

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amoxicilina/ácido clavulánico SUN 500 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 500 mg/125 mg contiene 573,96 mg de amoxicilina trihidrato, equivalentes a 500 mg de amoxicilina y 297,81 mg de clavulanato potásico equivalentes a 125 mg de ácido clavulánico.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película, ovalado, de color blanco o casi blanco, marcados con RX713 en una cara y planos en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Amoxicilina/ácido clavulánico Sun 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 (diagnosticada adecuadamente).
- Otitis media aguda.
- Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica (diagnosticadas adecuadamente).
- Neumonía adquirida en la comunidad.
- Cistitis.
- Pielonefritis.
- Infecciones cutáneas y de partes blandas, en especial celulitis, mordeduras de animales, absceso dental grave con celulitis en extensión.
- Infecciones óseas y articulares, en especial, osteomielitis.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Las dosis se expresan en todo el documento en términos de contenido de amoxicilina/ácido clavulánico, excepto cuando se indican en términos de un componente individual.

Para determinar la dosis de Amoxicilina/ácido clavulánico SUN en el tratamiento de una infección concreta, debe tenerse en cuenta:

- Los patógenos esperados y su probable sensibilidad a los agentes antibacterianos (ver sección 4.4).
- La gravedad y el lugar de la infección.
- La edad, el peso y la función renal del paciente como se muestra a continuación.

Debe valorarse el uso de presentaciones alternativas de Amoxicilina/ácido clavulánico SUN (p. ej., las que contienen dosis más elevadas de amoxicilina y/o proporciones diferentes de amoxicilina y ácido clavulánico) según sea necesario (ver secciones 4.4 y 5.1).

En adultos y niños ≥ 40 kg, esta formulación de Amoxicilina/ácido clavulánico SUN proporciona una dosis diaria total de 1500 mg de amoxicilina/375 mg de ácido clavulánico, cuando se administra como se recomienda más adelante. En niños < 40 kg, esta formulación de Amoxicilina/ácido clavulánico SUN proporciona una dosis diaria máxima de 2400 mg de amoxicilina/600 mg de ácido clavulánico, cuando se administra como se recomienda más adelante. Si se considera que se necesita una dosis diaria más elevada de amoxicilina, se recomienda seleccionar otro preparado de Amoxicilina/ácido clavulánico SUN para evitar la administración de dosis innecesariamente elevadas de ácido clavulánico (ver secciones 4.4 y 5.1).

La duración del tratamiento debe determinarse por la respuesta del paciente. Algunas infecciones (p. ej., osteomielitis) precisan periodos de tratamiento más largos. El tratamiento no debe extenderse pasados 14 días sin revisión (ver sección 4.4 acerca del tratamiento prolongado).

Adultos y niños ≥ 40 kg

Una dosis de 500 mg/125 mg tres veces al día.

Niños < 40 kg

De 20 mg/5 mg/kg/día a 60 mg/15 mg/kg/día, dividido en tres dosis.

Amoxicilina/ácido clavulánico SUN puede administrarse a los niños en forma de comprimidos recubiertos, suspensión o sobres pediátricos. Los niños de 6 años o menos deben tratarse preferiblemente con la suspensión o los sobres pediátricos.

No se dispone de datos clínicos sobre formulaciones 4:1 de Amoxicilina/ácido clavulánico SUN con dosis superiores a 40 mg/10 mg/kg al día en niños menores de 2 años.

Pacientes de edad avanzada

No se considera necesario el ajuste de la dosis.

Pacientes con alteración de la función renal

Los ajustes de la dosis se basan en el nivel máximo recomendado de amoxicilina.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) superior a 30 ml/min.

Adultos y niños ≥ 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, para repetir al final de la diálisis (porque están reducidas las concentraciones séricas tanto de amoxicilina como de ácido clavulánico)

Niños < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg dos veces al día (máximo de 500 mg/125 mg dos veces al día).
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg como dosis única diaria (máximo de 500 mg/125 mg).

Hemodiálisis	15 mg/3,75 mg/kg una vez al día. Antes de la hemodiálisis, 15 mg/3,75 mg/kg. Para recuperar los niveles de fármaco circulante, deben administrarse 15 mg/3,75 mg por kg después de la hemodiálisis.
--------------	--

Pacientes con alteración de la función hepática

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

Forma de administración

Amoxicilina/ácido clavulánico SUN es para uso oral.

Administrar al comienzo de una comida para minimizar la posible intolerancia gastrointestinal y optimizar la absorción de amoxicilina/ácido clavulánico.

Puede iniciarse el tratamiento por vía parenteral de acuerdo con la ficha técnica de la formulación IV y continuarse con una preparación oral.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquiera de las penicilinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad inmediata grave (p. ej., anafilaxia) a otro agente beta-lactámico (p. ej., una cefalosporina, carbapenem o monobactam).

Antecedentes de ictericia/insuficiencia hepática debidas a amoxicilina/ácido clavulánico (ver sección 4.8).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico, deben investigarse cuidadosamente las reacciones de hipersensibilidad previas a las 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 (anafilactoides) en pacientes tratados con penicilinas. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio (ver sección 4.8). Es más probable que estas reacciones se produzcan en personas con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina y en personas atópicas. Si se produce una reacción alérgica, debe suspenderse el tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico e instaurarse una terapia alternativa adecuada.

Si se demuestra que una infección se debe a microorganismos sensibles a la amoxicilina, debe valorarse el cambio de amoxicilina/ácido clavulánico a amoxicilina de acuerdo con las orientaciones oficiales.

Se ha notificado síndrome de enterocolitis inducido por fármaco (DIES) principalmente en niños que reciben amoxicilina (ver sección 4.8). DIES es una reacción alérgica con el síntoma principal de vómitos prolongados (de 1 a 4 horas después de tomar el medicamento) en ausencia de síntomas alérgicos en la piel

o respiratorios. Otros síntomas pueden incluir dolor abdominal, diarrea, hipotensión o leucocitosis con neutrofilia. Ha habido casos graves que incluyen progresión a shock.

Esta presentación de Amoxicilina/ácido clavulánico SUN no es adecuada para uso cuando hay un riesgo elevado de que los presuntos patógenos tengan una reducción de la sensibilidad o resistencia a agentes beta-lactámicos no mediada por beta-lactamasas sensibles a la inhibición por el ácido clavulánico. Esta presentación no debe usarse para tratar la infección por *S. pneumoniae* resistente a la penicilina.

Pueden producirse convulsiones en pacientes con insuficiencia renal o tratados con dosis altas (ver sección 4.8).

Debe evitarse el uso de amoxicilina/ácido clavulánico si se sospecha mononucleosis infecciosa, porque se ha observado la aparición de un exantema morbiliforme tras el uso de amoxicilina en pacientes con dicha infección.

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

El uso prolongado puede conducir ocasionalmente a sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles.

La aparición al inicio del tratamiento de un eritema generalizado febril asociado a pústulas podría ser un síntoma de pustulosis exantematosa generalizada aguda (PEGA) (ver sección 4.8). Esta reacción precisa la suspensión de Amoxicilina/ácido clavulánico SUN y contraindica cualquier administración posterior de amoxicilina.

Amoxicilina/ácido clavulánico debe usarse con precaución en pacientes con signos de insuficiencia hepática (ver sección 4.2). Se han notificado acontecimientos hepáticos fundamentalmente en varones y pacientes de edad avanzada y podrían asociarse al tratamiento prolongado. Estos acontecimientos se han notificados muy rara vez en niños. En todas las poblaciones, los signos y síntomas suelen producirse durante o poco después del tratamiento, pero en algunos casos podrían no ser evidentes hasta varias semanas después de haber suspendido el tratamiento. Dichos signos y síntomas suelen ser reversibles. Los acontecimientos hepáticos pueden ser graves y, en circunstancias extremadamente raras, se han notificado muertes. Se han producido casi siempre en pacientes con enfermedad subyacente grave o que concomitantemente tomaban medicamentos con un conocido potencial de efectos hepáticos (ver sección 4.8).

Se ha notificado colitis asociada a antibióticos con casi todos los agentes antibacterianos; puede ser de gravedad variable, de leve a potencialmente mortal (ver sección 4.8). Por tanto, es importante valorar este diagnóstico en pacientes que acuden con diarrea durante o después de la administración de cualquier antibiótico. Si se produjera colitis asociada a antibióticos, se suspenderá inmediatamente el tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico, se consultará a un médico y se iniciará el tratamiento adecuado. Los medicamentos antiperistálticos están contraindicados en esta situación.

Es aconsejable la evaluación periódica de las funciones de los sistemas orgánicos, como la función renal, hepática y hematopoyética, durante el tratamiento prolongado.

Se ha notificado rara vez prolongación del tiempo de protrombina en pacientes que reciben amoxicilina/ácido clavulánico. Se realizará una monitorización adecuada cuando se prescriban

simultáneamente anticoagulantes. Podrían ser necesarios ajustes en la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación (ver sección 4.5 y 4.8).

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse de acuerdo con el grado de insuficiencia (ver sección 4.2).

En pacientes con reducción de la diuresis, se ha observado cristaluria (incluyendo lesión renal aguda) muy rara vez, fundamentalmente con el tratamiento parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina, es aconsejable mantener una ingestión adecuada de líquidos y una diuresis adecuada para reducir la posibilidad de cristaluria de amoxicilina. En pacientes con catéteres vesicales debe comprobarse periódicamente la permeabilidad (ver secciones 4.8 y 4.9).

Durante el tratamiento con amoxicilina, deben utilizarse métodos enzimáticos de glucosa oxidasa siempre que se determine la presencia de glucosa en la orina, porque pueden producirse resultados falsos positivos con los métodos no enzimáticos.

La presencia de ácido clavulánico en Amoxicilina/ácido clavulánico SUN puede causar una unión inespecífica de la IgG y la albúmina a las membranas eritrocitarias, lo que induce una prueba de Coombs con resultado falso positivo.

Se han notificado resultados positivos del EIA de *Aspergillus* de Bio-Rad Laboratories Platelia en pacientes que reciben amoxicilina/ácido clavulánico que posteriormente resultaron estar libres de infección por *Aspergillus*. Se han notificado reacciones cruzadas con polisacáridos y polifuranos no correspondientes al *Aspergillus* con el EIA de *Aspergillus* de Bio-Rad Laboratories Platelia. Por tanto, los resultados positivos de la prueba en pacientes que reciben amoxicilina/ácido clavulánico deben interpretarse con precaución y confirmarse mediante otros métodos diagnósticos.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Anticoagulantes orales

Los anticoagulantes orales y los antibióticos de la clase de las penicilinas se han usado ampliamente en la práctica clínica sin que se hayan notificado interacciones. Sin embargo, en la bibliografía se ha descrito el aumento del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes en tratamiento con acenocumarol o warfarina y a los que se receta un ciclo de amoxicilina. Si es necesaria la coadministración, deben monitorizarse estrechamente el tiempo de protrombina o el cociente internacional normalizado tanto si se añade como se retira la amoxicilina. Además, pueden ser necesarios ajustes de 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 de la toxicidad.

Probenecid

No se recomienda el uso concomitante de probenecid. El probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. El uso concomitante de probenecid puede aumentar y prolongar los niveles sanguíneos de amoxicilina, pero no de ácido clavulánico.

Micofenolato de mofetilo

En pacientes que reciben micofenolato de mofetilo, se ha notificado una reducción de la concentración del metabolito activo ácido micofenólico de aproximadamente un 50%, tras el comienzo de la administración oral de amoxicilina con ácido clavulánico. Esta reducción puede no representar cambios en la exposición global al ácido micofenólico. Por tanto, normalmente no será necesario un cambio en la dosis de micofenolato de mofetilo en ausencia de evidencia clínica de rechazo del injerto.

