FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

Amoxicilina/Ácido clavulánico Normon 875 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película 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 comprimido recubierto con película de Amoxicilina/Ácido clavulánico Normon 875 mg/125 mg contiene 875 mg de amoxicilina (como amoxicilina trihidrato) y 125 mg de ácido clavulánico (como clavulanato potásico).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

Excipiente(s) con efecto conocido

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.

875 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimidos recubiertos con película, 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.

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.

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

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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 la posibilidad del 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).

500 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película:

Para adultos y niños ≥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 Normon para evitar la administración innecesaria de dosis altas de ácido clavulánico (ver secciones 4.4 y 5.1).

875 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película:

Para adultos y niños ≥40 kg esta formulación de Amoxicilina/Ácido clavulánico Normon proporciona una dosis diaria total de 1.750 mg de amoxicilina/250 mg de ácido clavulánico con la dosis de dos veces al día y 2.625 mg de amoxicilina / 375 mg de ácido clavulánico con la dosis de tres veces al día 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 Normon 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 ≥ 40 kg

Dosis recomendadas para Amoxicilina/Ácido clavulánico Normon 500 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

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

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

Dosis recomendadas para Amoxicilina/Ácido clavulánico Normon 875 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

- Dosis estándar: (para todas las indicaciones) 875 mg/125 mg administrada dos veces al día;
- Dosis superior (especialmente para infecciones tales como otitis media, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio inferior e infecciones del tracto urinario): 875 mg/125 mg administrada tres veces al día.

Niños < 40 kg

Los niños pueden ser tratados con amoxicilina/ácido clavulánico comprimidos, con la suspensión o con los sobres pediátricos.

Dosis recomendadas para Amoxicilina/Ácido clavulánico Normon 500 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

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

Como los comprimidos no se pueden partir, los niños de menos de 25 kg no deben ser tratados con los comprimidos.

La siguiente tabla presenta la dosis recibida (mg/kg peso corporal) en niños que pesen de 25 a 40 kg tras la administración de un comprimido de 500/125 mg.

Peso corporal [kg]	40	35	30	25	Dosis única recomendada [mg/kg peso corporal] (ver arriba)
Amoxicilina [mg/kg peso corporal] por dosis única (1 comprimido recubierto con película)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67 - 20
Ácido clavulánico a [mg/kg peso corporal] por dosis única (1 comprimido recubierto con película)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67 - 5

Los niños de 6 años o menores o que pesen menos de 25 kg deben ser tratados preferiblemente con los sobres o la suspensión.
No hay datos clínicos disponibles de las formulaciones de amoxicilina/ácido clavulánico en proporción 4:1 de más de 40 mg/10 mg/kg al día en niños menores de 2 años.

Dosis recomendadas para Amoxicilina/Ácido clavulánico Normon 875 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

- 25 mg/3,6 mg/kg/día a 45 mg/6,4 mg/kg/día dividida en dos dosis al día;

- Hasta 70 mg/10 mg/kg/día dividida en dos dosis al día (para infecciones tales como otitis media, sinusitis e infecciones del tracto respiratorio inferior).

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

Como los comprimidos no se pueden partir, los niños de menos de 25 kg no deben ser tratados con los comprimidos.

La siguiente tabla presenta la dosis recibida (mg/kg peso corporal) en niños que pesen de 25 a 40 kg tras la administración de un comprimido de 875/125 mg.

Peso corporal [kg]	40	35	30	25	Dosis única recomendada [mg/kg peso corporal] (ver arriba)
Amoxicilina [mg/kg peso corporal] por dosis única (1 comprimido recubierto con película)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 – 22,5 (hasta 35)
Ácido clavulánico a [mg/kg peso corporal] por dosis única (1 comprimido recubierto con película)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 – 3,2 (hasta 5)

Los niños que pesen menos de 25 kg deben ser tratados preferiblemente con la suspensión o sobres pediátricos.

No hay datos clínicos disponibles para las formulaciones de amoxicilina/ácido clavulánico en proporción 7:1 con respecto a dosis superiores a 45 mg/6,4 mg por kg al día, en niños menores 2 años.

