

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 500 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 250 mg/62,5 mg polvo para suspensión oral en sobres EFG

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 500 mg/125 mg polvo para suspensión oral en sobres EFG

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 125 mg/31,25 mg/5 ml polvo para suspensión oral EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película de Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 500 mg/125 mg contiene 500 mg de amoxicilina (como amoxicilina trihidrato) y 125 mg de ácido clavulánico (como clavulanato potásico).

Cada ml de suspensión reconstituida de Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 125 mg/31,25 mg/5 ml polvo para suspensión oral contiene 25 mg de amoxicilina (como amoxicilina trihidrato) y 6,25 mg de ácido clavulánico (como clavulanato potásico).

Excipientes: 0,156 g de sacarosa y 0,048 mg de glucosa (en maltodextrina procedente de maíz) por ml de solución.

Cada sobre de Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 250 mg/62,5 mg polvo para suspensión oral contiene 250 mg de amoxicilina (como amoxicilina trihidrato) y 62,5 mg de ácido clavulánico (como clavulanato potásico).

Excipientes: 1,561 g de sacarosa y 0,48 mg de glucosa (en maltodextrina procedente de maíz) por sobre.

Cada sobre de Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 500 mg/125 mg polvo para suspensión oral contiene 500 mg de amoxicilina (como amoxicilina trihidrato) y 125 mg de ácido clavulánico (como clavulanato potásico).

Excipientes: 3,122 g de sacarosa y 0,97 mg de glucosa (en maltodextrina procedente de maíz) por sobre.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

500 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película:

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos son de color blanco o ligeramente amarillo, alargados, biconvexos y ranurados.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

250 mg/62,5 mg y 500 mg/125 mg polvo para suspensión oral en sobres:

Polvo para suspensión oral en sobre.

Los sobres contienen un polvo de color blanco o ligeramente crema y con olor característico.

125 mg/31,25 mg/5 ml polvo para suspensión oral:

Polvo para suspensión oral.

Los frascos contienen un polvo de color blanco o ligeramente crema y con olor característico.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1):

- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada).
- Otitis media aguda.
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica (adecuadamente diagnosticada).
- Neumonía adquirida en la comunidad.
- Cistitis.
- Pielonefritis.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos, en particular celulitis, mordeduras de animales, abscesos dentales severos con celulitis diseminada.
- Infecciones de huesos y articulaciones, en particular osteomielitis.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso apropiado de agentes antibacterianos.

### 4.2. Posología y forma de administración

Las dosis se expresan en contenido de amoxicilina/ácido clavulánico excepto cuando se exprese para cada uno de los componentes por separado.

La dosis de Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON que se elige para tratar a un paciente en concreto debe tener en cuenta:

- Los patógenos esperados y la posible sensibilidad a agentes antibacterianos (ver sección 4.4)
- La gravedad y el sitio de la infección
- La edad, peso y función renal del paciente como se muestra más abajo.

Debe tenerse en cuenta el uso de presentaciones alternativas de Amoxicilina/Ácido clavulánico (por ejemplo, aquellas que proporcionan dosis más altas de amoxicilina y/o diferentes proporciones de amoxicilina y ácido clavulánico) (ver secciones 4.4 y 5.1).

Para adultos y niños  $\geq 40$  kg, esta formulación de Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON proporciona una dosis diaria total de 1.500 mg de amoxicilina/ 375 mg de ácido clavulánico, cuando se administra como se recomienda a continuación. Para niños  $< 40$  kg esta formulación de Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON proporciona una dosis máxima diaria de 2.400 mg de amoxicilina/600 mg de ácido clavulánico, cuando se administra como se recomienda a continuación. Si se considera que es necesaria una mayor dosis diaria de amoxicilina se recomienda elegir otra formulación de Amoxicilina/Ácido clavulánico para evitar la administración innecesaria de dosis altas de ácido clavulánico (ver secciones 4.4 y 5.1).

La duración del tratamiento debe ser determinada en función de la respuesta del paciente. Algunas infecciones (por ejemplo la osteomielitis) pueden requerir periodos de tratamiento más largos. La duración del tratamiento no debería sobrepasar 14 días sin efectuar una revisión (ver sección 4.4 en cuanto a tratamiento prolongado).