Sin embargo, se debe realizar una monitorización clínica durante la combinación y después del tratamiento antibiótico.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales no indican efectos lesivos directos ni indirectos con respecto a embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Los datos limitados sobre el uso de amoxicilina/ácido clavulánico durante el embarazo en seres humanos no indican un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. En un estudio único en mujeres con rotura prematura de la membrana fetal, se notificó que el tratamiento profiláctico con amoxicilina/ácido clavulánico podría asociarse a aumento del riesgo de enterocolitis necrotizante en los recién nacidos. Debe evitarse el uso durante el embarazo, a menos que el médico lo considere esencial.

Lactancia

Ambos principios activos se excretan en la leche materna (se desconocen los efectos del ácido clavulánico sobre el lactante alimentado con leche materna). En consecuencia, son posibles la diarrea y la infección por hongos de las membranas mucosas en el lactante alimentado con leche materna, por lo que podría tener que suspenderse la lactancia materna. La amoxicilina y el ácido clavulánico deben usarse sólo durante la lactancia después de una evaluación beneficio/riesgo por parte del médico responsable.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos del fármaco sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, pueden producirse efectos indeseables (p. ej., reacciones alérgicas, mareos, convulsiones) que pueden influir en la capacidad para conducir y usar máquinas (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) comunicadas con más frecuencia son diarrea, náuseas y vómitos.

A continuación se enumeran las RAM con Amoxicilina/ácido clavulánico SUN, derivadas de los estudios clínicos y la vigilancia poscomercialización, según la clasificación por órgano o sistema del MedDRA.

Se ha usado la terminología siguiente para clasificar la aparición de reacciones adversas.

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 ($< 1/10.000$)

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

Clasificación por órgano y sistema	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 $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Candidiasis mucocutánea				Sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Leucopenia reversible (incluida neutropenia), trombocitopenia	Agranulocitosis reversible, Anemia hemolítica, Prolongación del tiempo de sangría y el tiempo de protrombina ¹
Trastornos del sistema inmunológico ¹⁰					Edema angioneurótico, Anafilaxia, Síndrome parecido a la enfermedad del suero, Vasculitis por hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso			Mareos, cefalea		Hiperactividad reversible, Convulsiones ² , Meningitis aséptica
Trastornos cardíacos					síndrome de Kounis
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Náuseas ³ , Vómitos	Indigestión		Colitis asociada a antibióticos ⁴ , lengua negra peluda, , síndrome de

					enterocolitis inducido por fármaco, pancreatitis aguda
Trastornos hepatobiliares			Elevaciones de AST y/o ALT ⁵		Hepatitis ⁶ , Ictericia colestásica ⁶
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo ⁷			Erupción cutánea Prurito Urticaria	Eritema multiforme	Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa bullosa, Pustulosis exantematosa generalizada aguda (PEGA) ⁹ Reacción, enfermedad por IgA lineal medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos renales y urinarios					Nefritis intersticial, Cristaluria (incluyendo lesión renal aguda) ⁸

¹ Ver sección 4.4

² Ver sección 4.4

³ Las náuseas se asocian con más frecuencia a las dosis orales superiores. Si son evidentes las reacciones gastrointestinales, pueden reducirse tomando Amoxicilina/ácido clavulánico SUN al comienzo de una comida.

⁴ Incluida la colitis pseudomembranosa y la colitis hemorrágica (ver sección 4.4)

⁵ Se ha observado una elevación moderada de AST y/o ALT en pacientes tratados con antibióticos de la clase beta-lactámicos, pero se desconoce el significado de estos hallazgos.

⁶ Estos acontecimientos se han observado con otras penicilinas y cefalosporinas (ver sección 4.4).

⁷ Si se produce cualquier reacción de dermatitis por hipersensibilidad, el tratamiento debería suspenderse (ver sección 4.4).

⁸ Ver sección 4.9

⁹ Ver sección 4.4

¹⁰ Ver secciones 4.3 y 4.4

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos de sobredosis

Podrían ser apreciables síntomas gastrointestinales y alteración del equilibrio hidroelectrolítico. Se ha observado cristaluria por amoxicilina, que en algunos casos ha provocado insuficiencia renal (ver sección 4.4).

Pueden producirse convulsiones en pacientes con deterioro de la función renal o en los que reciben dosis altas.

Se ha comunicado que la amoxicilina se precipita en los catéteres vesicales, fundamentalmente después de la administración intravenosa de dosis altas. Se comprobará periódicamente la permeabilidad (ver sección 4.4).

Tratamiento de la intoxicación

Los síntomas gastrointestinales podrían tratarse sintomáticamente, con atención al equilibrio hidroelectrolítico.

Amoxicilina/ácido clavulánico pueden eliminarse de la circulación mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de penicilinas, incl. inhibidores de la beta-lactamasa; código ATC: J01CR02.

Mecanismo de acción

La amoxicilina es una penicilina (antibiótico beta-lactámico) semisintética que inhibe una o más enzimas (a menudo conocidas como proteínas de unión a las penicilinas, PBP) en la vía biosintética del peptidoglucano bacteriano, que es un componente estructural integral de la pared celular bacteriana. La inhibición de la síntesis de peptidoglucanos debilita la pared celular, lo que suele ir seguido por lisis y muerte celular.

La amoxicilina es susceptible a la degradación por las beta-lactamasas producidas por bacterias resistentes y, por tanto, el espectro de actividad de la amoxicilina sola no incluye a los microorganismos que producen estas enzimas.

El ácido clavulánico es un beta-lactámico relacionado estructuralmente con las penicilinas. Inactiva algunas enzimas beta-lactamasas, impidiendo así la inactivación de la amoxicilina. El ácido clavulánico por sí solo no ejerce un efecto antibacteriano clínicamente útil.

Relación PK/PD

Se considera que el tiempo durante el cual la concentración de los fármacos se mantiene por encima de la concentración inhibitoria mínima ($T > CIM$) es el principal determinante de la eficacia de la amoxicilina.

Mecanismos de resistencia

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

- Inactivación por las beta-lactamasas bacterianas no inhibidas por el ácido clavulánico, incluidas las clases B, C y D.
- Alteración de las PBP, lo que reduce la afinidad del agente antibacteriano por su diana.

La impermeabilidad de las bacterias o los mecanismos de bomba de eflujo pueden causar o contribuir a la resistencia bacteriana, especialmente en bacterias gramnegativas.

Valores críticos

Los valores críticos de la CIM para amoxicilina/ácido clavulánico son los del Comité Europeo sobre Pruebas de Sensibilidad a Antimicrobianos (EUCAST, versión 13.0)

Microorganismo	Puntos de corte de la sensibilidad ($\mu\text{g/ml}$)	
	Sensible	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,001^1$	$> 2^1$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Staphylococcus</i> spp.	Nota ^{3a, 3b, 4}	Nota ^{3a, 3b, 4}
<i>Enterococcus</i> spp. ⁷	$\leq 4^{1,5}$	$> 8^{1,5}$
Streptococcus de los grupos A, B, C, G ^{2b, 8}	Nota ^{2b}	Nota ^{2b}
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁸	$\leq 0.5^1$	$> 1^1$
Enterobacterales en infecciones no complicadas del tracto urinario	$\leq 32^1$	> 32
Anaerobios Gram negativos	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Anaerobios Gram positivos (excepto <i>Clostridioides difficile</i>)	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Puntos de corte no relacionados con especies	$\leq 2^1$	$> 8^1$
Estreptococos del grupo viridans ⁸	Nota ⁹	Nota ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	$\leq 0,001^1$	$> 8^1$

¹ Para el análisis de sensibilidad, la concentración de ácido clavulánico se fija en 2 mg/l.

^{2a} Los valores de punto de corte de la tabla se basan en puntos de corte de la bencilpenicilina. La sensibilidad se infiere de la sensibilidad a la bencilpenicilina.

^{2b} La sensibilidad de los estreptococos de los grupos A, B, C y G a las penicilinas se infiere de la sensibilidad a la bencilpenicilina (indicaciones distintas de la meningitis) con la excepción de la fenoximetilpenicilina y las isoxazolilpenicilinas para los estreptococos del grupo B.

^{3a} La mayoría de estafilococos son productores de penicilinas y algunos son resistentes a meticilina. Cualquiera de estos mecanismos los hace resistentes a bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina y ticarcilina. Cuando los estafilococos son sensibles a bencilpenicilina y cefoxitina se pueden notificar como sensibles a todas las penicilinas. Cuando los estafilococos son resistentes a bencilpenicilina pero sensibles a cefoxitina, son sensibles a las combinaciones de inhibidores de la β -lactamasa, las isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y flucloxacilina) y la nafcilina. Para los agentes administrados por vía oral, se debe tener cuidado para lograr una exposición suficiente en el sitio de la infección. Los estafilococos resistentes a cefoxitina son resistentes a todas las penicilinas.

^{3b} La mayoría de los estafilococos coagulasa negativos son productores de penicilinas y algunos son resistentes a meticilina. Cualquiera de los mecanismos los hace resistentes a bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina y ticarcilina. Ningún método disponible actualmente puede detectar de manera fiable la producción de penicilinas en estafilococos coagulasa negativos, aunque la resistencia a meticilina se puede detectar con cefoxitina, tal y como se describe.

⁴ *S. saprophyticus* sensibles a ampicilina son mecA-negativo y sensibles a ampicilina, amoxicilina y piperacilina (con o sin inhibidor de β -lactamasa).

⁵ En *E. faecalis*, la sensibilidad a ampicilina, amoxicilina y piperacilina (con y sin inhibidor de β -lactamasa) es el fenotipo esperado, mientras que en *E. faecium*, la resistencia es común. Los aislados resistentes a la ampicilina pueden reportarse resistentes a la ampicilina, la amoxicilina y la piperacilina (con o sin inhibidor). Para *E. faecalis* que prueban resistencia a la ampicilina con difusión en disco, confirme con una prueba de CIM.

⁶ Para descartar la presencia de mecanismos de resistencia a betalactámicos se debe usar la prueba de detección con un disco de 1 μ g de oxacilina o la prueba de CMI a bencilpenicilina. Cuando la prueba es negativa (zona de inhibición de oxacilina ≥ 20 mm o CMI de bencilpenicilina $\leq 0,06$ mg/l), todos los agentes betalactámicos para los que se dispone de puntos de corte clínicos se pueden notificar como sensibles sin más pruebas.

⁷ Los puntos de corte de la aminopenicilina en los enterococos se basan en la administración intravenosa. La administración oral es relevante solo para las infecciones del tracto urinario.

⁸ La adición de un inhibidor de β -lactamasa no añade beneficio clínico.

⁹ La bencilpenicilina (CMI o difusión en disco) se puede utilizar para detectar resistencia a

betalactámicos en estreptococos del grupo viridans. Los aislados con un resultado negativo se pueden informar como sensibles a los agentes betalactámicos para los que se dispone de puntos de corte clínicos. En los aislados con un resultado positivo, se debe estudiar la sensibilidad a agentes individuales. Para los aislados con un resultado negativo en la detección de resistencias a bencilpenicilina ($CMI \leq 0,25$ mg/l), la sensibilidad se puede inferir a partir de la bencilpenicilina o la ampicilina. Para los aislados con un resultado positivo (CMI de bencilpenicilina $> 0,25$ mg/l), la sensibilidad se infiere a partir de la ampicilina.

La prevalencia de resistencias varía según la zona geográfica y evoluciona en función del tiempo en algunas especies, por lo que es deseable disponer de la información local sobre resistencias, en particular cuando se traten infecciones graves. En caso necesario, debe buscarse consejo experto cuando la prevalencia local de resistencias sea tal que la utilidad del agente, al menos en algunos tipos de infecciones, sea cuestionable.

<p>Especies frecuentemente sensibles</p> <p>Microorganismos grampositivos aerobios</p> <p><i>Enterococcus faecalis</i></p> <p><i>Gardnerella vaginalis</i></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a la meticilina)£</p> <p>Estafilococos coagulasa negativos (sensibles a la meticilina)</p> <p><i>Streptococcus agalactiae</i></p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i>¹</p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i> y otros estreptococos beta-hemolíticos</p> <p>Grupo de <i>Streptococcus viridans</i></p> <p>Microorganismos gramnegativos aerobios</p> <p><i>Capnocytophaga</i> spp.</p> <p><i>Eikenella corrodens</i></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i>²</p> <p><i>Moraxella catarrhalis</i></p> <p><i>Pasteurella multocida</i></p> <p>Microorganismos anaerobios</p> <p><i>Bacteroides fragilis</i></p> <p><i>Fusobacterium nucleatum</i></p> <p><i>Prevotella</i> spp.</p>
<p>Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema</p> <p>Microorganismos grampositivos aerobios</p> <p><i>Enterococcus faecium</i> \$</p> <p>Microorganismos gramnegativos aerobios</p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i></p> <p><i>Proteus mirabilis</i></p> <p><i>Proteus vulgaris</i></p>
<p>Microorganismos inherentemente resistentes</p>

<p>Microorganismos gramnegativos aerobios</p> <p><i>Acinetobacter</i> spp.</p> <p><i>Citrobacter freundii</i></p> <p><i>Enterobacter</i> spp.</p> <p><i>Legionella pneumophila</i></p> <p><i>Morganella morganii</i></p> <p><i>Providencia</i> spp.</p> <p><i>Pseudomonas</i> spp.</p> <p><i>Serratia</i> spp.</p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p>Otros microorganismos</p> <p><i>Chlamyphila pneumoniae</i></p> <p><i>Chlamyphila psittaci</i></p> <p><i>Coxiella burnetti</i></p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>§ Sensibilidad natural intermedia en ausencia de un mecanismo de resistencia adquirido.</p> <p>£ Todos los estafilococos resistentes a la meticilina son resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico</p> <p>¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente a la penicilina no debe tratarse con esta presentación de amoxicilina/ácido clavulánico (ver secciones 4.2 y 4.4).</p>
<p>² Se han comunicado cepas con disminución de la sensibilidad en algunos países de la UE, con una frecuencia mayor del 10 %.</p>

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La amoxicilina y el ácido clavulánico se disocian por completo en solución acuosa a pH fisiológico. Los dos componentes se absorben bien y de forma rápida mediante la vía de administración oral. Después de la administración oral, la amoxicilina y el ácido clavulánico son biodisponibles aproximadamente en un 70 %. Los perfiles plasmáticos de ambos componentes son similares y el tiempo hasta la concentración plasmática máxima (t_{max}) en cada caso es de aproximadamente una hora.

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

Media (\pm DE) de parámetros farmacocinéticos					
Principios activos administrados	Dosis	C_{max}	t_{max} *	AUC (0-24 h)	$t_{1/2}$
	(mg)	(μ g/ml)	(h)	(μ g.h/ml)	(h)
Amoxicilina					
AMX/AC 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					
AMX/AC	125	2,40	1,5	15,72 ± 3,86	0,98 ±
500 mg/125 mg		± 0,83	(1,0-2,0)		0,12
AMX – amoxicilina, AC – ácido clavulánico					
* Mediana (rango)					

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

Distribución

Alrededor del 25 % del ácido clavulánico plasmático total y el 18 % de la amoxicilina plasmática total están unidos a proteínas. El volumen de distribución aparente es aproximadamente de 0,3-0,4 l/kg para amoxicilina y de 0,2 l/kg para el ácido clavulánico.

Después de la administración intravenosa, se han encontrado tanto amoxicilina como ácido clavulánico en la vesícula biliar, el tejido abdominal, la piel, la grasa, los tejidos musculares, los líquidos sinovial y peritoneal, la bilis y el pus. La amoxicilina no se distribuye adecuadamente en el líquido cefalorraquídeo.

