

Bioxilina Plus Dúo® 1 g

Amoxicilina 875 mg + Ácido Clavulánico 125 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Código ATC: J01 CR

Industria Argentina

Fórmula:

Comprimido:

Cada comprimido recubierto contiene:

Amoxicilina (como Amoxicilina trihidrato) compactada 875 mg
Ácido Clavulánico (como Clavanato de potasio / Celulosa microcristalina 1:1) 125 mg
Celulosa microcristalina pH 200 (como excipiente de ajuste)..... 45,9 mg
Croscarmelosa 23 mg
Estearato de magnesio 14,5 mg
Methocel E-15 22,5 mg
Talco 15 mg
Carbowax 6000 7,5 mg
Dióxido de titanio 15 mg
Isopropanol 300 mg
Cloruro de metileno..... 900 mg

Acción Terapéutica:

Antibiótico.

Propiedades (Descripción):

Bioxilina Plus Dúo es una formulación de Amoxicilina y Clavulanato de potasio. Es un progresivo e irreversible inhibidor de las enzimas β-lactamas.

La presencia de Clavulanato de potasio protege a la Amoxicilina de la destrucción y posterior pérdida de actividad bactericida por parte de las enzimas β-lactamasas producidas por varias bacterias gram positivas y gram negativas. El espectro de la Amoxicilina es, de este modo, ampliado hasta incluir organismos normalmente resistentes debido a su habilidad de producir β-lactamasas.

Bioxilina Plus Dúo no sólo eliminará microbios patógenos primarios, sino que no será inactivado por organismos patógenos productores de β-lactamasas en el sitio de la infección.

Espectro Antimicrobiano:

Bioxilina Plus Dúo es bactericida contra un amplio rango de bacterias gram positivas y gram negativas que incluyen muchos organismos resistentes a la penicilina, clínicamente importantes productores de enzimas β-lactamasas tanto en el ámbito hospitalario como en la práctica diaria.

• **Gram positivos:**

Aerobios:

| | |
|------------------------------|--------------------------|
| * Staphylococcus Aureus | Streptococcus Pneumoniae |
| * Staphylococcus Epidermidis | Streptococcus Viridans |
| Streptococcus Pyogenes | Streptococcus Faecalis |
| Streptococcus Anthracis | Listeria Monocytogenes |
| | Especies Corybacterium |

Anaerobios:

| | |
|----------------------------|----------------------|
| Especie Clostridium | Especie Peptococcus. |
| Especie Peptostreptococcus | |

• **Gram negativos:**

Aerobios:

| | |
|---------------------------|---------------------------|
| * Escherichia Coli | Especies Brucella |
| * Proteus Mirabilis | Neisseria Meningitidis |
| * Proteus Vulgaris | * Neisseria Gonorrhoeae |
| * Especies Klebsiella | * Branhamella Catarrhalis |
| * Especies Salmonella | * Haemophilus Influenzae |
| Bordetella Pertussis | * Haemophilus Ducreyi |
| * Yersinia Enterocolitica | Pasteurella Multocida |
| Gardenella Vaginalis | Campylobacter Jejuni; |
| | Vibrio Cholerae |

Anaerobios:

* Especies Bacteroides, incluyendo Bacteroides Fragilis.

* Incluyendo cepas productoras de β-lactamasas resistentes a la Ampicilina y Amoxicilina.

Indicaciones:

Bioxilina Plus Duo es un agente antibiótico de actividad contra patógenos bacterianos habituales en la práctica diaria. La acción inhibidora sobre las

β-lactamasas del Clavulanato extiende el espectro de la Amoxicilina abarcando un espectro mayor de microorganismos, incluyendo aquellos resistentes a otros antibióticos β-lactámicos.

Acción Farmacológica:

El componente bactericida de la asociación es la Amoxicilina, que al igual que la Bencilpenicilina actúa frente a microorganismos sensibles durante la etapa de multiplicación activa, por inhibición de la biosíntesis de mucopéptidos de la pared celular. Tiene acción bactericida y su efecto depende de su capacidad para alcanzar y unirse a las proteínas que ligan penicilinas (PBP-1 y PBP-3) localizadas en la membrana citoplasmática bacteriana. Las bacterias que se dividen en forma rápida son las más sensibles a la acción de las penicilinas.

