FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 1.000 mg/200 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1.000 mg de amoxicilina (como amoxicilina sódica) y 200 mg de ácido clavulánico (como clavulanato potásico).

Amoxicilina/ácido clavulánico NORMON 1.000 mg/200 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG contiene:

Sodio: 62,9 mg (2,7 mmol) por vial.
Potasio: 39,2 mg (1 mmol) por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.
Viales que contienen un polvo estéril de color blanco a blanquecino.

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):

- Infecciones graves de oído, nariz y garganta (como mastoiditis, infecciones periamigdalinas, epiglotitis y sinusitis cuando va acompañado por signos y síntomas sistémicos graves)
- 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 graves con celulitis diseminada
- Infecciones de los huesos y articulaciones, en particular osteomielitis
- Infecciones intra-abdominales
- Infecciones genitales femeninas.

Profilaxis de las infecciones asociadas a procedimientos de cirugía mayor, tales como:
- Tracto gastrointestinal
- Cavidad pélvica
- Cabeza y cuello
- Cirugía del tracto biliar.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las dosis se expresan en relación al contenido de amoxicilina/ácido clavulánico excepto cuando se dan por un componente individual.
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 ratios de amoxicilina y ácido clavulánico) (ver secciones 4.4 y 5.1).

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 1.000 mg/200 mg polvo para solución inyectable y para perfusión proporciona una dosis diaria total de 3.000 mg de amoxicilina y 600 mg de ácido clavulánico cuando se administra como se indica a continuación. Si se considera que es necesaria una dosis más alta de amoxicilina se debe valorar la posibilidad de usar otra formulación de amoxicilina/ácido clavulánico intravenosa para evitar la administración innecesaria de altas dosis diarias de ácido clavulánico.

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. El tratamiento no debería sobrepasar 14 días sin efectuar una revisión (ver sección 4.4 en cuanto a tratamiento prolongado).

Se debe prestar especial atención a las guías locales sobre las frecuencias de dosis para la amoxicilina/ácido clavulánico.

Adultos y niños ≥ 40 kg

Para el tratamiento de infecciones indicadas en la sección 4.1: 1.000 mg/200 mg cada 8 horas

Para profilaxis quirúrgica	Para cirugías de menos de 1 hora de duración, la dosis recomendada de amoxicilina/ácido clavulánico es de 1.000 mg/200 mg a 2.000 mg/200 mg administrados en la inducción de la anestesia. (Se pueden alcanzar dosis de 2.000 mg/200 mg usando una formulación alternativa de amoxicilina/ácido clavulánico intravenoso). Para cirugías de más de 1 hora de duración, la dosis recomendada de amoxicilina/ácido clavulánico es 1.000 mg/200 mg a 2.000 mg/200 mg administrados en la inducción de la anestesia, con hasta 3 dosis de 1.000 mg/200 mg en 24 horas. Cuando existan signos clínicos claros de infección en la operación se requerirá el tratamiento habitual por vía oral o intravenosa tras la operación.

Niños < 40 kg

Dosis recomendadas:

- *Niños de 3 meses o más:* 25 mg/5 mg por kg de peso cada 8 horas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- *Niños de menos de 3 meses o que pesen menos de 4 kg:* 25 mg/5 mg por kg de peso, cada 12 horas.

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 aclaramiento de creatinina (CrCl) mayor de 30 ml/min.

Adultos y niños ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	Dosis inicial de 1.000 mg/200 mg y después 500 mg/100 mg administrados dos veces al día.
CrCl < 10 ml /min	Dosis inicial de 1.000 mg/200 mg y después 500 mg/100 mg administrados cada 24 horas.
Hemodiálisis	Dosis inicial de 1.000 mg/200 mg seguidos de 500 mg/100 mg cada 24 horas, más una dosis de 500 mg/100 mg al final de la diálisis (cuando las concentraciones séricas de amoxicilina y ácido clavulánico disminuyen).

Niños < 40 kg

CrCl: 10 – 30 ml/min	25 mg/5 mg por kg administrados cada 12 horas.
CrCl < 10 ml /min	25 mg/5 mg por kg administrados cada 24 horas.
Hemodiálisis	25 mg/5 mg por kg administrados cada 24 horas, más una dosis de 12,5 mg/2,5 mg por kg al final de la diálisis (cuando las concentraciones séricas de amoxicilina y ácido clavulánico disminuyen).

