg - ÁCIDO CLAVULÁNICO 62,5 mg, autorizado por el Certificado N° 43.581.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que a fojas 182 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.



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

DISPOSICIÓN N°

6899

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 118 a 150, e información para el paciente de fojas 152 a 169, desglosando de fojas 118 a 128 y 152 a 157, para la Especialidad Medicinal denominada producto CLAVULOX XR / AMOXICILINA - ÁCIDO CLAVULÁNICO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, AMOXICILINA 1000 mg - ÁCIDO CLAVULÁNICO 62,5 mg, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.581 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el

G 1



2014 - Año de Honra al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

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

DISPOSICIÓN Nº **6899**

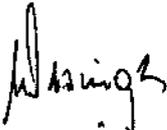
paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-009968-14-2

DISPOSICIÓN Nº

nc

6899


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

GA



689 y
PHOENIX

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, 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.

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 que se han comprobado o se sospecha fuertemente que son causadas 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 o que se sospecha esté causada por *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo *S. pneumoniae* resistente a penicilina - PRSP), *Haemophilus influenzae*^{*}, *Moraxella catarrhalis*^{*}, *Streptococcus pyogenes*, *K. pneumoniae* y *S. aureus metilicilino sensible*.

(*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

Farm. ROLIB Y FARM
Directora Técnica
APODECA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Página 1 de 11

G



6899

PHOENIX

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. 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

Bacillus anthracis

Enterococcus faecalis

Farm. Roberto V. Ferrú
Directora General MAP 19786
APODERADA
Phoenix S.A.I.C. S.
La Página 2 de 11

4



689

<p><i>Listeria monocytogenes</i> <i>Nocardia asteroides</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>*† <i>Streptococcus pyogenes</i>*† <i>Streptococcus agalactiae</i>*† <i>Streptococcus</i> del grupo viridans† <i>Streptococcus spp.</i> (otro β-hemolítico) *† <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin-susceptible)* <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (meticilin-susceptible) <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo (meticilin-susceptible)</p>
<p><u>Aerobios Gram-negativos</u> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Haemophilus influenzae</i>* <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>* <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Vibrio cholerae</i></p>
<p><u>Otros</u> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Leptospira icterohaemorrhagiae</i> <i>Treponema pallidum</i></p>
<p><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></p>
<p><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></p>
<p>Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema</p>
<p><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></p>

Farm. Rosina V. Ferró
 Directora
 A. ODEBADA
 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

Cy



0899

PHOENIX

<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 intrínsecamente 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> <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 burnetii</i> <i>Mycoplasma spp.</i>

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:


 Farm. Técnica V. Farrú
 Directora Técnica/MP 19789
 APODERADA
 La Habana, 19 de 11
 Phoenix S.A.I.C.F.

CH



689

PHOENIX

Parámetros farmacocinéticos medios						
Medicamento administrado	Dosis (mg)	T>CMI [^] h (%)	C _{max} (mg/l)	T _{max} (h)	AUC (ug.h/ml)	T _{1/2} (h)
<i>Amoxicilina</i>						
Clavulox [®] XR 1000/62,5 mg por 2	2000	5,9 (49,4)	17,0	1,50	71,6	1,27
<i>Clavulanato</i>						
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.

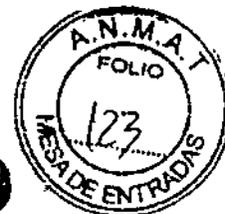
Estudios de reproducción en animales muestran que tanto la amoxicilina como el clavulanato cruzan la barrera placentaria. Sin embargo, no hay evidencia de deterioro de la fertilidad o daño del feto.

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-hidroxi-etil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxílico 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.

Farm. Roberto V. Farru
Directora Técnica/MP 10769
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
La Página 5 de 11

4



6899

PHOENIX

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.

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 y reducir la posible intolerancia gastrointestinal.

No se recomienda administrar Clavulox® XR con una comida rica en grasas, ya que disminuye la absorción de ácido clavulánico.

El tratamiento no debe extenderse durante más de 14 días sin una revisión.

Los comprimidos recubiertos de Clavulox® 500 mg o 1 g no se deben administrar para proporcionar las mismas dosis que Clavulox® XR comprimidos de liberación prolongada. Esto se debe a que Clavulox® XR contiene 62,5 mg de ácido clavulánico, mientras que Clavulox® 500 mg o 1 g contienen 125 mg de ácido clavulánico. Además, el comprimido de liberación prolongada proporciona un curso de tiempo prolongado de concentraciones en plasma de amoxicilina en comparación con los comprimidos de liberación inmediata. Por lo tanto, dos comprimidos de Clavulox® 500 mg no son equivalentes a un comprimido de liberación prolongada de Clavulox® XR. 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.

Farm. *[Signature]* V. Farru
Directora Técnica AMP 19789
APODERADA
Phoenix S.A.I.C.F.
La Página 6 de 11

4

6899



PHOENIX

Clavulox® XR está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina por debajo de 30 ml/min.

Hemodiálisis

Clavulox® XR está contraindicado 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.
- En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min) y pacientes que reciben hemodiálisis.

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.

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).

Un alto porcentaje de pacientes con mononucleosis que reciben amoxicilina desarrollan erupción morbiliforme. Por lo tanto, Clavulox® XR no debe administrarse en caso de sospecha de mononucleosis infecciosa debido a que la erupción morbiliforme se ha asociado a esta afección.

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 se debe discontinuar el tratamiento inmediatamente y controlar al paciente.

Raramente se ha informado una prolongación anormal del tiempo de protrombina (RIN 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.

Ch

6899



PHOENIX

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.

La prescripción de Clavulox® XR en la ausencia de una comprobada o fuerte sospecha de infección bacteriana es poco probable que proporcione beneficios para el paciente e incrementa el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a los fármacos.

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 allopurinol.

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 la relación internacional normatizada (RIN), 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 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 trazas en la leche materna, no se conocen efectos nocivos para el lactante.

Se ha demostrado que la amoxicilina se excreta en la leche materna; por lo tanto, se debe tener precaución cuando Amoxicilina-clavulanato es administrado a mujeres que estén amamantando.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han registrado efectos adversos en la capacidad para conducir u operar maquinarias.

4

6899
PHOENIX



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. Eosinofilia, trombocitopenia púrpura, leucopenia.

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros: edema angioneurótico, anafilaxia, síndrome similar a la enfermedad del suero (urticaria o rash cutáneo acompañado de artritis, artralgia, mialgia y frecuentemente fiebre), vasculitis alérgica.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: mareos, cefalea.

Muy raros: hiperactividad reversible, convulsiones, agitación, ansiedad, cambios en el comportamiento, confusión, insomnio.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: diarrea.

Frecuentes: náuseas, dolor abdominal, deposiciones blandas.

Poco frecuentes: vómitos, indigestión.

Muy raros: Colitis asociada con la administración de antibióticos (incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica – ver Advertencias y Precauciones), enterocolitis, lengua pilosa negra, gastritis, estomatitis, glositis.

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: disfunción hepática, hepatitis e ictericia colestásica. Estos eventos han sido observados con otras penicilinas y cefalosporinas. Aumento en los niveles de bilirrubina sérica y/o fosfatasa



6899

PHOENIX

alcalina, con mayor frecuencia en las personas de edad, en los varones, o en pacientes en tratamiento prolongado.

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 recibían medicación concomitante con conocidos eventos potenciales 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 exantemática aguda generalizada (PEAG).

Si se presenta cualquier reacción de dermatitis alérgica, debe suspenderse el tratamiento.

Trastornos renales y urinarios

Muy raros: nefritis intersticial, hematuria, cristaluria (ver *Sobredosificación*).

Diversos

Muy raros: se ha informado la decoloración de dientes (tinción marrón, amarillo o gris). La mayoría de los informes se reportaron en pacientes pediátricos. La decoloración se reduce o se elimina con el cepillado o limpieza dental en la mayoría de los casos.

Sobredosificación

Puede haber indicios de síntomas gastrointestinales (GI) y trastornos en el balance hidroelectrolítico, incluyendo dolor abdominal y de estómago, vómitos y diarrea. También se han observado en un pequeño número de pacientes: rash, hiperactividad o somnolencia.

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.

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.


Romina V. Ferrú
Directora Técnica JMP 10789
APODERADA
LAB. de T. y T. Phoenix S.A.I.C.F.



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-USPI Abr2014

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

Farm. Romina V. Farru
Directora Técnica MP 18769
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

4

6899



PHOENIX

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CLAVULOX® XR
AMOXICILINA
ACIDO CLAVULANICO
Comprimidos de liberación prolongada

Industria Francesa
Venta bajo receta archivada

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.

Composición de Clavulox® XR

Los principios activos son amoxicilina y ácido clavulánico.

Cada comprimido contiene amoxicilina trihidrato y amoxicilina sódica equivalentes a 1000 mg de amoxicilina y clavulanato potásico equivalente a 62,5 mg de ácido clavulánico.

Los demás componentes (excipientes) son: celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, goma xantán, ácido cítrico, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 3350, polietilenglicol 8000 y dióxido de titanio.

Ver también información importante sobre uno de los componentes de Clavulox® XR en la sección "Qué necesita saber antes de empezar a tomar Clavulox® XR".

Qué es Clavulox® XR y para qué se utiliza

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

Clavulox® XR se utiliza en adultos y niños mayores de 16 años para tratar las infecciones de los pulmones.

Qué necesita saber antes de empezar a tomar Clavulox® XR

No tome Clavulox® XR:

- si es alérgico a amoxicilina, ácido clavulánico, a las penicilinas o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver *Composición de Clavulox® XR*)
- si alguna vez ha tenido una reacción alérgica grave (de hipersensibilidad) a cualquier otro antibiótico. Esto podría incluir erupción cutánea o hinchazón de cara o cuello
- si alguna vez ha tenido problemas de hígado o ictericia (coloración amarillenta de la piel) al tomar un antibiótico.

No tome Clavulox® XR si se incluye en alguno de los puntos anteriores. Antes de iniciar el tratamiento con Clavulox® XR, si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico.

4



68
PHOENIX

Tenga especial cuidado con Clavulox® XR

Informe a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento si:

- tiene mononucleosis infecciosa
- está recibiendo tratamiento por problemas de hígado o riñón
- no orina regularmente.

Si no está seguro de si alguno de los anteriores síntomas lo afectan, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Clavulox® XR.

En algunos casos, su médico puede investigar el tipo de bacteria que está causando su infección. Dependiendo de los resultados, puede que le receten una presentación diferente de Clavulox® XR u otro medicamento.

Síntomas a los que debe estar atento

Clavulox® XR puede empeorar determinadas condiciones existentes, o causar efectos adversos graves. Éstos incluyen reacciones alérgicas, e inflamación del intestino grueso. Debe estar atento a determinados síntomas mientras tome Clavulox® XR para reducir el riesgo de cualquier problema. (Ver *Síntomas a los que debe estar atento*).

Análisis de sangre y orina

Si se le están realizando análisis sanguíneos (como estudios del estado de los glóbulos rojos o estudios de función hepática) o análisis de orina (para controlar los niveles de glucosa), informe a su médico o enfermera de que está tomando Clavulox® XR. Esto es porque Clavulox® XR puede alterar los resultados de estos tipos de análisis.

Otros medicamentos y Clavulox® XR

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta y medicamentos a base de plantas.

Si está tomando allopurinol (usado para la gota) con Clavulox® XR, puede ser más probable que sufra una reacción alérgica en la piel.

Si está tomando probenecid (usado para la gota) su médico puede que le ajuste la dosis de Clavulox® XR.

Si se toman anticoagulantes (como la warfarina) con Clavulox® XR se necesitarán más análisis de sangre.

Clavulox® XR puede afectar la acción de metotrexato (medicamento empleado para tratar el cáncer o enfermedades reumáticas).

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Clavulox® XR puede tener efectos adversos y los síntomas pueden hacer que no deba conducir. No conduzca o maneje maquinaria a no ser que se encuentre bien.

Clavulox® XR contiene sodio:

Clavulox® XR contiene aproximadamente 2,5 mmol o 58,6 mg de sodio por dosis (dos comprimidos). Esto debe tenerse en cuenta si hace una dieta pobre en sodio.

6899



PHOENIX

Cómo tomar Clavulox® XR

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Adultos y niños de más de 16 años

La dosis recomendada es 2 comprimidos administrados dos veces al día, durante de 7 a 10 días.

Niños menores de 16 años

Clavulox® XR no está recomendado.

Pacientes con problemas de riñón e hígado

- Si tiene problemas de riñón puede que le cambien la dosis. Puede que su médico elija una presentación diferente u otro medicamento.
- Si tiene problemas de hígado puede que le realicen análisis de sangre con más frecuencia para comprobar cómo funciona su hígado.

Cómo tomar Clavulox® XR

- Los comprimidos de Clavulox® XR tienen una ranura para ayudar a partir el comprimido en dos mitades. Esto permite que pueda tragarlo con más facilidad. Ambas mitades del comprimido debe tomarlas al mismo tiempo.
- Trague los comprimidos con un vaso de agua al comienzo de las comidas o un rato antes.
- Distancie las dosis durante el día, como mínimo 4 horas. No tome 2 dosis en 1 hora.
- No tome Clavulox® XR durante más de 10 días. Si sigue encontrándose mal debe volver a ver al médico.

