

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

Amoxicilina/Ácido clavulánico Aurovitas Pharma 875 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Amoxicilina/Ácido clavulánico Aurovitas Pharma 500 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

Cada comprimido recubierto con película contiene:

- Amoxicilina como trihidrato 500 mg
- Ácido clavulánico como sal de potasio 125 mg

Amoxicilina/Ácido clavulánico Aurovitas Pharma 875 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

Cada comprimido recubierto con película contiene:

- Amoxicilina como trihidrato 875 mg
- Ácido clavulánico como sal de potasio 125 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Amoxicilina/Ácido clavulánico Aurovitas Pharma 500 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película EFG son comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color blanco, grabados con la letra “A” por una cara y con el número “64” por la otra.

Amoxicilina/Ácido clavulánico Aurovitas Pharma 875 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película EFG son comprimidos recubiertos con película, con forma de cápsula, de color blanco, grabados con la letra “A” por una cara y con una ranura entre los números “6” y “5” por la otra.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Amoxicilina/Ácido clavulánico Aurovitas Pharma 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 la bronquitis crónica (diagnosticada adecuadamente).
- 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 extendida.

- Infecciones óseas y articulares, especialmente osteomielitis.

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales referentes a la prescripción de antibióticos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las dosis se expresan en términos de contenido en amoxicilina/ácido clavulánico salvo cuando las dosis se establecen en términos de un componente individual.

La dosis de Amoxicilina/Ácido clavulánico que se seleccione para tratar una infección individual deberá tener en cuenta:

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

Debería considerarse la posibilidad del uso de presentaciones alternativas de amoxicilina/ácido clavulánico (esto es, aquellas que proporcionen dosis más altas de amoxicilina y/o proporciones diferentes de amoxicilina con respecto al ácido clavulánico) (ver secciones 4.4 y 5.1).

Para adultos y niños ≥ 40 kg, la formulación de Amoxicilina/Ácido clavulánico Aurovitas Pharma 500 mg/125 mg proporciona una dosis diaria total de 1.500 mg de amoxicilina/ 375 mg de ácido clavulánico, la dosis total depende del peso). Para niños < 40 kg esta formulación 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 Aurovitas Pharma para evitar la administración innecesaria de dosis altas de ácido clavulánico (ver secciones 4.4 y 5.1).

Para adultos y niños ≥ 40 kg, la formulación de Amoxicilina/Ácido Clavulánico Aurovitas Pharma 875 mg/125 mg 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. Para niños < 40 kg esta formulación proporciona una dosis máxima diaria de 1.000-2.800 mg de amoxicilina/143-400 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 Aurovitas Pharma para evitar la administración innecesaria de dosis altas de ácido clavulánico (ver secciones 4.4 y 5.1).

La duración del tratamiento debe determinarse en función de la respuesta del paciente. Algunas infecciones (p.ej. osteomielitis) requieren periodos más largos de tratamiento. El tratamiento no debe exceder de 14 días sin revisión (ver sección 4.4 en lo que a terapia prolongada se refiere).

Adultos y niños ≥ 40 kg:

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

Niños < 40 kg:

20/5 mg/kg/día a 60/15 mg/kg/día divididos en tres dosis.

Los niños pueden ser tratados con Amoxicilina/Ácido clavulánico comprimidos con la suspensión o sobres pediátricos.

Dado que los comprimidos no se pueden dividir, los niños que pesen menos de 25 kg no deben ser tratados con este medicamento.

La siguiente tabla presenta la dosis recibida (mg/kg de peso corporal) en niños que pesen entre 25 kg y 40 kg al administrar un comprimido de 500 mg/125 mg.

Peso corporal [kg]	40	35	30	25	Dosis recomendada [mg/kg de peso corporal] (ver arriba)
Amoxicilina [mg/kg de peso corporal] por dosis (1 comprimido recubierto con película)	12.5	14.3	16.7	20.0	6.67 - 20
Ácido clavulánico [mg/kg de peso corporal] por dosis (1 comprimido recubierto con película)	3.1	3.6	4.2	5.0	1.67 - 5

Los niños de 6 años de edad y menos o de peso menor a 25 kg deben ser tratados preferentemente con Amoxicilina/Ácido Clavulánico suspensión o sobres pediátricos.

No se dispone de datos clínicos sobre dosis de formulaciones de amoxicilina/ácido clavulánico 4:1 mayores de 40/10 mg/kg por día en niños menores de 2 años.

Mayores de 65 años:

No se considera necesario ningún ajuste de dosis.

Insuficiencia renal:

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

No se requiere ningún ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina (ClCr) mayor de 30 ml/minuto.

Adultos y niños ≥ 40 kg:

ClCr: 10-30 ml/minuto	500 mg/125 mg dos veces al día
ClCr < 10 ml/minuto	500 mg/125 mg una vez al día

Hemodiálisis	500 mg/125 mg cada 24 horas, más 500 mg/125 mg durante la diálisis, a repetir al final de la diálisis (cuando las concentraciones séricas tanto de amoxicilina como de ácido clavulánico hayan disminuido).
--------------	---

Niños < 40 kg:

ClCr: 10-30 ml/minuto	15/3,75 mg/kg dos veces al día (máximo 500 mg/125 mg dos veces al día)
ClCr < 10 ml/minuto	15/3,75 mg/kg como dosis única diaria (máximo 500 mg/125 mg)
Hemodiálisis	15/3,75 mg/kg por día. Antes de la hemodiálisis 15/3,75 mg/kg. Deberán administrarse después de la hemodiálisis 15/3,75 mg por kg de cara a restaurar los niveles circulantes de fármaco.

Comprimidos de 875/125 mg:

Adultos y niños \geq 40 kg:

Dosis recomendadas:

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

Niños < 40 kg

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

Dosis recomendadas:

- 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 algunas infecciones (como otitis media, sinusitis e infecciones del tracto respiratorio inferior).

Dado que los comprimidos no se pueden dividir, los niños que pesen menos de 25 kg no deben tratarse con este medicamento.

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

Peso corporal [kg]	40	35	30	25	Dosis recomendada [mg/kg de peso corporal] (ver arriba)
Amoxicilina [mg/kg de peso corporal] por dosis (1 comprimido recubierto con película)	21.9	25.0	29.2	35.0	12.5 – 22.5 (up to 35)
Ácido	3.1	3.6	4.2	5.0	1.8 – 3.2 (up to

clavulánico [mg/kg de peso corporal] por dosis (1 comprimido recubierto con película)					5)
---	--	--	--	--	----

- Los niños que pesen menos de 25 kg deben ser tratados preferentemente con amoxicilina/ácido clavulánico suspensión o con sobres pediátricos.

No se dispone de datos clínicos sobre formulaciones de amoxicilina/ácido clavulánico 7:1 mayores de 45/6,4 mg/kg por día en niños menores de 2 años.

No se dispone de datos clínicos sobre formulaciones de amoxicilina/ácido clavulánico 7:1 en pacientes menores de 2 años. Por tanto no se pueden dar recomendaciones posológicas en esta población.

Mayores de 65 años:

No se considera necesario ningún ajuste de dosis.

Insuficiencia renal:

No se requiere ningún ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina (ClCr) mayor de 30 ml/minuto.

No se recomienda el uso de presentaciones de amoxicilina/ácido clavulánico con una relación de amoxicilina a ácido clavulánico de 7:1 en pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/minuto ya que no se dispone de recomendaciones de ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática:

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

Método de administración

Amoxicilina/Ácido clavulánico Aurovitas Pharma es para uso oral.

Tomar junto con las comidas para reducir el riesgo de 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 amoxicilina, a ácido clavulánico, a cualquiera de las penicilinas o a cualquier otro de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad inmediata grave (anafilaxis) a otro agente β -lactámico (p.ej. cefalosporinas, carbapenem o monobactam).
- Antecedentes de ictericia/insuficiencia hepática debidos a amoxicilina/ácido clavulánico (ver sección 4.8).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar la terapia con amoxicilina/ácido clavulánico, deberá explorarse cuidadosamente si el paciente ha experimentado reacciones de hipersensibilidad previas a penicilinas, cefalosporinas u otros agentes β -lactámicos (ver secciones 4.3 y 4.8).

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad (incluidas reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas graves) graves y en ocasiones fatales en pacientes sometidos a terapias 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 pueden ocurrir más probablemente en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas y en individuos atópicos. En caso de que se produjera una reacción alérgica deberá interrumpirse el tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico e instaurarse una terapia alternativa adecuada.

Se ha notificado síndrome de enterocolitis inducido por fármaco (DIES) principalmente en niños que reciben amoxicilina/clavulanato (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.

En caso de demostrarse que una infección se debe a un organismo u organismos sensibles a la amoxicilina, deberá considerarse la posibilidad de transferir al paciente del tratamiento de amoxicilina/ácido clavulánico a tratamiento con amoxicilina de acuerdo con la directriz oficial.

Esta presentación de Amoxicilina/Ácido clavulánico no es adecuada para utilizar cuando haya un alto riesgo de que los presuntos patógenos tengan una sensibilidad reducida o presenten resistencia a agentes β -lactámicos que no esté mediada por β -lactamasas susceptibles de inhibición por el ácido clavulánico. Esta presentación no debe usarse para tratar *S.pneumoniae* resistente a penicilina.

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

Debe evitarse el tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico si se sospecha de mononucleosis infecciosa ya que se ha asociado la aparición de erupción cutánea morbiliforme con esta condición tras el uso de amoxicilina.

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

El uso prolongado puede tener como consecuencia la proliferación de organismos no sensibles.

La aparición al comienzo del tratamiento de un eritema febril generalizado asociado con pústulas puede ser un síntoma de pustulosis exantematosas generalizadas (ver sección 4.8). Esta reacción requiere la interrupción del tratamiento con Amoxicilina/Ácido clavulánico y contraindica cualquier administración subsiguiente de amoxicilina.

Amoxicilina/Ácido clavulánico debe usarse con precaución en pacientes con evidencia de insuficiencia hepática (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.8).

Se han descrito efectos hepáticos predominantemente en varones y pacientes mayores de 65 años los cuales pueden estar asociados con un tratamiento prolongado. Estos efectos se han descrito muy raramente en niños. Los signos y síntomas ocurren generalmente en todas las poblaciones durante o escasamente después del tratamiento aunque en algunos casos pueden no ser aparentes hasta varias semanas después de que el tratamiento haya cesado. Son generalmente reversibles. Los efectos hepáticos pueden ser graves y, en circunstancias extremadamente raras, se han descrito fallecimientos. Estos han ocurrido casi siempre en

pacientes con alguna enfermedad subyacente grave o que estaban tomando conjuntamente medicamentos con potencial conocido de efectos hepáticos (ver sección 4.8).

Se ha descrito colitis asociada al antibiótico con casi todos los agentes antibacterianos incluyendo amoxicilina, pudiendo oscilar en gravedad de leve a potencialmente mortal (ver sección 4.8). Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o subsiguientemente a la administración de cualquier antibiótico. En caso de aparecer colitis asociada al antibiótico con Amoxicilina/Ácido clavulánico, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente, consultar a un médico e instaurar una terapia adecuada. En esta situación, están contraindicados los agentes antiperistálticos.

Durante la terapia prolongada se aconseja una evaluación periódica de las funciones del organismo incluyendo la función renal, hepática y hematopoyética.

Se ha descrito raramente prolongación del tiempo de protrombina en pacientes tratados con amoxicilina/ácido clavulánico. Deberá instaurarse un control adecuado cuando se prescriban conjuntamente anticoagulantes. Puede ser necesario ajustar la dosis de anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación (ver secciones 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).

Se ha observado muy raramente cristaluria (incluyendo lesión renal aguda) en pacientes con producción reducida de orina predominantemente con terapia parenteral. Se aconseja durante la administración de dosis altas de amoxicilina que se mantenga una ingesta adecuada de fluidos y de producción de orina de cara a reducir la posibilidad de cristaluria asociada a amoxicilina. En pacientes con catéteres vesicales deberá comprobarse regularmente la permeabilidad del catéter. (ver secciones 4.8 y 4.9).