Aunque el Ácido clavulánico no posee actividad antibacteriana útil, excepto contra Neisseria, los estudios bioquímicos en sistemas bacterianos libres de células han demostrado que es un inhibidor irreversible de varias β-lactamasas importantes, que se presentan en los gérmenes resistentes a la penicilina. La propiedad del Ácido clavulánico de evitar la destrucción de las penicilinas por parte de microorganismos resistentes se confirma en estudios con gérmenes completos, que utilizan cepas resistentes, en los que el Clavulánico despliega efectos sinérgicos notables cuando se administra junto con las penicilinas, mientras que posee poco o ningún efecto sobre la actividad de la penicilina en el ataque contra cepas sensibles.

No sólo eliminará patógenos primarios sino también, no será inactivado por microorganismos patógenos productores de β-lactamasas.

Farmacocinética:

Se distribuye en la mayoría de los líquidos corporales y los huesos; la inflamación de las meninges aumenta la cantidad de penicilinas que atraviesan la barrera hematoencefálica. Su absorción oral es de 75% a 90%, la que no es afectada por alimentos, y su unión a las proteínas es baja, menos del 30% se metaboliza en el hígado y 68% de la droga inalterada se excreta por vía renal. Después de la administración oral, la biodisponibilidad es de 80% y no es afectada si se administra después de la alimentación. Los niveles máximos de Amoxicilina en suero con la administración del Ácido clavulánico es de aproximadamente el doble de los alcanzados con una dosis igual de Amoxicilina. Las vidas medias de eliminación son de alrededor de 0.75 y 2 horas para Ácido clavulánico y Amoxicilina, respectivamente, en voluntarios sanos; se excreta un 50% a 75% de cada agente en la orina, en forma inalterada. Las vidas medias de eliminación se incrementan en pacientes de edad avanzada y en aquellos con disfunción renal. El Clavulanato de potasio inhibe en forma irreversible las β-Lactamasas. No posee actividad antibacteriana propia y se utiliza una relación Clavulanato:Amoxicilina de 1:4. Se absorbe muy bien en el tracto gastrointestinal, se une poco a las proteínas (30%) y se excreta en las primeras seis horas 25% a 40% de la dosis en forma inalterada por el riñón (vida media 1 hora).

Test de sensibilidad:

Técnicas de difusión: Con el método de Kirby-Bauer debe utilizarse un disco de difusión de 30 mcg de **Bioxilina Plus Dúo** (20 mcg de Amoxicilina + 10 mcg de Ácido clavulánico). Con este procedimiento, un informe de laboratorio que clasifica al organismo infeccioso como “Sensible” indica que es probable que responda al tratamiento de **Bioxilina Plus Dúo**, y un informe que lo clasifica como “Resistente” indica que es improbable que el organismo infeccioso responda. Un informe que clasifica al organismo infeccioso como de “sensibilidad intermedia” sugiere que el organismo infeccioso sería sensible al tratamiento con **Bioxilina Plus Dúo** si se utiliza la dosis más elevada o si la infección afecta únicamente a los tejidos o fluidos (orina por ejemplo) en los que pueden alcanzarse niveles de antibiótico elevados.

Técnicas de Dilución: Pueden utilizarse los métodos de dilución en caldo de cultivo o agar para determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM) de bacterias aisladas sensibles a **Bioxilina Plus Dúo**. Los tubos deben contener 10⁵ a 10⁷ organismos/mL. Y las placas 10³ y 10⁴ organismos. El método de dilución recomendado utiliza una proporción constante de Amoxicilina y Ácido clavulánico de 2 a 1 en todos los tubos con concentraciones crecientes de Amoxicilina. La CIM se expresa en técnicas en términos de concentración de Amoxicilina en presencia de Ácido clavulánico en una proporción constante de 2 partes de Amoxicilina y 1 parte de Ácido clavulánico. Escalas de sensibilidad a **Bioxilina Plus Dúo** recomendadas (1-2)

| Organismos | Resistente | Intermedio | Sensible | CIM(3) Relacionadas mcg/ml | |
|---|------------|------------|----------|----------------------------|---------|
| Bacterias entéricas gram negativas | ≤ 13 mm | 14-17 mm | ≥ 18 mm | R ≥ 31/26 | S ≤ 8/4 |
| Especies Staphylococcus4 y Haemophilus. | ≤ 19 mm | | ≥ 20 mm | ≤ 4/2 | ≤ 4/2 |

(1) Los organismos no productores de β-lactamasas que son sensibles a la Ampicilina normalmente, como los estreptococos, presentan áreas de

tamaño similar a las correspondientes a discos de Ampicilina.