A partir de estudios en animales, no hay pruebas de retención significativa en el tejido de material derivado del fármaco referente a ninguno de los componentes. La amoxicilina, como la mayoría de las penicilinas, puede detectarse en la leche humana. También pueden detectarse trazas de ácido clavulánico en la leche materna.

Se ha demostrado que tanto la amoxicilina como el ácido clavulánico atraviesan la barrera placentaria (ver sección 4.6).

Biotransformación

La amoxicilina se excreta parcialmente en la orina como ácido peniciloico inactivo en cantidades equivalentes hasta el 10 % - 25 % de la dosis inicial. El ácido clavulánico se metaboliza ampliamente en el ser humano y se elimina en la orina y las heces y como dióxido de carbono en el aire espirado.

Eliminación

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

Amoxicilina/ácido clavulánico tiene una semivida de eliminación media de aproximadamente una hora y un aclaramiento medio total de aproximadamente 25 l/h en sujetos sanos. Aproximadamente del 60 % al 70 % de la amoxicilina y aproximadamente del 40 % al 65 % del ácido clavulánico se excretan inalterados en la orina durante las primeras 6 h después de la administración única de comprimidos de amoxicilina/ácido clavulánico 250 mg/125 mg o 500 mg/125 mg. En diversos estudios se ha observado que la excreción urinaria es del 50-85 % para la amoxicilina y entre el 27 % - 60 % para el ácido clavulánico durante un periodo de 24 horas. En el caso del ácido clavulánico, la mayor cantidad del fármaco se excreta durante las primeras 2 horas después de la administración.

El uso concomitante del probenecid retrasa la excreción de amoxicilina, pero no retrasa la excreción renal de ácido clavulánico (ver sección 4.5).

Edad

La semivida de eliminación de la amoxicilina es similar en niños de 3 meses a 2 años y niños mayores y adultos. En niños (incluidos recién nacidos prematuros) en la primera semana de la vida, el intervalo de administración no debe superar la administración dos veces al día debido a la inmadurez de la vía renal de eliminación. Como los pacientes de edad avanzada tienden a una disminución de la función renal, se recomienda precaución en la selección de la dosis y podría ser útil vigilar la función renal.

Sexo

Después de la administración oral de amoxicilina/ácido clavulánico a varones y mujeres sanos, el sexo no mostró un impacto significativo sobre la farmacocinética de la amoxicilina o el ácido clavulánico.

Alteración de la función renal

El aclaramiento sérico total de amoxicilina/ácido clavulánico disminuye proporcionalmente con la disminución de la función renal. La reducción del aclaramiento del fármaco es más pronunciada en la amoxicilina que en el ácido clavulánico, porque una mayor proporción de amoxicilina se excreta por vía renal. Por tanto, las dosis en la insuficiencia renal deben impedir la acumulación indebida de la amoxicilina al tiempo que se mantienen niveles adecuados de ácido clavulánico (ver sección 4.2).

Alteración de la función hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática deben tratarse con precaución y la función hepática debe vigilarse a intervalos periódicos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no revelan un peligro especial para los seres humanos de acuerdo con estudios de seguridad farmacológica, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

Los estudios de toxicidad de dosis repetidas con amoxicilina/ácido clavulánico en perros demuestran irritación gástrica y vómitos, así como cambio de color de la lengua.

No se han realizado estudios de carcinogénesis con Amoxicilina/ácido clavulánico SUN o sus componentes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Carboximetilalmidón sódico (tipo A)

Sílice coloidal anhidra

Povidona (K 30)

Eudragit E100

Estearato magnésico

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 400

Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años

Los comprimidos deben utilizarse durante los 30 días siguientes a la apertura de la bolsa.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVdC/Alu dentro de una bolsa (film de poliéster/lámina de aluminio/film de poliéster/polietileno) con un sobre conteniendo 1g de desecante.

Envases que contienen 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 24, 30, 40 ó 50 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V,
Polarisavenue 87,
2132JH Hoofddorp,
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

64.898

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

19 de noviembre de 1998

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2023

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>