#### Adultos y niños $\geq 40$ kg

Un comprimido/sobre de 500 mg/125 mg administrado tres veces al día.

### Niños <40 kg

20 mg/5 mg/kg/día a 60 mg/15 mg/kg/día dividido en tres veces al día.

Los niños pueden ser tratados con comprimidos, suspensión o sobres pediátricos de Amoxicilina/Ácido clavulánico. Los niños de 6 años o menos deben ser tratados preferentemente con Amoxicilina/ácido clavulánico suspensión o sobres pediátricos.

No hay datos clínicos disponibles de las formulaciones de amoxicilina/ácido clavulánico 4:1 de más de 40 mg/10 mg/kg al día, en niños menores de 2 años.

### Pacientes de edad avanzada

No se considera necesario un ajuste de dosis.

### Insuficiencia renal

Los ajustes de dosis se basan en la cantidad máxima recomendada de amoxicilina.

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) mayor de 30 ml/min.

### Adultos y niños $\geq 40$ kg

CrCl: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg dos veces al día
CrCl < 10 ml /min	500 mg/125 mg una vez al día
Hemodiálisis	500 mg/125 mg cada 24 horas, más 500 mg/125 mg durante la diálisis, que se repetirá al final de la diálisis (ya que descienden las concentraciones séricas de amoxicilina y ácido clavulánico)

### Niños <40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg dos veces al día (máximo 500 mg/125 mg dos veces al día).
CrCl < 10 ml /min	15 mg/3,75 mg/kg como dosis única diaria (máximo 500 mg/125 mg).
Hemodiálisis	15 mg/3,75 mg/kg al día una vez al día. Antes de la hemodiálisis 15 mg/3,75 mg/kg. Con el fin de restablecer los niveles circulantes del fármaco, se administrarán 15 mg/3,75 mg por kg tras la hemodiálisis.

### Insuficiencia hepática

Dosificar con precaución y controlar la función hepática a intervalos regulares (ver secciones 4.3 y 4.4).

### Forma de administración

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON es para administración por vía oral.

Administrar antes de las comidas para reducir la posible intolerancia gastrointestinal y optimizar la absorción de amoxicilina/ácido clavulánico.

De acuerdo con la ficha técnica de la formulación intravenosa de Amoxicilina/Ácido clavulánico se puede iniciar el tratamiento por vía parenteral y continuar con una formulación oral.

500 mg/125 mg y 250 mg/62,5 mg polvo para suspensión oral en sobres:  
El contenido de un sobre se debe disolver en medio vaso de agua antes de tomarlo.

125 mg/31,25 mg/5 ml polvo para suspensión oral:  
Agitar para desprender el polvo adherido, añadir agua como se indica, invertir y agitar.  
Agitar el frasco antes de cada dosis (ver sección 6.6).

#### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos, a las penicilinas o a alguno de los excipientes.

Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad inmediata grave (anafilaxia) a otros agentes beta-lactámicos (por ejemplo a cefalosporina, carbapenem o monobactam).

Pacientes con antecedentes de ictericia o insuficiencia hepática debida a amoxicilina/ácido clavulánico (ver sección 4.8).

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Antes de la administración de amoxicilina/ácido clavulánico, debe revisarse la existencia previa de reacciones de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros agentes beta-lactámicos (ver secciones 4.3 y 4.8).

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves (incluidas reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas graves) y a veces mortales, en pacientes tratados con penicilinas. Estas reacciones suelen ocurrir en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas y en pacientes atópicos. Si ocurriera una reacción alérgica, se debe suprimir el tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico y utilizar una terapia alternativa.

En caso de que se confirme que una infección es debida a un microorganismo sensible a amoxicilina debe considerarse cambiar de amoxicilina/ácido clavulánico a amoxicilina de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Esta presentación de Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON no es adecuada para usarse cuando haya un alto riesgo de que los presuntos patógenos tengan sensibilidad reducida o resistencia a beta-lactámicos que no sea mediada por beta-lactamasas sensibles a inhibición por ácido clavulánico. Esta presentación no debe usarse para tratar *S. pneumoniae* resistente a penicilina.