Deberán utilizarse durante el tratamiento con amoxicilina métodos enzimáticos de glucosa oxidasa para determinar la presencia de glucosa en orina ya que pueden producirse resultados positivos falsos si se emplean métodos que no sean enzimáticos.

La presencia de ácido clavulánico en Amoxicilina/Ácido clavulánico Aurovitas Pharma puede causar una fijación inespecífica de IgG y albúmina por las membranas de los glóbulos rojos conduciendo a un falso positivo en la prueba de Coombs.

Se han comunicado resultados positivos en la prueba de detección de *Aspergillus* (Platelia *Aspergillus* EIA) de los laboratorios Bio-Rad en pacientes que recibieron amoxicilina/ácido clavulánico y que posteriormente se confirmó que no estaban infectados por *Aspergillus*. Se han comunicado casos de reacciones cruzadas entre polisacáridos y polifuranos no provenientes de *Aspergillus* y la prueba Platelia *Aspergillus* de Bio-Rad. Por lo tanto, los resultados positivos en la prueba realizada a pacientes en tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico deberán interpretarse con cautela y ser confirmados con otras pruebas diagnósticas.

Amoxicilina/Ácido clavulánico Aurovitas Pharma contiene sodio

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 penicilánicos se han usado ampliamente en la práctica sin que se haya descrito ninguna interacción. Sin embargo, se han publicado casos de aumento del índice internacional normalizado en pacientes mantenidos con acenocumarol o warfarina a los que se ha prescrito un tratamiento con amoxicilina. Si fuera necesaria la coadministración, deberán controlarse cuidadosamente el tiempo de protrombina o el índice internacional normalizado con la adición o retirada de

amoxicilina. Además, se puede necesitar tener que realizar ajustes en la dosis de los anticoagulantes orales (ver secciones 4.4 y 4.8).

Metotrexato

Las penicilinas pueden reducir la excreción del metotrexato causando un potencial aumento de la toxicidad.

Probenecid

No se recomienda el uso conjunto de probenecid. El probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. El uso conjunto de probenecid puede producir un aumento y prolongación de los niveles sanguíneos de amoxicilina pero no de ácido clavulánico.

Micofenolato de mofetilo

En pacientes que recibieron micofenolato de mofetilo se ha notificado una reducción en las concentraciones predosis del metabolito activo ácido micofenólico (MPA) de alrededor del 50% tras la administración oral de amoxicilina y ácido clavulánico. El cambio en el nivel predosis podría no representar con exactitud el cambio en la exposición global a MPA. Por tanto, no debería ser necesario modificar la dosis de micofenolato de mofetilo en ausencia de evidencia clínica de disfunción del injerto. Sin embargo, se debe realizar una monitorización clínica cuidadosa durante el tratamiento combinado y durante un periodo corto de tiempo tras el tratamiento antibiótico.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales no indican 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 aumento del 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 necrotizante en neonatos. Debe evitarse el uso durante el embarazo, salvo que el médico lo considere esencial.

Lactancia

Ambas sustancias se excretan por la leche materna (no se conoce ningún efecto del ácido clavulánico sobre el lactante). Por lo tanto, podrían producirse diarrea e infección fúngica de las membranas de las mucosas del 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 beneficio/riesgo por parte del médico.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha realizado ningún estudio de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, pueden aparecer reacciones adversas (p.ej. reacciones alérgicas, mareo, convulsiones) que pueden influenciar la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas son diarrea, náuseas y vómitos.

A continuación se resumen las reacciones adversas procedentes de estudios clínicos y estudios postcomercialización llevados a cabo con amoxicilina/ácido clavulánico ordenados de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA

Las reacciones adversas se describen de acuerdo con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$);

Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$);

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

Raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$);

Muy raras ($< 1/10.000$),

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

<u>Infecciones e infestaciones</u>	
Candidiasis mucocutánea	Frecuente
Proliferación de organismos no sensibles	Frecuencia no conocida
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	
Leucopenia reversible (incluyendo neutropenia)	Rara
Trombocitopenia	Rara
Agranulocitosis reversible	Frecuencia no conocida
Anemia hemolítica	Frecuencia no conocida
Prolongación del tiempo de hemorragia y tiempo de protrombina ¹	Frecuencia no conocida
<u>Trastornos del sistema inmunológico¹⁰</u>	
Edema angioneurótico	Frecuencia no conocida
Anafilaxis	Frecuencia no conocida
Síndrome de la pseudoenfermedad del suero	Frecuencia no conocida
Hipersensibilidad vascular	Frecuencia no conocida
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	
Mareos	Poco frecuentes
Cefalea	Poco frecuente
Hiperactividad reversible	Frecuencia no conocida
Convulsiones ²	Frecuencia no conocida
Meningitis aséptica	Frecuencia no conocida
<u>Trastornos cardíacos</u>	
Síndrome de Kounis	Frecuencia no conocida
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	
Diarrea	Muy frecuente
Náuseas ³	Frecuentes
Vómitos	Frecuentes
Indigestión	Poco frecuente
Colitis asociada al antibiótico ⁴	Frecuencia no conocida
Lengua pilosa negra	Frecuencia no conocida
Síndrome de enterocolitis inducido por fármaco	Frecuencia no conocida
Pancreatitis aguda	Frecuencia no conocida
<u>Trastornos hepato biliares</u>	
Aumento de ASAT y/o ALAT ⁵	Poco frecuente
Hepatitis ⁶	Frecuencia no conocida
Ictericia colestática ⁶	Frecuencia no conocida
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo⁷</u>	
Erupción cutánea	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente

Urticaria	Poco frecuente
Eritema multiforme	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	Frecuencia no conocida
Necrólisis epidérmica tóxica	Frecuencia no conocida
Dermatitis exfoliativa bullosa	Frecuencia no conocida
Pustulosis exantematosa generalizada aguda ⁹	Frecuencia no conocida
Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	Frecuencia no conocida
Enfermedad por IgA lineal	Frecuencia no conocida
<u>Trastornos renales y urinarios</u>	
Nefritis intersticial	Frecuencia no conocida
Cristaluria (incluyendo lesión renal aguda) ⁸	Frecuencia no conocida
¹ Ver sección 4.4. ² Ver sección 4.4. ³ Las náuseas se asocian más a menudo con dosis orales altas. Si las reacciones gastrointestinales son evidentes pueden reducirse tomando amoxicilina/ácido clavulánico junto con las comidas. ⁴ Incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica (ver sección 4.4). ⁵ Se ha observado un aumento moderado en la ASAT y/o ALAT en pacientes tratados con antibióticos β-lactámicos aunque la significancia de estos hallazgos es desconocida. ⁶ Estos efectos se han observado con otras penicilinas y cefalosporinas (ver sección 4.4). ⁷ El tratamiento debe suspenderse si ocurriera alguna reacción dermatítica de hipersensibilidad (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

Pueden ser evidentes síntomas gastrointestinales y desequilibrio de fluidos y electrolitos. Se ha observado cristaluria por amoxicilina que puede conducir a insuficiencia renal en algunos casos (ver sección 4.4).

Pueden aparecer convulsiones en pacientes con insuficiencia renal o en aquéllos que reciben dosis altas.

Se ha descrito que la amoxicilina puede precipitar en los catéteres vesicales, especialmente tras administración intravenosa de grandes dosis. Se debe vigilar regularmente que se mantiene la permeabilidad del catéter (ver sección 4.4).

Tratamiento de la intoxicación

Los síntomas gastrointestinales pueden tratarse sintomáticamente con especial atención al equilibrio de agua y electrolitos.

Amoxicilina/ácido clavulánico puede eliminarse de la circulación por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: combinaciones de penicilinas, incluyendo inhibidores de la β -lactamasa; código ATC: J01CR02.

Mecanismo de acción

La amoxicilina es una penicilina semisintética (antibiótico β -lactámico) que inhibe una o más enzimas (a menudo referidas como proteínas fijadoras de penicilina) en la ruta biosintética de peptidoglicano bacteriano que es un componente estructural integral de la pared celular bacteriana. La inhibición de la síntesis de peptidoglicano conduce a un debilitamiento de la pared celular que generalmente es seguido por la lisis y muerte de la célula.

La amoxicilina es susceptible de degradación por β -lactamasas producidas por bacterias resistentes y por tanto el espectro de actividad de amoxicilina sola no incluye organismos que producen estas enzimas.

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

Relación farmacocinética/farmacodinámica

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

Mecanismos de resistencia

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

- Inactivación por aquellas β -lactamasas bacterianas que no son inhibidas por el ácido clavulánico, incluyendo clase B, C y D.
- Alteración de las proteínas fijadoras de penicilina que reduce la afinidad del agente antibacteriano por la diana.

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

Puntos de Corte

Los límites de concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) son los del Comité Europeo sobre Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST)

Organismo	Límites de sensibilidad ($\mu\text{g/ml}$)		
	Sensible	Intermedio	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
<i>Stafilococos coagulasa-negativos</i> ²	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$

<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
<i>Anaerobios Gram-negativos</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Anaerobios Gram-positivos</i> ¹	≤ 4	8	> 8
Límites de especies no relacionadas ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Los valores señalados se refieren a concentraciones de amoxicilina. Para efecto de pruebas de sensibilidad, la concentración de ácido clavulánico se fija en 2 mg/l.

² Los valores señalados se refieren a concentraciones de oxacilina.

³ Los puntos de corte de la tabla se basan en límites de ampicilina.

⁴ El límite de resistencia de R>8 mg/l asegura que todos los aislados con mecanismos de resistencia son descritos como resistentes.

⁵ Los puntos de corte de la tabla se basan en límites de bencilpenicilina.

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo, por lo que se requiere información local sobre resistencia para los microorganismos seleccionados, especialmente en el caso de infecciones graves. Cuando sea necesario, se debe consultar con un experto cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que la utilidad del agente sea cuestionable en al menos algunos tipos de infecciones.

<p><u>Especies sensibles frecuentemente</u></p> <p><u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilín-sensibles)£ Estafilococos coagulasa-negativos (meticilín-sensibles) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> y otros estreptococos β-<i>emolíticos</i> Grupo del <i>Streptococcus viridans</i></p> <p><u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Microorganismos anaerobios</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.</p> <p>Especies para las que una resistencia adquirida puede ser un problema</p>

<u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u> <i>Enterococcus faecium</i> §
<u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Organismos intrínsecamente resistentes
<u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> sp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Otros microorganismos</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Sensibilidad intermedia natural en ausencia de mecanismo de resistencia adquirido. £ Todos los estafilococos meticilín-resistentes son resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico. ¹ El <i>Streptococcus pneumoniae</i> que sea resistente a penicilina no debe ser tratado con esta presentación de amoxicilina/ácido clavulánico (ver secciones 4.2 y 4.4). ² Se han descrito cepas con sensibilidad disminuida en algunos países de la Unión Europea con una frecuencia superior al 10%.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Amoxicilina y ácido clavulánico se disocian completamente en solución acuosa a pH fisiológico. Ambos componentes se absorben rápidamente y bien por la vía oral de administración. Tras administración oral, amoxicilina y ácido clavulánico están biodisponibles en aproximadamente un 70 %. Los perfiles plasmáticos de ambos componentes son similares y el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima plasmática (T_{máx}) en cada caso es de aproximadamente una hora.

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

Parámetros farmacocinéticos medios (± DE)					
Sustancia o sustancias activas administradas	Dosis	C _{max}	T _{max} *	AUC _(0-24h)	T _{1/2}
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Amoxicilina					

Amox/Ac.Clav.500 mg/125 mg	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 ± 8,87	1,15 ± 0,20
Ácido clavulánico					
Amox/Ac.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 = Amoxicilina, Ac.Clav.= Ácido clavulánico * Mediana (intervalo)					

Se presentan a continuación los resultados de un estudio farmacocinético en el que amoxicilina/ácido clavulánico (comprimidos de 875/125 mg dos veces al día) se administraron a grupos de voluntarios sanos en ayunas.