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 intravenosa.

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON puede ser administrado por inyección intravenosa lenta durante un periodo de 3 a 4 minutos directamente en una vena o mediante un goteo o por perfusión durante de 30 a 40 minutos. Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON no es adecuado para la administración intramuscular.

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON se debe administrar a los niños menores de 3 meses solamente por perfusión.

El tratamiento con Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON puede iniciarse usando una formulación intravenosa y completar con una formulación oral apropiada para cada paciente.

Para las instrucciones sobre la reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.3. Contraindicaciones

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

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

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves y, a veces, mortales (incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas graves), 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). 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 puede que no sea 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. Ya que no hay datos específicos disponibles para T>CMI y los datos de presentaciones orales comparables son límites, esta presentación (sin amoxicilina adicional) puede no ser adecuada 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 con 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 generalizada aguda (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 se debe emplear con precaución en pacientes con evidencia de insuficiencia hepática (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.8).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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. Éstos 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, incluida la amoxicilina, 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 prescriban anticoagulantes de forma concomitante. Se deberán hacer ajustes de dosis en los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación (ver secciones 4.5 y 4.8).

En pacientes con insuficiencia renal es necesario ajustar la pauta posológica de acuerdo al grado de insuficiencia (ver sección 4.2).

En muy raras ocasiones, se ha observado cristaluria (incluyendo lesión renal aguda) 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 la permeabilidad del catéter (ver secciones 4.8 y 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 polifuranosas con este test. Por tanto, los resultados positivos deben ser interpretados con cautela y confirmados mediante otros métodos diagnósticos.

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 Amoxicilina/Ácido clavulánico Normon) en ausencia de síntomas alégicos en la piel o respiratorios. Otros síntomas pueden incluir dolor abdominal, diarrea, hipotensión o leucocitos con neutrofilia. Ha habido casos graves que incluyen progresión a shock.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Este medicamento contiene 62,9 mg (2,7 mmol) de sodio por vial, equivalente a 3,1 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 39,2 mg (1,0 mmol) de potasio por vial, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con la insuficiencia renal o con dietas pobres en potasio.

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 y a los que se prescribe amoxicilina. Si es necesaria la co-administración se deben controlar 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 aumento potencial aumento en su toxicidad.

Probenecid

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

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 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 el embarazo, salvo que el médico lo considere esencial.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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. Se debe tener en cuenta la posibilidad de sensibilización.
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, mediante la clasificación de órganos del Sistema MedDRA.

Para clasificar la frecuencia de reacciones adversas se han utilizado los siguientes términos:
Muy frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras (<1/10.000)
No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones	
Candidiasis mucocutánea	Frecuente
Sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Leucopenia reversible (incluyendo neutropenia)	Rara
Trombocitopenia	Rara
Agranulocitosis reversible	No conocida
Anemia hemolítica	No conocida
Prolongación del tiempo de hemorragia y de protrombina[1]	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico[10]	
Edema angioneurótico	No conocida
Anafilaxia	No conocida
Síndrome de la enfermedad del suero	No conocida
Vasculitis por hipersensibilidad	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	Poco frecuente
Cefalea	Poco frecuente
Convulsiones[2]	No conocida
Meningitis aséptica	No conocida
Trastornos vasculares	
Tromboflebitis[3]	Rara
Trastornos gastrointestinales	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Diarrea	Frecuente
Náuseas	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente
Indigestión	Poco frecuente
Colitis asociada al uso de antibióticos[4]	No conocida
Síndrome de enterocolitis inducido por fármaco	No conocida
Pancreatitis aguda	No conocida
Trastornos hepatobiliares	
Aumento de los niveles de AST y/o ALT [5]	Poco frecuente
Hepatitis[6]	No conocida
Ictericia colestásica[6]	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo [7]	
Erupción cutánea	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente
Urticaria	Poco frecuente
Eritema multiforme	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	No conocida
Necrólisis epidérmica tóxica	No conocida
Dermatitis exfoliativa vesiclar	No conocida
Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEAG)[9]	No conocida
Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	No conocida
Enfermedad por IgA lineal	No conocida
Trastornos renales y urinarios	
Nefritis intersticial	No conocida
Cristaluria (incluyendo lesión renal aguda)[8]	No conocida
Trastornos cardíacos	
Síndrome de Kounis	No conocida

[1] Ver sección 4.4
[2] Ver sección 4.4
[3] En el lugar de inyección.
[4] Incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica (ver sección 4.4)
[5] 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.
[6] Estos efectos se han notificado con otras penicilinas y cefalosporinas (ver sección 4.4).
[7] Si apareciera una reacción de dermatitis por hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento (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 del Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos de sobredosis

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 intravenosa 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.