Pueden aparecer convulsiones en pacientes con la función renal alterada o en aquellos que reciben dosis altas (ver sección 4.8).

Se debe evitar usar amoxicilina/ácido clavulánico en caso de sospecha de mononucleosis infecciosa ya que la aparición de erupción morbiliforme se ha asociado a esta afección tras el uso de amoxicilina.

El uso concomitante de alopurinol durante el tratamiento con amoxicilina puede aumentar la probabilidad de reacciones alérgicas cutáneas.

El uso prolongado puede ocasionalmente causar un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles.

La aparición al inicio del tratamiento de un eritema febril generalizado asociado a pústula puede ser un síntoma de pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) (ver Sección 4.8). Esta reacción requiere la interrupción del tratamiento con Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON y la administración posterior de amoxicilina estará contraindicada.

Amoxicilina/ácido clavulánico debe usarse con precaución en pacientes con evidencia de insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Los efectos hepáticos se han notificado principalmente en hombres y pacientes de edad avanzada y pueden estar asociados al tratamiento prolongado. Estos efectos se han notificado muy raramente en niños. En todas las poblaciones, los signos y síntomas tienen lugar inmediatamente o poco después del tratamiento pero a veces pueden evidenciarse hasta varias semanas después de haber finalizado el tratamiento. Son normalmente reversibles. Los efectos adversos pueden ser graves, y en circunstancias extremadamente raras, se han notificado muertes. Estos casi siempre han ocurrido en pacientes con enfermedades subyacentes graves o tomando medicación concomitante que se conoce que tenga efectos hepáticos potenciales (ver sección 4.8).

Con casi todos los agentes antibacterianos se ha notificado colitis asociada al uso de antibióticos cuya gravedad puede oscilar de leve a suponer una amenaza para la vida (ver sección 4.8). Por tanto, es importante considerar esta posibilidad en pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de cualquier antibiótico. En caso de que tenga lugar colitis asociada a antibióticos, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico, consultar un médico e iniciar el tratamiento adecuado. En esta situación están contraindicados los medicamentos contra el peristaltismo.

Se aconseja que en tratamientos prolongados se haga una evaluación periódica de las funciones orgánicas, incluyendo la renal, hepática y hematopoyética.

Raramente se ha comunicado una prolongación del tiempo de protrombina en pacientes tratados con amoxicilina/ácido clavulánico. Se debe monitorizar dicho parámetro cuando se prescriben anticoagulantes de forma concomitante. Se deberán hacer ajustes de dosis en los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación (ver sección 4.5 y 4.8).

En pacientes con insuficiencia renal, se ajustará la pauta posológica en base al grado de insuficiencia (ver sección 4.2).

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. En pacientes con catéteres en la vejiga se debe realizar un control periódico para comprobar que no se produce una obstrucción (ver sección 4.9).

Durante el tratamiento con amoxicilina, se deben usar métodos enzimáticos glucosa oxidasa para el análisis de glucosa en orina ya que pueden aparecer resultados falsos positivos con métodos no enzimáticos.

La presencia de ácido clavulánico en Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON puede causar una unión no específica de IgG y albúmina por las membranas de los glóbulos rojos dando falsos positivos en el test de Coombs.

Se han notificado resultados positivos utilizando el test de *Aspergillus* de Laboratorios Platelia Bio-Rad en pacientes que recibieron amoxicilina /ácido clavulánico en los que posteriormente se vió que no estaban infectados por *Aspergillus*. Se han notificado reacciones cruzadas con polisacáridos no-*Aspergillus* y polifuranas con este test. Por tanto, los resultados positivos deben ser interpretados con cautela y confirmados mediante otros métodos diagnósticos.