No hay datos clínicos disponibles para las formulaciones de amoxicilina/ácido clavulánico en proporción 7:1 para pacientes menores de 2 meses de edad. Por tanto, no se pueden hacer recomendaciones en esta población.

Pacientes de edad avanzada

No se considera necesario un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

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

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 ≥ 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

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

	niveles circulantes del fármaco, se administrarán 15 mg/3,75 mg por kg tras la hemodiálisis.

Amoxicilina/Ácido clavulánico Normon 875 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

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

En pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, no se recomienda el uso de las presentaciones de amoxicilina/ácido clavulánico de proporción 7:1, ya que no hay recomendaciones de ajustes de dosis disponibles.

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.

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

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 (por ejemplo, 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 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.

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

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 insufiencia hepática (ver sección 4.2, 4.3 y 4.8).

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

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

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 (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 que no se produce una obstrucción (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.

Advertencias sobre excipientes:

Amoxicilina/Ácido clavulánico Normon 125 mg/31,25 mg/5 ml polvo para suspensión oral EFG contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Amoxicilina/Ácido clavulánico Normon 125 mg/31,25 mg/5 ml polvo para suspensión oral contiene 0.4 mg de benzoato de sodio en cada ml. El benzoato de sodio puede aumentar el riesgo de ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos) en los recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad).

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

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

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 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 de 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 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. 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.

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

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 (≥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 sistema linfático	
Leucopenia reversible (incluyendo neutropenia)	Rara
Trombocitopenia	Rara
Agranulocitosis reversible	No conocida
Anemia hemolítica	No conocida
Prolongación del tiempo de hemorragia y 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
Hiperactividad reversible	No conocida
Convulsiones[2]	No conocida
Meningitis aséptica	No conocida
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	Frecuente
Náuseas[3]	Frecuente

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

Vómitos	Frecuente
Indigestión	Poco frecuente
Colitis asociada al uso de antibióticos[4]	No conocida
Lengua pilosa negra	No conocida
Alteración en la coloración de los dientes[11]	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 colestática[6]	No conocida
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo [7]	
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 ampollosa	No conocida
Pustulosis exantemática aguda generalizada (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] 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.

[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

[11] 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.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: www.notificaRAM.es

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 pacientes con catéteres en la vejiga, especialmente tras la administración intravenosa de altas dosis. Se debe establecer un control periódico para comprobar 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 puede eliminarse del torrente circulatorio mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: combinaciones de penicilinas, incluyendo los 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, 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 la amoxicilina. El ácido clavulánico en sí mismo no ejerce efecto antibacteriano útil en la práctica clínica.

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

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 que se unen a la penicilina (PBP) que reducen la afinidad del agente bacteriano por la diana.

La impermeabilidad de la bacteria o los mecanimos 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	Resistente
Haemophilus influenzae	≤ 0,001[1]	> 2[1]
Moraxella catarrhalis	≤ 1[1]	> 1[1]
Staphylococcus spp.[11]	Nota[3,4]	Nota[3,4]
Enterococcus spp.[7]	≤ 4[1,5]	> 8[1,5]
Streptococcus A, B, C, G[2,8]	≤ 0,25[2]	> 0,25[2]
Streptococcus pneumoniae[9]	≤ 0,5[1,6]	> 1[1,6]
Enterobacterales	≤ 8[1]	> 8[1]
Enterobacterales en infecciones no complicadas del tracto urinario	≤ 32[1]	> 32[1]
Puntos de corte de especies no relacionadas	≤ 2[1]	> 8[1]
Estreptococos del grupo viridans	Nota[10]	Nota[10]
Pasteurella multocida	1[1]	1[1]
Burkholderia pseudomallei	0,001[1]	8[1]

[1] Los valores citados se refieren a la concentración de amoxicilina. Para el análisis de sensibilidad, la concentración de ácido clavulánico se fija en 2 mg/l.

[2] Los valores de punto de corte en la tabla se basan en puntos de corte de la bencilpenicilina. La susceptibilidad se infiere de la susceptibilidad a la bencilpenicilina.

[3] La mayoría de estafilococos son productores de penicilinasa 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 pueden ser notificados 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.

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

Los estafilococos resistentes a cefoxitina son resistentes a todas las penicilinas.

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

[5] La sensibilidad a ampicilina, amoxicilina y piperacilina (con y sin inhibidores de β-lactamasa) puede deducirse de la ampicilina. La resistencia a ampicilina es poco frecuente en *E. faecalis* (confirmar con la CMI) pero frecuente en *E. faecium*.

[6] Para excluir los mecanismos de resistencia a betalactámicos se puede usar la prueba de cribado con un disco de 1 µg de oxacilina o el test de CMI a bencilpenicilina.

[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] Los estreptococos de los grupos A, B, C y G no producen β-lactamasa. La adición de un inhibidor de β-lactamasa no añade beneficio clínico.

[9] *Streptococcus pneumoniae* no produce β-lactamasa. La adición de un inhibidor de β-lactamasa no añade beneficio clínico.

[10] Para los aislados sensibles a la bencilpenicilina, la sensibilidad se puede inferir de la bencilpenicilina o ampicilina. Para las cepas resistentes a la bencilpenicilina, la sensibilidad se infiere a partir de la ampicilina.

[11] *S. aureus* y *S. lugdunensis* con valores de CMI de cefoxitina >4 mg/l y *S. saprophyticus* con valores de CMI de cefoxitina >8 mg/l son resistentes a la meticilina, principalmente debido a la presencia del gen mecA o mecC. La difusión en disco predice de manera fiable la resistencia a la meticilina. Para los estafilococos distintos de *S. aureus, S. lugdunensis* y *S. saprophyticus*, la CMI de cefoxitina es un predictor de resistencia a la meticilina peor que la prueba de difusión en disco.

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
Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae[2]
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Microorganismos anaerobios
Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

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

Especies para las cuales 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 *Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* *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 [1] *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina no deben ser tratados con esta presentación de amoxicilina/ácido clavulánico (ver secciones 4.2 y 4.4). [2] Se han reportado cepas con sensibilidad disminuida en algunos países de la UE con una frecuencia mayor del 10%.

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

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 una 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 y 875 mg/125 mg comprimidos dos veces al día) a grupos de voluntarios sanos en ayunas.

Parámetros farmacocinéticos medios (±SD)					
Principio(s) activo(s) administrados	Dosis (mg)	C_{max} (µg/ml)	T_{max}* (h)	$AUC_{(0-24\ h)}$ (µg.h/ml)	T 1/2 (h)
Amoxicilina					
Amox/Clav. 500 mg/125 mg	500	7,19±2,26	1,50 (1,0-2,5)	53,5±8,87	1,15±0,20
Amox/Clav. 875 mg/125 mg	875	11,64±2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52±12,31	1,19±0,21
Ácido clavulánico					
Amox/Clav. 500 mg/125 mg	125	2,40±0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72±3,86	0,98±0,12
Amox/Clav. 875 mg/125 mg	125	2,18±0,99	1,25± (1,0-2,0)	10,16±3,04	0,96±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).

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

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.

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

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

- Crospovidona
- Almidón glicolato de sodio de patata
- Sílice coloidal
- Celulosa microcristalina (E-460i)
- Estearato de magnesio (E-470b)
- Hipromelosa
- Macrogol 6000
- Dióxido de titanio (E-171)
- Talco (E-553b)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Amoxicilina/Ácido clavulánico Normon 500 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película EFG se presenta en blíster de Al/Al en envases conteniendo 20 y 30 comprimidos recubiertos y envases clínicos con 500 comprimidos recubiertos.

Amoxicilina/Ácido clavulánico Normon 875 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película EFG se presenta en blíster de Al/Al-Poliamida-PVC en envases conteniendo 20 y 30 comprimidos recubiertos y envases clínicos con 500 comprimidos recubiertos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.
Si se fracciona el comprimido ingerir inmediatamente, ya que su exposición al medio ambiente en estas condiciones puede originar cambios de coloración.

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

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

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: 70189

Amoxicilina/Ácido clavulánico Normon 875 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 70188

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

Amoxicilina/Ácido clavulánico Normon 500 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Octubre 2008.
Amoxicilina/Ácido clavulánico Normon 875 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Octubre 2008.

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/

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