La amoxicilina/ácido clavulánico se puede eliminar del torrente circulatorio mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: combinaciones de penicilinas, incluyendo inhibidores de beta-lactamasas; código ATC: J01CR02

Mecanismo 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, normalmente 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 enzimas beta-lactamasas y previene la inactivación de la amoxicilina. El ácido clavulánico no ejerce por sí mismo 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>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 de unión a las penicilinas (PBP) que reducen la afinidad del agente bacteriano por la diana.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Puntos de corte

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

Microorganismo	Puntos de corte / Sensibilidad (µg/ml)		
	Sensible	Intermedio	Resistente
Haemophilus influenzae[1]	≤ 1	-	> 1
Moraxella catarrhalis[1]	≤ 1	-	> 1
Staphylococcus aureus[2]	≤ 2	-	> 2
Estafilococos Coagulasa negativos [2]	≤ 0,25		> 0,25
Enterococcus[1]	≤ 4	8	> 8
Streptococcus A, B, C, G5	≤ 0,25	-	> 0,25
Streptococcus pneumoniae[3]	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae[1,4]	-	-	> 8
Anaerobios Gram-negativos [1]	≤ 4	8	> 8
Anaerobios Gram-positivos [1]	≤ 4	8	> 8
Puntos de corte de especies no relacionadas[1]	≤ 2	4-8	> 8

[1] 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.

[2] Los valores citados son para concentraciones de oxacilina.

[3] Los valores de los puntos de corte de la tabla se basan en los puntos de corte de ampicilina.

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

[5] 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.

Especies frecuentemente sensibles
Microorganismos aerobios Gram-positivos
Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
*Staphylococcus aureus (*sensible a meticilina)£
Estafilococos coagulasa negativos *(*sensibles a meticilina)£
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae [1]
Streptococcus pyogenes y otros estreptococos beta-hemolíticos
Grupo Streptococcus viridans
Microorganismos aerobios Gram-negativos
Actinobacillus actinomycetemcomitans
Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae[2]
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae§
Pasteurella multocida

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Microorganismos anaerobios *Bacteroides fragilis* *Fusobacterium nucleatum* *Prevotella* spp.
Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Microorganismos aerobios Gram-positivos *Enterococcus faecium* $ Microorganismos aerobios Gram-negativos *Escherichia coli* *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae* *Proteus mirabilis* *Proteus vulgaris*
Microorganismos intrínsecamente resistentes
Microorganismos aerobios Gram-negativos *Acinetobacter* sp. *Citrobacter freundii* *Enterobacter* sp. *Legionella pneumophila* *Morganella morganii* *Providencia* spp. *Pseudomonas* sp. *Serratia* sp. *Stenotrophomonas maltophilia* Otros microorganismos *Chlamydia trachomatis* *Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydophila psittacci* *Coxiella burnetti* *Mycoplasma pneumoniae*
$ Sensibilidad intermedia natural en ausencia de mecanismo de resistencia adquirido. £ Todos los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico. § Todas las cepas con resistencia a amoxicilina no mediada por beta-lactamasas son resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico. 1 Esta presentación de amoxicilina/ácido clavulánico puede no ser adecuada para el tratamiento de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina (ver secciones 4.2 y 4.4). 2 Se han notificado cepas con sensibilidad disminuida en algunos países de la UE con una frecuencia mayor del 10%.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los resultados farmacocinéticos de los estudios en los cuales amoxicilina/ácido clavulánico fue administrado a grupos de voluntarios sanos ya sea 500 mg/100 mg o 1.000 mg/200 mg administrados como inyección por bolus intravenoso se presentan a continuación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Parámetros farmacocinéticos medios (±SD) Inyección Bolus intravenoso					
Dosis administrada	Amoxicilina				
	Dosis	Media de los picos de conc sérica (µg/ml)	T 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Recuperación urinaria (%, 0 – 6 h)
Amox./Clav. 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
Amox./Clav. 1.000 mg/200 mg	1.000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
	Ácido clavulánico				
Amox./Clav. 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
Amox./Clav. 1.000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
Amox.- amoxicilina Clav.- Ácido clavulánico.					