Parámetros farmacocinéticos medios (± DE)					
Sustancia o sustancias activas administradas	Dosis	C _{max}	T _{max} *	AUC _(0-24h)	T _{1/2}
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Amoxicilina					
Amox/Ac.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/Ac.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, Ac.Clav.= Ácido clavulánico * Mediana (intervalo)					

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 separadas de amoxicilina y ácido clavulánico.

Distribución

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

Tras administración intravenosa se ha encontrado tanto amoxicilina como 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 en el líquido cefalorraquídeo.

A partir de estudios animales no hay evidencia de retención tisular significativa de material procedente del fármaco para cada componente. La amoxicilina, como la mayoría de las penicilinas, puede detectarse en la leche materna. Pueden detectarse también trazas de ácido clavulánico en la leche materna (ver sección 4.6).

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

Biotransformación

La amoxicilina se excreta parcialmente por la orina como ácido peniciloico inactivo en cantidades equivalentes entre el 10 y el 25% de la dosis inicial. El ácido clavulánico se metaboliza ampliamente en humanos y se elimina por orina y heces y como dióxido de carbono en el aire expirado.

Eliminación

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

Amoxicilina/ácido clavulánico tiene una semivida de eliminación media de aproximadamente una hora y un aclaramiento total medio de aproximadamente 25 l/hora en sujetos sanos. Aproximadamente del 60 al 70 % de la amoxicilina y aproximadamente de 40 al 65 % de ácido clavulánico se excretan intactos por orina durante las primeras 6 horas tras la administración de una dosis única de comprimidos de amoxicilina/ácido clavulánico 250/125 mg ó 500 mg/125 mg. Diferentes estudios han encontrado una excreción urinaria del 50-85 % para amoxicilina y entre 27-60 % para ácido clavulánico en un periodo de 24 horas. En el caso de ácido clavulánico la mayor cantidad de fármaco se excretó durante las primeras dos horas tras administración.

El uso concomitante de 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 amoxicilina es similar para niños entre 3 meses y 2 años y niños mayores y adultos. El intervalo de administración para niños muy jóvenes (incluyendo recién nacidos prematuros) en la primera semana de vida no debe exceder la administración de dos veces al día debido a la inmadurez de la vía renal de eliminación. Debido a que los pacientes mayores de 65 años son más propensos a tener una función renal reducida debe tenerse cuidado en la selección de dosis y puede ser útil controlar la función renal.

Sexo

Se ha observado que tras la administración oral de amoxicilina/ácido clavulánico a varones y hembras sanos, el sexo no tiene impacto significativo sobre la farmacocinética de amoxicilina o ácido clavulánico.

Insuficiencia renal

El aclaramiento sérico total de amoxicilina/ácido clavulánico desciende proporcionalmente con la disminución de la función renal. La reducción en el aclaramiento del fármaco es más pronunciada con amoxicilina que con ácido clavulánico ya que una proporción mayor de amoxicilina se excreta por vía renal. La dosis en insuficiencia renal debe evitar por tanto una acumulación indebida de amoxicilina manteniendo al mismo tiempo niveles adecuados de ácido clavulánico (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser tratados con precaución y debe controlarse 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, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Estudios de toxicidad a dosis repetida llevados a cabo en perros con amoxicilina/ácido clavulánico muestran irritación gástrica y vómitos y lengua decolorada.

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con amoxicilina/ ácido clavulánico o sus componentes.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo

Celulosa microcristalina (E460)

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio (E470b)

Carboximetilalmidón de sodio (tipo A)

Recubrimiento

Hipromelosa (E464)

Macrogol 400

Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el blister en el embalaje exterior para proteger de la luz y humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de aluminio/aluminio (poliamida/aluminio/PVC – lámina de aluminio) en estuche de cartón.

Amoxicilina/Ácido clavulánico Aurovitas Pharma está disponible en envases tipo blister con 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 24, 25, 30, 35, 40, 50, 100 y 500 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.

Avda. de Burgos, 16-D

28036 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amoxicilina/Ácido clavulánico Aurovitas Pharma 500 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película
EFG: 71.886

Amoxicilina/Ácido clavulánico Aurovitas Pharma 875 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película
EFG: 71.887

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

Fecha de la primera autorización: Febrero 2010

Fecha de la última renovación: 22/septiembre/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2023