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 125 mg/31,25 mg/5 ml polvo para suspensión oral contiene sacarosa y glucosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene 0,156 g de sacarosa por ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Amoxicilina/Ácido clavulánico 250 mg/62,5 mg polvo para suspensión oral en sobres contiene sacarosa y glucosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene 1,561 g de sacarosa por sobre, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Amoxicilina/Ácido clavulánico 500 mg/125 mg polvo para suspensión oral en sobres contiene sacarosa y glucosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene 3,122 g de sacarosa por sobre, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Anticoagulantes orales

Los anticoagulantes orales y las penicilinas se han usado ampliamente en la práctica clínica sin que se hayan notificado interacciones. Sin embargo, en la literatura hay casos de aumento del Ratio Internacional Normalizado (INR) en pacientes en tratamiento con warfarina o acenocumarol a los que se prescribe amoxicilina. Si es necesaria la co-administración se deben controlar cuidadosamente el tiempo de protrombina o el INR tras la administración y tras la retirada de amoxicilina. Además, pueden ser necesarios ajustes en la dosis de los anticoagulantes orales (ver secciones 4.4 y 4.8).

##### Metotrexato

Las penicilinas pueden reducir la excreción de metotrexato causando un posible aumento en su toxicidad.

##### Probenecid

No se recomienda el uso concomitante de probenecid. Probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. El uso concomitante de probenecid puede producir un aumento y prolongación de los niveles plasmáticos de amoxicilina aunque no de los de ácido clavulánico.

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

Los estudios en animales no han demostrado efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Los datos limitados sobre el uso de amoxicilina/ácido clavulánico durante el embarazo en humanos no indican un mayor riesgo de malformaciones congénitas. En un estudio realizado con mujeres en las cuales se había producido una rotura prematura de la membrana fetal antes de la finalización del embarazo, se notificó que el tratamiento preventivo con amoxicilina/ácido clavulánico puede conllevar un mayor riesgo de aparición de enterocolitis necrosante en neonatos. Debe evitarse el uso durante embarazo, salvo que el médico lo considere esencial.

### Lactancia

Ambas sustancias se excretan en la leche materna (no se conocen los efectos del ácido clavulánico en lactantes). Por tanto, podrían producirse diarrea e infección fúngica de las mucosas en el lactante y la lactancia debería ser interrumpida. Amoxicilina/Ácido clavulánico sólo debe usarse mientras se esté dando el pecho tras la evaluación del riesgo/beneficio por parte del médico.

## 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, pueden producirse efectos adversos (por ejemplo reacciones alérgicas, mareos, convulsiones) que pueden afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

## 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se notificaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas y vómitos.

Tras los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización con amoxicilina/ácido clavulánico se han notificado las reacciones adversas listadas a continuación, clasificadas en base al Sistema MedDRA.

Para clasificar la frecuencia de reacciones adversas se han utilizado los siguientes términos:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

<u>Infecciones e infestaciones</u>	
Candidiasis mucocutánea	Frecuente
Sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles	No conocida
<u>Trastornos de la sangre y sistema linfático</u>	
Leucopenia reversible (incluyendo neutropenia)	Rara
Trombocitopenia	Rara
Agranulocitosis reversible	No conocida
Anemia hemolítica	No conocida
Prolongación del tiempo de hemorragia y protrombina <sup>1</sup>	No conocida

<u>Trastornos del sistema inmunológico<sup>10</sup></u>	
Edema angioneurótico	No conocida
Anafilaxia	No conocida
Síndrome de la enfermedad del suero	No conocida
Vasculitis por hipersensibilidad	No conocida
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	
Mareos	Poco frecuente
Cefalea	Poco frecuente
Hiperactividad reversible	No conocida
Convulsiones <sup>2</sup>	No conocida
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	
500mg/125 mg comprimidos recubiertos con película	
500mg/125 mg polvo para suspensión oral en sobres	
Diarrea	Muy frecuente
Náuseas <sup>3</sup>	Frecuente
Vómitos	Frecuente
Indigestión	Poco frecuente
Colitis asociada al uso de antibióticos <sup>4</sup>	No conocida
Lengua pilosa negra	No conocida
250 mg/62,5 mg, polvo para suspensión oral en sobres	
125 mg/31,25 mg/5 ml polvo para suspensión oral	
Diarrea	Frecuente
Náuseas <sup>3</sup>	Frecuente
Vómitos	Frecuente
Indigestión	Poco frecuente
Colitis asociada al uso de antibióticos <sup>4</sup>	No conocida
Lengua pilosa negra	No conocida
Decoloración de los dientes <sup>11</sup>	No conocida
<u>Trastornos hepato biliares</u>	
Aumento de los niveles de AST y/o ALT <sup>5</sup>	Poco frecuente
Hepatitis <sup>6</sup>	No conocida
Ictericia colestática <sup>6</sup>	No conocida
<u>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo<sup>7</sup></u>	
Erupción cutánea	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente
Urticaria	Poco frecuente
Eritema multiforme	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	No conocida
Necrolisis epidérmica tóxica	No conocida
Dermatitis exfoliativa bullosa	No conocida
Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) <sup>9</sup>	No conocida
Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	No conocida
<u>Trastornos renales y urinarios</u>	
Nefritis intersticial	No conocida
Cristaluria <sup>8</sup>	No conocida

<sup>1</sup>Ver sección 4.4

<sup>2</sup>Ver sección 4.4

<sup>3</sup>Las náuseas se asocian más frecuentemente con altas dosis por vía oral. Si aparecen reacciones gastrointestinales, pueden reducirse tomando amoxicilina/ácido clavulánico al comienzo de las comidas.

<sup>4</sup>Incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica (ver sección 4.4)

<sup>5</sup>Se ha notificado un aumento moderado en AST y/o ALT en pacientes tratados con antibióticos beta-lactámicos, pero se desconoce si esto es significativo.

<sup>6</sup>Estos efectos se han notificado con otras penicilinas y cefalosporinas. (ver sección 4.4).

<sup>7</sup>Si apareciera una reacción de dermatitis por hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

<sup>8</sup>Ver sección 4.9

<sup>9</sup>Ver sección 4.4

<sup>10</sup>Ver secciones 4.3 y 4.4

250 mg/62,5 mg polvo para suspensión oral en sobres

125 mg/31,25 mg/5 ml polvo para suspensión oral

<sup>11</sup>En niños se ha notificado muy raramente una alteración en la coloración de los dientes. Una buena higiene oral puede ayudar a prevenir la decoloración de los dientes y normalmente se elimina con el cepillado.

## 4.9. Sobredosis

### Síntomas y signos de sobredosis

Pueden observarse síntomas gastrointestinales y trastornos en el equilibrio de fluidos y electrolitos. Se ha observado cristaluria debido a la amoxicilina que en algunos casos ha provocado fallo renal (ver sección 4.4).

Pueden aparecer convulsiones en pacientes con la función renal alterada o en aquellos que reciben dosis altas.

Se han notificado casos en los que la amoxicilina ha precipitado en los catéteres en la vejiga, principalmente tras la administración de altas dosis. Se debe establecer un control regular de la permeabilidad del catéter (ver sección 4.4)

### Tratamiento de la intoxicación

Los síntomas gastrointestinales deben tratarse sintomáticamente prestando atención al balance de agua/electrolitos.

Amoxicilina/ácido clavulánico puede eliminarse del torrente circulatorio mediante hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de penicilinas, incluidos los inhibidores de beta-lactamasas; código ATC: J01CR02

### Modo de acción

La amoxicilina es una penicilina semisintética (antibiótico beta-lactámico) que inhibe una o más enzimas (a menudo conocidas como proteínas de unión a las penicilinas, PBPs) en la ruta biosintética del peptidoglicano bacteriano, que es un componente estructural integral de la pared celular bacteriana. La inhibición de la síntesis del peptidoglicano produce un debilitamiento de la pared celular, que normalmente va seguido por la lisis celular y la muerte.

La amoxicilina es sensible a la degradación por las beta-lactamasas producidas por bacterias resistentes y por tanto el espectro de actividad de la amoxicilina sola no incluye microorganismos productores de estas enzimas.

El ácido clavulánico es un antibiótico beta-lactámico estructuralmente relacionado con las penicilinas. Inactiva algunas de las enzimas beta-lactamasas y previene la inactivación de amoxicilina. El ácido clavulánico por sí mismo no ejerce un efecto antibacteriano útil en la práctica clínica.

### Relación farmacocinética/farmacodinámica

El tiempo que las concentraciones séricas se mantienen por encima de la CMI ( $t > \text{CMI}$ ) se considera el mayor determinante de la eficacia de amoxicilina.

### Mecanismos de resistencia

Los dos mecanismos principales de resistencia de amoxicilina/ácido clavulánico son:

- inactivación por las beta-lactamasas que no son inhibidas por ácido clavulánico, incluyendo las clases B, C y D.
- alteración de las proteínas que se unen a la penicilina (PBPs) que reducen la afinidad del agente bacteriano por la diana.

La impermeabilidad de la bacteria o los mecanismos de bombas de eflujo pueden causar o contribuir a la resistencia bacteriana, especialmente en bacterias Gram-negativas.

### Puntos de corte

Los puntos de corte de CMI para la amoxicilina/ácido clavulánico son del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Microorganismo	Puntos de corte / Sensibilidad ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Sensible	Intermedio	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	$\leq 2$	-	$> 2$
Estafilococos Coagulasa negativo <sup>2</sup>	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	$\leq 0,5$	1-2	$> 2$

Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
Anaerobios Gram-negativos <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Anaerobios Gram-positivos <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Puntos de corte de especies no relacionadas <sup>1</sup>	≤ 2	4-8	> 8

<sup>1</sup>Los valores se dan para la concentración de amoxicilina. Para el análisis de sensibilidad, la concentración de Ácido clavulánico se fija en 2 mg/l.

<sup>2</sup>Los valores citados son para concentraciones de oxacilina.

<sup>3</sup>Los valores de los puntos de corte de la tabla se basan en los puntos de corte de ampicilina.

<sup>4</sup>El punto de corte de resistencia de R>8 mg/l asegura que todos los aislados con mecanismos de resistencia se notifican como resistentes.

<sup>5</sup>Los puntos de corte de la tabla se basan en los puntos de corte de bencilpenicilina.

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies y es aconsejable consultar la información regional sobre resistencias, especialmente cuando se van a tratar infecciones graves. Se debe buscar consejo médico cuando la prevalencia local de la resistencia es tal que la utilidad del agente es cuestionable en algunos tipos de infecciones.

<u>Especies frecuentemente sensibles</u>
<u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina) £
Estafilococos coagulasa negativos (sensibles a meticilina)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i> y otros estreptococos beta-hemolíticos
Grupo <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u>
<i>Capnocytophaga</i> spp.
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<u>Microorganismos anaerobios</u>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<u>Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema</u>
<u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u>
<i>Enterococcus faecium</i> \$
<u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u>
<i>Escherichia coli</i>

<i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Microorganismos intrínsecamente resistentes</u>
<u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>  <u>Otros microorganismos</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§Sensibilidad intermedia natural en ausencia de mecanismo de resistencia adquirido. £Todos los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico <sup>1</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistentes a penicilina no deben ser tratados con esta presentación de amoxicilina/ácido clavulánico (ver secciones 4.2 y 4.4). <sup>2</sup> Se han reportado cepas con sensibilidad disminuida en algunos países de la UE con una frecuencia mayor del 10%.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La amoxicilina y el ácido clavulánico se disocian completamente en solución acuosa a pH fisiológico. Ambos componentes se absorben bien y rápidamente tras la administración por vía oral. La absorción es óptima cuando el medicamento se toma al principio de las comidas. Tras la administración oral, la amoxicilina y el ácido clavulánico alcanzan una biodisponibilidad aproximada del 70%. Los perfiles plasmáticos de ambos componentes son similares y el tiempo para alcanzar la concentración máxima ( $T_{max}$ ) en cada caso es de aproximadamente 1 hora.

A continuación se presentan los resultados farmacocinéticos de un estudio en el que se administró amoxicilina/ácido clavulánico (500 mg/125 mg comprimidos tres veces al día) a grupos de voluntarios sanos en ayunas.

Parámetros farmacocinéticos medios ( $\pm$ SD)					
Principio(s) activo(s) administrados	Dosis	$C_{max}$	$T_{max}^*$	$AUC_{(0-24h)}$	T 1/2
	(mg)	( $\mu$ g/ml)	(h)	( $\mu$ g.h/ml)	(h)
Amoxicilina					
Amox/Clav. 500/125 mg	500	7,19 $\pm$ 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 $\pm$ 8,87	1,15 $\pm$ 0,20
Ácido clavulánico					
Amox/Clav. 500 mg/125 mg	125	2,40 $\pm$ 0,83	1,5(1,0-2,0)	15,72 $\pm$ 3,86	0,98 $\pm$ 0,12
Amox.- amoxicilina, Clav.- ácido clavulánico *Mediana (rango)					

Las concentraciones séricas de amoxicilina y ácido clavulánico alcanzadas con amoxicilina/ácido clavulánico son similares a las producidas tras la administración por vía oral de dosis equivalentes de amoxicilina o ácido clavulánico por separado.

#### Distribución

En torno al 25% del ácido clavulánico plasmático total y un 18% de la amoxicilina plasmática total se une a proteínas. El volumen de distribución aparente está en torno a 0,3-0,4 l/kg para la amoxicilina y en torno a 0,2 l/kg para el ácido clavulánico.

Tras la administración intravenosa se han detectado amoxicilina y ácido clavulánico en vesícula biliar, tejido abdominal, piel, grasa, tejidos musculares, fluidos sinovial y peritoneal, bilis y pus. La amoxicilina no se distribuye adecuadamente al líquido cefalorraquídeo.

Los estudios animales no muestran evidencia de retención tisular significativa para ninguno de los componentes del material derivado del fármaco. La amoxicilina, como la mayoría de penicilinas, se detecta en la leche materna. También se detectan trazas de ácido clavulánico en la leche materna. (ver sección 4.6).

Tanto la amoxicilina como el ácido clavulánico atraviesan la barrera placentaria (ver sección 4.6).

#### Metabolismo o Biotransformación

La amoxicilina se excreta parcialmente en orina en la forma inactiva de ácido peniciloico en cantidades equivalentes a un 10 - 25% de la dosis inicial. En el hombre, el ácido clavulánico se metaboliza ampliamente, y se eliminan por la orina y heces y en forma de dióxido de carbono en el aire expirado.

#### Eliminación

La vía principal de eliminación de amoxicilina es la vía renal, mientras que el ácido clavulánico se elimina por mecanismos tanto renales como no renales.

Amoxicilina/Ácido clavulánico tiene una semivida de eliminación de aproximadamente una hora y una media de aclaramiento total de unos 25 l/h en sujetos sanos. Aproximadamente el 60 - 70% de la amoxicilina y de un 40 a un 65% del ácido clavulánico se excretan inalterados por la orina durante las primeras seis horas tras la administración de amoxicilina/ácido clavulánico 250 mg/125 mg o 500 mg/125 mg comprimidos. Varios estudios han demostrado que la eliminación urinaria es del 50-85%

para amoxicilina y entre un 27-60% para el ácido clavulánico tras un periodo de 24 horas. En el caso del ácido clavulánico, la mayor parte del fármaco se excreta en las 2 primeras horas tras la administración.

El uso concomitante de probenecid retrasa la eliminación de amoxicilina pero no retrasa la eliminación vía renal de ácido clavulánico (ver sección 4.5).

### Edad

La semivida de eliminación de amoxicilina es similar en niños de 3 meses a 2 años, y en los niños de más edad y adultos. Para niños muy pequeños (incluyendo recién nacidos prematuros) en la primera semana de vida el intervalo de administración no debe exceder la administración de dos veces al día debido a la inmadurez de la vía de eliminación renal. Dado que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan alteraciones de la función renal, se debe tener precaución al seleccionar la dosis, pudiendo ser útil monitorizar la función renal.

### Género

Tras la administración oral de amoxicilina/clavulánico a voluntarios sanos, hombres o mujeres, el sexo no tiene un impacto significativo en la farmacocinética de la amoxicilina o el ácido clavulánico.

### Insuficiencia renal

El aclaramiento sérico total de la amoxicilina/ácido clavulánico disminuye proporcionalmente cuando disminuye la función renal. La reducción en el aclaramiento del fármaco es más pronunciada para la amoxicilina que para el ácido clavulánico, ya que se excreta una mayor cantidad de amoxicilina por vía renal. La dosis en casos de insuficiencia renal debe por tanto prevenir la acumulación indebida de amoxicilina mientras que se mantienen unos niveles adecuados de ácido clavulánico (ver sección 4.2).

### Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser dosificados con precaución y se debe monitorizar la función hepática a intervalos regulares.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en perros con amoxicilina/ácido clavulánico demuestran irritación gástrica y vómitos y lengua “decolorada”.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con amoxicilina/ácido clavulánico o sus componentes.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 500/125 mg comprimidos recubiertos con película

- Crospovidona
- Almidón glicolato de sodio de patata
- Sílice coloidal
- Celulosa microcristalina

- Estearato de magnesio
- Hipromelosa
- Macrogol 6000
- Dióxido de titanio (E-171)
- Talco.

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 250 mg/62,5 mg polvo para suspensión oral en sobres:

- Ácido cítrico anhidro
- Citrato de sodio anhidro
- Sílice coloidal
- Celulosa microcristalina
- Carboximetilcelulosa sódica
- Goma xantán
- Benzoato de sodio (E-211)
- Esencia de naranja (contiene glucosa en maltodextrina procedente de maíz)
- Sacarosa.

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 500 mg/125 mg polvo para suspensión oral en sobres:

- Ácido cítrico anhidro
- Citrato de sodio anhidro
- Sílice coloidal
- Celulosa microcristalina
- Carboximetilcelulosa sódica
- Goma xantán
- Benzoato de sodio (E-211)
- Esencia de naranja (contiene glucosa en maltodextrina procedente de maíz)
- Sacarosa.

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 250 mg/62,5 mg/5 ml polvo para suspensión oral:

- Ácido cítrico anhidro
- Citrato de sodio anhidro
- Sílice coloidal
- Celulosa microcristalina
- Carboximetilcelulosa sódica
- Goma xantán
- Benzoato de sodio (E-211)
- Esencia de naranja (contiene glucosa en maltodextrina procedente de maíz)
- Sacarosa

## **6.2. Incompatibilidades**

No presenta.

## **6.3. Periodo de validez**

2 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

- Comprimidos: No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.
- Sobres: No conservar a temperatura superior a 25°C.
- Solución oral:

Polvo seco: No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Suspensión líquida: Es imprescindible conservar en nevera (2°C-8°C).

Una vez realizada la suspensión el plazo de validez en estas condiciones es de 7 días.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 125 mg/31,25 mg/5 ml polvo para suspensión oral se presenta en envases conteniendo un frasco de vidrio tipo III de color topacio, de 180 ml de capacidad total, para reconstituir 120 ml de suspensión, con cápsula de aluminio con cierre tipo “Pilfer Proff” y envases clínicos conteniendo 20 frascos de 120 ml.

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 250 mg/62,5 mg y 500 mg/125 mg polvo para suspensión oral en sobres, se presenta en envases conteniendo 30 sobres de aluminio termosellado y envases clínicos con 500 sobres.

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 500 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en blister de Al/Al en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos y envases clínicos con 500 comprimidos recubiertos.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON debe conservarse en el envase original cerrado hasta el momento de su utilización.

### 125 mg/31,25 mg/5 ml polvo para suspensión oral

1. Invertir el frasco para desprender el polvo adherido al fondo. Completar con agua hasta la hendidura del frasco situada por encima de la etiqueta y agitar antes de usarlo. Invertir y agitar bien. Agitar antes de usarlo.
2. Utilizar la cucharilla que se incluye en el envase para administrar la dosis indicada por el médico.
3. Tras su empleo enjuagar la cucharilla. Conservar en la nevera y agitar siempre antes de usar.

Agitar bien el frasco antes de cada uso.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 500 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 70.189

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 250 mg/62,5 mg polvo para suspensión oral en sobres EFG: 64.112

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 500 mg/125 mg polvo para suspensión oral en sobres EFG: 64.113

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 125 mg/31,25 mg/5 ml polvo para suspensión oral EFG: 64.111

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 500 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película: Octubre 2008.

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 250 mg/62,5 mg polvo para suspensión oral en sobres: Julio 2001.

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 500 mg/125 mg polvo para suspensión oral en sobres: Julio 2001.

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 125 mg/31,25 mg/5 ml polvo para suspensión oral: Julio 2001.

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

**Octubre/2016**