Distribución

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

Tras la administración intravenosa, se han detectado amoxicilina y ácido clavulánico en la 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 (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 la orina en la forma inactiva ácido peniciloico en cantidades equivalentes hasta un 10 - 25% de la dosis inicial. En el hombre, el ácido clavulánico se metaboliza ampliamente y se elimina 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

amoxicilina y un 40 a un 65% del ácido clavulánico se excretan inalterados por la orina durante las primeras 6 horas tras la administración de una única inyección intravenosa en bolus de 500 mg/100 mg o 1000mg/125 mg. Varios estudios han demostrado que la eliminación urinaria es del 50-85% para amoxicilina y entre un 27-60% para el ácido clavulánico en 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 del ácido clavulánico (ver sección 4.5).

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Edad

La semivida de eliminación de amoxicilina es similar en niños de 3 meses a 2 años, y 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.

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 los 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 NORMON o sus componentes.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

No contiene excipientes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto aquellos indicados en la sección 6.6. La asociación de amoxicilina y ácido clavulánico es incompatible con:

- sangre y plasma
- hidrocortisona succinato
- soluciones de aminoácidos
- hidrolizados de proteínas
- emulsiones de lípidos
- fenilefrina ClH
- soluciones de manitol (a concentraciones diuréticas)

No deben utilizarse como disolventes soluciones inyectables de glucosa (dextrosa), bicarbonato sódico o dextrano.

En caso de prescripción conjunta de Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON y un aminoglucósido, no deben mezclarse los antibióticos en la misma jeringa o frasco de perfusión, ya que en estas condiciones puede producirse una pérdida de actividad del aminoglucósido.

6.3. Periodo de validez

Viales cerrados: 2 años.

Estabilidad de las disoluciones preparadas:

Viales reconstituidos (para inyección intravenosa o antes de su dilución para perfusión)

La solución obtenida tras la reconstitución (1 vial con 20 ml de agua para inyectables Ph. Eur.), debe administrar o diluir inmediatamente en los 20 minutos siguientes a su preparación.

El producto reconstituido debe ser administrado en los 20 minutos siguientes tras su preparación.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debería ser utilizado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes de la administración son responsabilidad del usuario y no deberían exceder normalmente de 24 h entre 2 a 8°C, a no ser que la reconstitución, dilución etc. hayan tenido lugar en condiciones asépticas validadas.

Viales reconstituidos y diluidos para perfusión

Reconstitución del vial (ver epígrafe anterior)

La disolución obtenida al diluir **inmediatamente** el vial reconstituido, con 100 ml de agua para inyectables Ph. Eur. o NaCl 0,9% o lactato de sodio 1/6M o solución de Ringer o solución de Hartmann se ha demostrado que es estable desde el punto de vista químico y físico durante 60 minutos a 25°C ± 2°C/ 60% ±5% HR.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debería ser utilizado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes de la administración son responsabilidad del usuario y no deberían exceder normalmente de 24 h 2 a 8°C, a no ser que la reconstitución, dilución etc. hayan tenido lugar en condiciones asépticas validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases de 1 vial.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Preparación de soluciones para inyección intravenosa

El solvente habitual es agua para preparaciones inyectables Ph.Eur. Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 1.000 mg/200 mg debe disolverse en 20 ml de solvente. Esto resulta en aproximadamente 20,9 ml de solución para uso en dosis única. Se puede observar una coloración rosa pálido durante la reconstitución. Las soluciones reconstituidas son normalmente incoloras o con un color paja pálido.

Amoxicilina/ácido clavulánico debe administrarse dentro de los 20 minutos después de la reconstitución.

Preparación de soluciones para perfusión intravenosa

Los viales de Amoxicilina/ácido clavulánico no son adecuados para uso en dosis múltiples.

Amoxicilina/ácido clavulánico debe ser reconstituido tal y como se describe arriba para la inyección. Inmediatamente la solución reconstituida debe añadirse a 100 ml de fluido de perfusión usando una minibolsa o bureta en línea.

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

66425

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

FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN: 4 de Noviembre de 2004

FECHA DE RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN: Agosto de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2023

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios