

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 500 mg/50 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 2.000 mg/200 mg polvo para solución para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### 2.1 Descripción general

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 500 mg/50 mg:  
Polvo para solución inyectable y para perfusión

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 2.000 mg/200 mg:  
Polvo para solución para perfusión.

#### 2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada vial de Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 500 mg/50 mg polvo para para solución inyectable y para perfusión contiene 500 mg de amoxicilina (como amoxicilina sódica) y 50 mg de ácido clavulánico (como clavulanato potásico).

Cada vial de Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 2.000 mg/200 mg polvo para solución para perfusión contiene 2.000 mg de amoxicilina (como amoxicilina sódica) y 200mg de ácido clavulánico (como clavulanato potásico).

Amoxicilina/ácido clavulánico NORMON 500 mg/50 mg polvo para solución inyectable y para perfusión contiene:

Sodio: 31,5 mg (1,4 mmol) por vial.  
Potasio: 9,8 mg (0,25 mmol) por vial

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 2.000 mg/200 mg polvo para solución para perfusión contiene:

Sodio: 125,8 mg (5,5 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

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 500 mg/50 mg:  
Polvo para solución inyectable y para perfusión

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 2.000 mg/200 mg:  
Polvo para solución 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, infección periamigdalina, 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 de las articulaciones, en particular osteomielitis
- Infecciones intra-abdominales
- Infecciones genitales femeninas

Profilaxis de 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.

### 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 sección 5.1).

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON polvo para solución inyectable y para perfusión proporciona una dosis diaria total de hasta 6.000 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 diaria más alta de

amoxicilina, esto no debe conseguirse aumentando la dosis de Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON. Esto es con el fin de 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 la frecuencia de dosificación para amoxicilina/ácido clavulánico.

#### Adultos y niños $\geq$ 40 kg:

Dosis recomendadas para el tratamiento de infecciones indicadas en la sección 4.1:

- 1.000 mg/100 mg administrados cada 8-12 horas o
- 2.000 mg/200 mg administrados cada 12 horas.

Para infecciones muy graves, la dosis puede ser incrementada hasta un máximo de 2.000 mg/200 mg administrados cada 8 horas.

Para profilaxis quirúrgica	<p>Para cirugías de menos de 1 hora de duración la dosis recomendada es de 1.000 mg/100 mg a 2.000 mg/200 mg administrados en la inducción de la anestesia.</p> <p>Para cirugías de más de 1 hora de duración, la dosis recomendada es de 1.000 mg/100 mg a 2.000 mg/200 mg administrados en la inducción de la anestesia, con hasta 3 dosis de 1.000 mg/100 mg en 24 horas.</p> <p>Cuando existan signos clínicos claros de infección en la operación se requerirá el tratamiento habitual por vía oral o intravenosa tras la operación.</p>
----------------------------	---

#### Niños < 40 kg

Dosis recomendadas:

- Niños de 3 meses o más: 50 mg/5 mg por kg de peso cada 8 horas.

- Niños de menos de 3 meses o que pesen menos de 4 kg: 50 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.

500 mg/50 mg polvo para solución inyectable y para perfusión

En pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, no se recomienda el uso de formulaciones de Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON en proporción 10:1, ya que no hay ajuste de dosis posible. En estos pacientes, se recomiendan las formulaciones de amoxicilina/ácido clavulánico en proporción 5:1 de amoxicilina: ácido clavulánico.

2.000 mg/200 mg polvo para solución para perfusión

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 2.000 mg/200 mg sólo debe usarse en pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min para profilaxis quirúrgica cuando debe usarse en una perfusión.

### 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.

500 mg/50 mg polvo para solución inyectable y para perfusión

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 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.

2.000 mg/200 mg polvo para solución para perfusión

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 2.000 mg/200 mg debe ser administrado por perfusión intravenosa durante 30 a 40 minutos. Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON no es adecuado para la administración intramuscular.

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

### **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 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.

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

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

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

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

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

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

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

Amoxicilina/ácido clavulánico debe usarse con precaución en pacientes con evidencia de insuficiencia hepática (ver sección 4.2, 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 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 polifuranos 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 alérgicos 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”.

### **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 el embarazo, salvo que el médico lo considere esencial.

### Lactancia

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

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

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

## 4.8. Reacciones adversas

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

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

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

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

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

<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Candidiasis mucocutánea	Frecuente
Sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles	No conocida
<i>Trastornos de la sangre y sistema linfático</i>	
Leucopenia reversible (incluyendo neutropenia)	Rara
Trombocitopenia	Rara
Agranulocitosis reversible	No conocida

Anemia hemolítica	No conocida
Prolongación del tiempo de hemorragia y protrombina <sup>1</sup>	No conocida
<i>Trastornos del sistema inmunológico<sup>10</sup></i>	
Edema angioneurótico	No conocida
Anafilaxia	No conocida
Síndrome de la enfermedad del suero	No conocida
Vasculitis por hipersensibilidad	No conocida
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Mareos	Poco frecuente
Cefalea	Poco frecuente
Hiperactividad reversible	No conocida
Convulsiones <sup>2</sup>	No conocida
Meningitis aséptica	No conocida
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Diarrea	Frecuente
Náuseas <sup>3</sup>	Frecuente
Vómitos	Frecuente
Indigestión	Poco frecuente
Colitis asociada al uso de antibióticos <sup>4</sup>	No conocida
Lengua pilosa negra	No conocida
Alteración en la coloración de los dientes <sup>11</sup>	No conocida
Síndrome de enterocolitis inducido por fármaco	No conocida
Pancreatitis aguda	No conocida
<i>Trastornos hepato biliares</i>	
Aumento de los niveles de AST y/o ALT <sup>5</sup>	Poco frecuente
Hepatitis <sup>6</sup>	No conocida
Ictericia colestática <sup>6</sup>	No conocida
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo<sup>7</sup></i>	
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) <sup>9</sup>	No conocida
Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	No conocida
Enfermedad por IgA lineal	No conocida
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Nefritis intersticial	No conocida
Cristaluria (incluyendo lesión renal aguda) <sup>8</sup>	No conocida

<u>Trastornos cardíacos</u>	
Síndrome de Kounis	No conocida
<p><sup>1</sup> Ver sección 4.4</p> <p><sup>2</sup> Ver sección 4.4</p> <p><sup>3</sup> Las náuseas se asocian más frecuentemente con altas dosis por vía oral. Si aparecen reacciones gastrointestinales, pueden reducirse tomando amoxicilina/ácido clavulánico al comienzo de las comidas.</p> <p><sup>4</sup> Incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica (ver sección 4.4)</p> <p><sup>5</sup> Se ha notificado un aumento moderado en AST y/o ALT en pacientes tratados con antibióticos beta-lactámicos, pero se desconoce si esto es significativo.</p> <p><sup>6</sup> Estos efectos se han notificado con otras penicilinas y cefalosporinas. (ver sección 4.4).</p> <p><sup>7</sup> Si apareciera una reacción de dermatitis por hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).</p> <p><sup>8</sup> Ver sección 4.9</p> <p><sup>9</sup> Ver sección 4.4</p> <p><sup>10</sup> Ver secciones 4.3 y 4.4</p> <p><sup>11</sup> En niños se ha notificado muy raramente una alteración en la coloración de los dientes. Una buena higiene oral puede ayudar a prevenir la decoloración de los dientes y normalmente se elimina con el cepillado.</p>	

#### 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](http://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 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 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 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 ( $t > \text{CMI}$ ) se considera el mayor determinante de la eficacia de amoxicilina.

#### Mecanismos de resistencia

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

- Inactivación por las beta-lactamasas que no son inhibidas por ácido clavulánico, incluyendo las clases B, C y D.
- Alteración de las proteínas de unión a las penicilinas (PBP) que reducen la afinidad del agente bacteriano por la diana.

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 ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Sensible	Intermedio	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	$\leq 2$	-	$> 2$

Estafilococos Coagulasa negativos <sup>2</sup>	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
Anaerobios Gram-negativos <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Anaerobios Gram-positivos <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Puntos de corte de especies no relacionadas <sup>1</sup>	≤ 2	4-8	> 8

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

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

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

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

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

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

#### 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*<sup>1</sup>

*Streptococcus pyogenes* y otros estreptococos beta-hemolíticos

Grupo *Streptococcus viridans*

##### Microorganismos aerobios Gram-negativos

*Actinobacillus actinomycetemcomitans*

*Capnocytophaga* spp.

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria gonorrhoeae*§

*Pasteurella multocida*

##### Microorganismos anaerobios

*Bacteroides fragilis*

<i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema</u>
<u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u> <i>Enterococcus faecium</i> §
<u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Microorganismos intrínsecamente resistentes</u>
<u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Otros microorganismos</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittacci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Sensibilidad intermedia natural en ausencia de mecanismo de resistencia adquirido. £ Todos los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico. §Todas las cepas con resistencia a amoxicilina no mediada por beta-lactamasas son resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico. <sup>1</sup> Esta presentación de amoxicilina/ácido clavulánico puede no ser adecuada para el tratamiento de <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente a penicilina (ver secciones 4.2 y 4.4). <sup>2</sup> 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 2.000 mg/200 mg administrado como perfusión intravenosa durante 30 minutos se presentan a continuación.

Parámetros farmacocinéticos medios ( $\pm$ SD)					
<i>Perfusión intravenosa durante 30 min.</i>					
Dosis administrada	Amoxicilina				
	Dosis	Media de los picos de conc sérica ( $\mu$ g/ml)	T 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Recuperación urinaria (% , 0 a 6 h )
	Amoxicilina				
Amox./Clav. 2.000 mg/200 mg	2.000 mg	108 $\pm$ 21	-	119 $\pm$ 10,6	74,7
	Ácido clavulánico				
Amox./Clav. 2.000 mg/200 mg	200 mg	13,9 $\pm$ 2,8	-	18,2 $\pm$ 3,0	51,4
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, los 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).

### 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

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 1000 mg/200 mg de amoxicilina/ácido clavulánico. 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 del 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 niños de más edad y adultos. Para los niños muy pequeños (incluso 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 o sus componentes.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

No contiene excipientes.

## 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 CIH
- 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:

Amoxicilina/ácido clavulánico 500 mg/50 mg polvo para solución para inyección o perfusión:

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

La disolución obtenida tras la reconstitución del vial con 10 ml de agua para inyectables Ph. Eur, se ha demostrado que es estable desde el punto de vista químico y físico durante 20 minutos a  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \pm 5\% \text{ HR}$ .

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  $8^{\circ}\text{C}$ , 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 50 ml de agua para inyectables Ph. Eur. o NaCl 0,9% o lactato de sodio 1/6 M 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  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \pm 5\% \text{ HR}$ .

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 entre 2 a  $8^{\circ}\text{C}$ , a no ser que la reconstitución, dilución etc. hayan tenido lugar en condiciones asépticas validadas.

Amoxicilina/ácido clavulánico 2.000 mg/200 mg polvo para solución para perfusión

#### Viales reconstituidos (antes de su dilución para perfusión)

La disolución obtenida tras la reconstitución del vial con 20ml de agua para inyectables Ph. Eur. se ha demostrado que es estable desde el punto de vista químico y físico durante 20 minutos a  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \pm 5\% \text{ HR}$ .

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 entre 2 a  $8^{\circ}\text{C}$ , a no ser que la reconstitución, dilución etc. hayan tenido lugar en condiciones asépticas validadas

#### Viales reconstituidos y diluidos para perfusión

La disolución obtenida al diluir **inmediatamente** el vial reconstituido, con 100ml 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  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \pm 5\% \text{ HR}$ .

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  $8^{\circ}\text{C}$ , 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  $25^{\circ}\text{C}$ . Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

500 mg /50 mg: Envase de 1 y 100 viales.

2.000 mg/200 mg: Envase de 1 y 100 viales.

### **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

500 mg/50 mg polvo para solución inyectable o para perfusión:

El solvente habitual es agua para preparaciones inyectables Ph.Eur. Amoxicilina/ácido clavulánico 500 mg/50 mg se debe disolver en 10 ml de solvente. Esto resulta en aproximadamente 10,5 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 se debe administrar dentro de los 20 minutos después de la reconstitución.

2.000 mg/200 mg polvo para solución para perfusión:

Amoxicilina/ácido clavulánico 2.000 mg/200 mg no es adecuado para inyección por bolus. La administración debe ser por perfusión intravenosa.

#### Preparación de soluciones para perfusión intravenosa

500 mg/50 mg polvo para solución inyectable o para perfusión:

Amoxicilina/ácido clavulánico se debe reconstituir tal y como se describe arriba para la inyección. Inmediatamente la solución reconstituida se debe añadir a 50 ml de fluido de perfusión usando una minibolsa o bureta en línea.

2.000 mg/200 mg polvo para solución para perfusión:

Amoxicilina/ácido clavulánico 2.000 mg/200 mg se debe reconstituir en 20 ml de agua para preparaciones inyectables Ph.Eur. (éste es un volumen mínimo). Se puede observar una coloración rosa pálido durante la reconstitución. Las soluciones reconstituidas son normalmente incoloras o con un color paja pálido. Inmediatamente la solución reconstituida se debe añadir a 100 ml de fluido de perfusión usando una minibolsa o bureta en línea.

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

## **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/50 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG: 66.424.

Amoxicilina/Ácido clavulánico NORMON 2.000 mg/200 mg polvo para solución para perfusión EFG: 66.426.

## **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**

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/>