(2) Deberán asignarse los siguientes rangos con **Bioxilina Plus Dúo** a los cultivos de control de calidad.

| | | Discos | Rango CIM (mcg/ml) |
|-----------|--------------|----------|--------------------|
| E . Coli | (ATCC 25922) | 19-25 mm | 2/1-8/4 |
| S. aureus | (ATCC 25923) | 28-36 mm | 0,25/0,12-0,5/0,25 |
| E . Coli | (ATCC 35218) | 18-22 mm | 4/2-16/8 |

(3) Expresado como concentración de Amoxicilina /Ácido clavulánico.

(4) Los organismos sensibles a **Bioxilina Plus Dúo** pero resistentes a la meticilina/oxacilina deben ser considerados como resistentes.

Posología y Modo de Administración:

Vía Oral / Comprimidos

Adultos:

La dosis usual es de 1 comprimido de 500 mg cada 12 horas. Para infecciones más severas e infecciones del tracto respiratorio, la dosis debe ser de 875 mg cada 12 horas o de 500 mg cada 8 horas.

Insuficiencia Renal

Dosis recomendada para adultos con disfunción renal:

Estos pacientes generalmente no requieren una reducción en la dosis a menos que la disfunción renal sea severa. Los pacientes con una tasa de filtración glomerular entre 10 y 30 ml/minuto, deben recibir una dosis de 500 ó 250 mg cada 12 horas, dependiendo de la severidad de la infección. Pacientes con una tasa de filtración glomerular menor de 10 ml/minuto, deben recibir 500 mg ó 250 mg cada 24 horas dependiendo de la severidad de la infección. Pacientes en hemodiálisis deben recibir 500 mg ó 250 mg cada 24 horas dependiendo la severidad de la infección y deben recibir una dosis adicional durante y al final de la diálisis. Como cualquier otro tratamiento con antibióticos, deberá suspenderse la administración de **Bioxilina Plus Dúo** comprimidos recubiertos después de 48 horas de producirse el restablecimiento del paciente.

Niños: La dosis usual es de 20 mg/kg/día, basada en Amoxicilina, en dosis divididas cada 8 horas. Para el tratamiento de otitis media, sinusitis e infecciones del tracto respiratorio inferior, la dosis debe ser de 40 mg/kg/día, basada en Amoxicilina, en dosis divididas cada 8 horas. Las infecciones graves deben ser tratadas con la dosis más elevada recomendada. Los niños cuyo peso sea de 40 Kg o superior deben ser considerados como adultos para la dosificación.

Bioxilina Plus Dúo comprimidos recubiertos PUEDE SER ADMINISTRADO CON LAS COMIDAS, YA QUE NO SE VE AFECTADO POR LOS ALIMENTOS.

Contraindicaciones:

Alergia a la Penicilina y/o Cefalosporinas. El riesgo beneficio deberá ser cuidadosamente evaluado en:
•Mononucleosis infecciosa (ya que existe un porcentaje alto de aparición de rash cutáneo en pacientes que reciben penicilina).
• Antecedentes de ictericia o insuficiencia hepática asociadas con la administración de penicilinas.

Advertencias:

Serios episodios ocasionalmente fatales de hipersensibilidad (reacciones anafilácticas) en pacientes a los que se administró terapia con penicilínicos. Estas reacciones ocurren con mayor frecuencia en pacientes con historia conocida de hipersensibilidad a las penicilinas o pacientes con historia de reacciones de hipersensibilidad a múltiples alérgenos. Se han reportado también en pacientes con historia de hipersensibilidad a la penicilina que han experimentado severas reacciones cuando fueron tratados con cefalosporinas. Antes de la iniciación de la terapia con **Bioxilina Plus Dúo** es conveniente efectuar una minuciosa pesquisa en los pacientes en lo referente a antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas u otras sustancias alergénicas. Si ocurriera una reacción alérgica durante el tratamiento con **Bioxilina Plus Dúo**, el tratamiento debe ser interrumpido inmediatamente y ser instituida la terapia apropiada, que puede ser en los casos de emergencia el Oxígeno, Epinefrina, Esteroides por vía endovenosa, y el mantenimiento de una vía aérea permeable inclusive a través de la intubación traqueal.

La colitis pseudomembranosa ha sido reportada para otros agentes antimicrobianos incluida la asociación de Amoxicilina-Clavulánico y que en ocasiones ha alcanzado una gran severidad que puede comprometer la vida. De todas maneras es muy importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarreas importantes seguidas de la administración de los agentes antibacterianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos puede alterar el contenido normal de la flora bacteriana del colon permitiendo consecuentemente el

crecimiento del Clostridium pudiendo ser que una toxina producida por el Clostridium podría ser la causa primaria de la colitis asociada a antibiotoxicoterapia. Una vez efectuado el diagnóstico de colitis pseudomembranosa debe ser iniciado rápidamente un tratamiento apropiado, gran parte de los casos de colitis pseudomembranosa generalmente responden a la suspensión del fármaco. En casos más severos es importante considerar la administración parenteral de líquidos, electrolitos, suplementos proteicos, asociados con drogas antibacterianas clínicamente efectivas contra la colitis producida por el Clostridium difficile. Amoxicilina + Ácido clavulánico debe ser usada con precaución en pacientes con disfunción hepática. La toxicidad hepática asociada al uso de la Amoxicilina con Ácido clavulánico es usualmente reversible. En muy raras ocasiones se han reportado casos de muerte considerándose que la frecuencia de la misma es menor de una muerte por 4.000.000 de prescripciones.

Precauciones / Generales:

Bioxilina Plus Dúo presenta la característica de toxicidad de los antibióticos del grupo de los penicilínicos por lo que es conveniente un análisis periódico de las funciones de distintos órganos incluyendo el renal, hepático y hematopoyético, fundamentalmente cuando el paciente es sometido a terapias prolongadas.

Un alto porcentaje de pacientes con mononucleosis infecciosa que reciben Ampicilina pueden desarrollar un rash eritematoso en la piel. Por lo tanto los antibióticos del tipo de la Ampicilina no deberían ser administrados en pacientes con mononucleosis infecciosa.

La posibilidad de superinfecciones y micosis debe ser tenida en cuenta durante el tratamiento con Amoxicilina + Ácido clavulánico. Si estas infecciones ocurrieran (usualmente ocasionadas por Pseudomonas o Cándida) la droga debe ser discontinuada y se instalará el tratamiento adecuado.

Durante el tratamiento es posible que se detecten aumento de las transaminasas hepáticas principalmente la transaminasa glutámica oxalacética. Es posible observar una disminución transitoria de los valores de estriol y estrona conjugados y de la concentración plasmática de estradiol por lo que se recomienda usar un método anticonceptivo alternativo y adicional en los pacientes que reciben preparados que contienen estrógeno y progestágeno. Deberá ajustarse la dosificación en caso de insuficiencia renal si la prescripción se evaluara beneficiosa.
El riesgo beneficio deberá ser cuidadosamente evaluado en: Historia de enfermedades gastrointestinales, especialmente colitis ulcerosa, enteritis regional o colitis asociada a un antibiótico.

Interacciones:

El Probenecid disminuye la secreción tubular de Amoxicilina por lo que su uso combinado con ésta última puede resultar un incremento de los niveles séricos del antibiótico.

El uso simultáneo con Allopurinol puede aumentar la incidencia de rash cutáneo, sobre todo en pacientes hiperuricémicos. Los siguientes fármacos bacteriostáticos pueden interferir con los efectos bactericidas de las penicilinas: Cloranfenicol, Eritromicina, Sulfamidas o Tetraciclinas. Puede disminuir el efecto de los anticonceptivos que contengan Estrógenos. Se ha observado una prolongación del tiempo de sangrado y de protombina en algunos pacientes tratados con **Bioxilina Plus Dúo** debe usarse con precaución en pacientes que estén bajo **tratamiento anticoagulante**. Al igual que con otros antibióticos de amplio espectro. Puede disminuir la eficacia de los **anticonceptivos orales** por lo que se recomienda advertir a la paciente.
Embarazo:

Amoxicilina + Ácido clavulánico atraviesa la barrera placentaria. No han sido documentados trastornos teratogénicos a pesar del amplio uso de este antibiótico en embarazadas y lactantes, categorizada por FDA para el embarazo como Grupo B.

Lactancia:

Amoxicilina + Ácido clavulánico se distribuye en la leche materna en bajas concentraciones; no han sido descriptos problemas en el humano atribuibles al antibiótico, aunque ocasionalmente pudieran presentarse en el niño diarrea, candidiasis y rash en la piel.

Empleo en Pediatría:

Su empleo en pediatría ha sido amplio sin demostrar problemas específicos atribuibles al fármaco, de todas maneras un desarrollo incompleto de la función renal en los recién nacidos puede demorar la excreción del antibiótico aumentando su vida media.

El uso de penicilinas en lactantes y niños puede dar lugar a sensibilización, diarrea, candidiasis y rash cutáneo. Puede producir inflamación en la boca y glositis.