Si olvidó tomar Clavulox® XR

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. No debe tomar la siguiente dosis demasiado pronto, espere al menos 4 horas antes de tomar la siguiente dosis.

Si deja de tomar Clavulox® XR

Continúe tomando Clavulox® XR hasta que termine el tratamiento, aunque se encuentre mejor. Necesita tomar el tratamiento completo para curar la infección. Si no lo hace, las bacterias que sobrevivan pueden hacer que vuelva a tener la infección.

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

Si toma más Clavulox® XR del que debiera

Si toma demasiado Clavulox® XR, pueden aparecer síntomas como malestar de estómago (náuseas, vómitos o diarrea) o convulsiones. Consulte a su médico lo antes posible. Lleve el envase consigo para enseñárselo al médico.

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos adversos descritos abajo pueden ocurrirle al tomar este medicamento.

Síntomas a los que tiene que estar atento:

Reacciones alérgicas:

- erupción cutánea

685



PHOENIX



- inflamación de los vasos sanguíneos (*vasculitis*) que puede aparecer como puntos rojos o morados en la piel, pero que puede afectar a otras partes del cuerpo
- fiebre, dolor de articulaciones, glándulas hinchadas en el cuello, axilas o ingles
- hinchazón, a veces de la cara o boca (*angioedema*), que causa dificultad para respirar
- colapso.

Contacte a su médico inmediatamente si sufre cualquiera de estos síntomas. Deje de tomar Clavulox® XR.

Inflamación del intestino grueso:

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

Contacte con su médico lo antes posible para que le aconseje si tiene estos síntomas:

Efectos adversos muy frecuentes: Pueden afectar a más de 1 por cada 10 pacientes

- diarrea (en adultos).

Efectos adversos frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- aftas (*candida* – infección por hongos en la vagina, boca o mucosas)
- náuseas, especialmente cuando se toman dosis elevadas
→ si le ocurre esto tome Clavulox® XR antes de las comidas.
- vómitos
- diarrea (en niños).

Efectos adversos poco frecuentes: Pueden afectar a 1 de cada 100 pacientes

- erupción cutánea, picor
- erupción pruriginosa aumentada (*habón urticarial*)
- indigestión
- mareos
- dolor de cabeza.

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

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

Efectos adversos raros: Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes:

- erupción de la piel, que puede formar urticaria que parecen pequeñas dianas (punto central oscuro rodeado por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde – *eritema multiforme*)

→ si tiene cualquiera de estos síntomas contacte con un médico urgentemente.

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

- bajo recuento de las células implicadas en la coagulación de la sangre
- bajo recuento de glóbulos blancos

Otros efectos adversos

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

- Reacciones alérgicas (ver arriba)
- Inflamación del intestino grueso (ver arriba)
- Reacciones cutáneas graves:
 - Erupción generalizada con urticaria y descamación de la piel, particularmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de *Stevens-Johnson*), y en su forma más grave,

4

6899
PHOENIX



causando una descamación generalizada de la piel (más del 30% de la superficie corporal – *necrosis epidérmica tóxica*)

- Erupción generalizada con pequeñas ampollas con pus (*dermatitis exfoliativa bullosa*)
- Erupción roja, con bultos debajo de la piel y urticaria (*pustulosis exantemática*).

Contacte con un médico inmediatamente si tiene cualquiera de estos síntomas.

- inflamación del hígado (*hepatitis*)
- ictericia, causada por el aumento de bilirrubina en la sangre (una sustancia producida por el hígado) que puede hacer que la piel y el blanco de los ojos se tornen amarillentos
- inflamación de los conductos de los riñones
- retardo en la coagulación de la sangre
- hiperactividad
- convulsiones (en pacientes que toman dosis elevadas de Clavulox® XR o que tienen problemas renales)
- lengua negra que parece pilosa
- dientes manchados (en niños), que normalmente desaparece con el cepillado.

Efectos adversos que pueden aparecer en sus análisis de sangre o de orina:

- reducción importante en el número de glóbulos blancos
- bajo recuento de glóbulos rojos (*anemia hemolítica*)
- cristales en la orina.

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

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".



"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

GDS14-USPI Abr2014

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

Ch