Empleo en Ancianos:

La Amoxicilina + Ácido clavulánico han sido utilizados en la población geriátrica sin que se hayan documentados efectos deletéreos atribuibles al

fármaco. Sin embargo en los pacientes añosos con compromiso de la función renal es posible que se deba efectuar un ajuste de la dosificación.

Reacciones Adversas:

Los efectos secundarios, como en el caso de la Amoxicilina, son poco frecuentes y suelen ser de naturaleza leve y transitoria.

Se ha detectado un aumento moderado de AST y/o ALT en pacientes tratados con penicilinas semi-sintéticas, pero se desconoce la importancia de este hallazgo.

- Manifestaciones digestivas: náuseas, diarrea, dispepsia y epigastralgia. (Ocasional - leve)
- Manifestaciones alérgicas: urticaria, edema de Quincke, erupciones cutáneas maculopapulosas y raramente shock anafiláctico. (Moderado)
- Nefritis intersticial. (Rara - grave)
- Manifestaciones Hematológicas: neutropenia, eosinofilia, anemia y disfunción plaquetaria. (Rara - moderada)
- Efectos sobre el Sistema Nervioso Central: Hiperactividad, agitación, ansiedad, insomnio, confusión, cambio de carácter, mareos.
- Candidiasis oral o de otra localización como expresión de disbacteriosis. (Ocasional - moderada)
- Excepcionalmente casos de Síndrome de Stevens - Johnson y eritema polimorfo.
- Se han reportado casos de colitis pseudomembranosa. (Grave)

- Con dosis parenterales altas es posible la aparición de convulsiones especialmente en pacientes urémicos. (Rara - grave)

Se han manifestado en raras ocasiones, casos de hepatitis e ictericia con **Bioxilina Plus Dúo**. No obstante, a veces puede ser grave y durar varios meses. Se han observado principalmente en pacientes adultos de edad avanzada y con mayor frecuencia en varones. Puede que se produzcan signos y síntomas durante el tratamiento, aunque se manifiestan con mayor frecuencia una vez que se ha finalizado el mismo, incluso hasta después de transcurridas seis semanas. Los mismos suelen ser reversibles. No obstante, en circunstancias extremadamente raras, se han detectado casos de muerte, asociadas generalmente con enfermedades subyacentes o medicaciones concomitantes. Excepcionalmente se han observado casos de nefritis intersticial.

Sobredosificación:

Es muy raro que ocurran problemas de sobredosificación con **Bioxilina Plus Dúo**, si esto sucediera se observarían síntomas gastrointestinales, desequilibrio hídrico y de electrolitos. Se pueden tratar sintomáticamente prestando atención al balance de agua y electrolitos. Se puede eliminar de la circulación sanguínea por hemodiálisis. En caso de producirse ésta, suspender el fármaco y comunicarse inmediatamente con los siguientes Centros de Toxicología:

Centros de Toxicología

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (Gallo 1330, CABA):

0800-444-8694 / (011) 4962-6666 / 2247

Hospital General de Niños Pedro Elizalde (Montes de Oca 40, CABA):

(011) 4363-2100 / 2200 int. 6217

Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández (Cervíño 3356, CABA): (011) 4808-2600

Hospital Nacional Posadas (Av. Marconi y Pte. Illia, El Palomar, Buenos Aires):

(011) 4654-6648 / 4658-7777 / Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160

Hospital de Niños "Sor María Ludovica" (Calle 14 1631, B1904 La Plata, Buenos Aires): (0221) 453-5901 / Línea Gratuita: 0-800-222-9911

Información Adicional:

La resistencia a muchos antibióticos se debe a las enzimas bacterianas que degradan el antibiótico antes de que pueda actuar sobre el patógeno.

El Clavulanato en **Bioxilina Plus Dúo** anticipa este mecanismo de defensa bloqueando las enzimas β-lactámicas, sometiendo a los microorganismos sensibles al rápido efecto bactericida de la Amoxicilina en concentraciones fácilmente alcanzadas en el organismo.

El Clavulanato, de por sí, tiene un bajo grado de actividad antibacteriana, sin embargo, en combinación con la Amoxicilina como en **Bioxilina Plus Dúo** produce un agente antibiótico de amplio espectro con gran aplicación en hospitales y consultorios médicos.

La farmacocinética de los dos componentes de **Bioxilina Plus Dúo** es muy parecida. Tanto el Clavulanato como la Amoxicilina poseen niveles de asociación sérica bajos, alrededor de 70% permanece en el suero. Al duplicarse la dosificación se duplica aproximadamente el nivel sérico alcanzado.

Presentaciones:

Comprimidos 1 g: Envases conteniendo 14 comprimidos.

Conservación:

Conservar este producto en lugar fresco y seco a temperatura entre 10 °C y 25 °C.

| |
|--|
| ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA. |
| MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. |
| BIOSINTEX S.A. |
| Salom 657 C1277ABG |
| C.A.B.A. |
| <p>Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado Nº 45.739</p> <p>Elaborado en: Av. Brasil 3131 - C1260ABA - C.A.B.A.</p> <p>Dirección Técnica: Farmacéutica Leticia Fabbri M.N.11455</p> |

| |
|--|
| BIOSINTEX S.A. |
| Salom 657 C1277ABG |
| C.A.B.A. |
| <p>Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado Nº 45.739</p> <p>Elaborado en: Av. Brasil 3131 - C1260ABA - C.A.B.A.</p> <p>Dirección Técnica: Farmacéutica Leticia Fabbri M.N.11455</p> |

| |
|--|
| BIOSINTEX S.A. |
| Salom 657 C1277ABG |
| C.A.B.A. |
| <p>Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado Nº 45.739</p> <p>Elaborado en: Av. Brasil 3131 - C1260ABA - C.A.B.A.</p> <p>Dirección Técnica: Farmacéutica Leticia Fabbri M.N.11455</p> |

| |
|--|
| BIOSINTEX S.A. |
| Salom 657 C1277ABG |
| C.A.B.A. |
| <p>Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado Nº 45.739</p> <p>Elaborado en: Av. Brasil 3131 - C1260ABA - C.A.B.A.</p> <p>Dirección Técnica: Farmacéutica Leticia Fabbri M.N.11455</p> |

| |
|--|
| BIOSINTEX S.A. |
| Salom 657 C1277ABG |
| C.A.B.A. |
| <p>Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado Nº 45.739</p> <p>Elaborado en: Av. Brasil 3131 - C1260ABA - C.A.B.A.</p> <p>Dirección Técnica: Farmacéutica Leticia Fabbri M.N.11455</p> |

| |
|--|
| BIOSINTEX S.A. |
| Salom 657 C1277ABG |
| C.A.B.A. |
| <p>Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado Nº 45.739</p> <p>Elaborado en: Av. Brasil 3131 - C1260ABA - C.A.B.A.</p> <p>Dirección Técnica: Farmacéutica Leticia Fabbri M.N.11455</p> |

| |
|--|
| BIOSINTEX S.A. |
| Salom 657 C1277ABG |
| C.A.B.A. |
| <p>Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado Nº 45.739</p> <p>Elaborado en: Av. Brasil 3131 - C1260ABA - C.A.B.A.</p> <p>Dirección Técnica: Farmacéutica Leticia Fabbri M.N.11455</p> |

| |
|--|
| BIOSINTEX S.A. |
| Salom 657 C1277ABG |
| C.A.B.A. |
| <p>Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado Nº 45.739</p> <p>Elaborado en: Av. Brasil 3131 - C1260ABA - C.A.B.A.</p> <p>Dirección Técnica: Farmacéutica Leticia Fabbri M.N.11455</p> |

| |
|--|
| BIOSINTEX S.A. |
| Salom 657 C1277ABG |
| C.A.B.A. |
| <p>Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado Nº 45.739</p> <p>Elaborado en: Av. Brasil 3131 - C1260ABA - C.A.B.A.</p> <p>Dirección Técnica: Farmacéutica Leticia Fabbri M.N.11455</p> |

| |
|--|
| BIOSINTEX S.A. |
| Salom 657 C1277ABG |
| C.A.B.A. |
| <p>Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado Nº 45.739</p> <p>Elaborado en: Av. Brasil 3131 - C1260ABA - C.A.B.A.</p> <p>Dirección Técnica: Farmacéutica Leticia Fabbri M.N.11455</p> |

| |
|--|
| BIOSINTEX S.A. |
| Salom 657 C1277ABG |
| C.A.B.A. |
| <p>Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado Nº 45.739</p> <p>Elaborado en: Av. Brasil 3131 - C1260ABA - C.A.B.A.</p> <p>Dirección Técnica: Farmacéutica Leticia Fabbri M.N.11455</p> |

| |
|---|
| BIOSINTEX S.A. |
| Salom 657 C1277ABG |
| C.A.B.A. |
| <p>Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado Nº 45.739</p> <p>Elaborado en</p> |