

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cada comprimido recubierto con película contiene 875 mg de amoxicilina (como trihidrato) y 125 mg de ácido clavulánico (como clavulanato potásico).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

875 mg/125 mg: comprimidos recubiertos con película de color blanco en forma de cápsula con “I 07” en una cara y lisos por la otra, dimensiones:  $21.70 \pm 0.10$  mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Amoxicilina/Ácido clavulánico 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.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso apropiado de agentes antibacterianos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

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 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.

Puede considerarse necesario el 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).

Para adultos y niños  $\geq 40$  kg, esta formulación de amoxicilina/ácido clavulánico proporciona una dosis diaria total de 1.750 mg de amoxicilina/ 250 mg de ácido clavulánico con dosificación dos veces al día 2625 mg de amoxicilina/375 mg de ácido clavulánico con dosificación 3 veces al día, cuando se administra como se recomienda a continuación. Para niños  $< 40$  kg esta formulación de amoxicilina/ácido clavulánico 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 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 $\geq 40$ kg

La dosis recomendada para 875 mg/125 mg de amoxicilina/ácido clavulánico

- dosis estándar: (para todas las indicaciones) 875 mg/125 mg dos veces al día;
- dosis más alta – (particularmente para infecciones como otitis media, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio inferior y infecciones del tracto urinario): 875 mg/125 mg tres veces al día.

#### Niños $< 40$ kg

Los niños pueden ser tratados con amoxicilina/ácido clavulánico comprimidos y suspensión.

- 25mg/3,6mg/kg/día a 45mg/6,4mg/kg/día dividido en dos veces al día.
- se puede considerar para algunas infecciones (como otitis media, sinusitis y infecciones del tracto respiratorio inferior) hasta 70mg/10mg/kg/día tomados como dos dosis divididas.

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

No existen datos clínicos disponibles amoxicilina/ácido clavulánico formulaciones 7:1 en pacientes menores de 2 meses de edad. Las recomendaciones de dosis en esta población por tanto no se pueden hacer.

#### Pacientes de edad avanzada

No se considera necesario un ajuste de dosis.

#### Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con el aclaramiento de creatinina (CrCl) superior a 30 ml/min. En pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 30ml/min, no se recomienda el uso de presentaciones de amoxicilina/ácido clavulánico con un ratio de amoxicilina/ácido clavulánico 7:1, ya que no hay disponibles recomendaciones para el ajuste de dosis.

#### Pacientes con 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 se administra por vía oral.

Administrar antes de las comidas para reducir la posible intolerancia gastrointestinal.

### **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 grave 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 (incluidas reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas graves) graves y a veces mortales, en pacientes tratados con penicilinas. 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 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 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).

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 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 sección 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 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 vio 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.

#### **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 posible 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 aunque no de los de ácido clavulánico.

#### Micofenolato de mofetilo

En pacientes que están tomando micofenolato de mofetilo, se han notificado casos de reducción en la concentración pre-dosificación del metabolito activo ácido micofenólico (AMF) en aproximadamente un 50% tras el comienzo de amoxicilina oral más ácido clavulánico. El cambio en el nivel pre-dosificación puede no representar exactamente cambios en la exposición media al AMF. Por tanto, no debería ser normalmente necesario un cambio en la dosificación de micofenolato de mofetilo en ausencia de evidencias clínica de disfunción del injerto. Sin embargo, se debe llevar a cabo una estrecha monitorización durante la combinación y poco 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. Amoxicilina/ácido clavulánico sólo debe usarse mientras se esté dando el pecho tras la evaluación del beneficio/riesgo 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)

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes	Candidosis mucocutánea
No conocida	Sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Raras	Leucopenia reversible (incluyendo neutropenia) Trombocitopenia
No conocida	Agranulocitosis reversible Anemia hemolítica Prolongación del tiempo de sangrado y tiempo de protombina <sup>1</sup>
No conocida	Edema angioneurótico Anafilaxis Síndrome similar a la enfermedad del suero Vasculitis por hipersensibilidad
<b>Trastornos del sistema inmunológico<sup>10</sup></b>	
No conocida	Edema angioneurótico Anafilaxis Síndrome similar a la enfermedad del suero Vasculitis por hipersensibilidad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Poco frecuentes	Mareos Dolor de cabeza
No conocida	Hiperactividad reversible Convulsiones <sup>2</sup> Meningitis aséptica
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Diarrea
Frecuentes	Náuseas <sup>3</sup> Vómitos
Poco frecuentes	Indigestión
No conocida	Colitis asociada a antibióticos <sup>4</sup> Lengua negra con vellosidades
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Poco frecuentes	Aumento de los niveles de AST y/o ALT5
No conocida	Hepatitis <sup>6</sup> Ictericia colestática <sup>6</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes	Erupción cutánea Prurito Urticaria

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Raras	Erythema multiforme
No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica Dermatitis bullosa exfoliativa Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) <sup>9</sup> Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos renales y urinarios	
No conocida	Nefritis intersticial Cristaluria <sup>8</sup>

<sup>1</sup> Ver sección 4.4

<sup>2</sup> Ver sección 4.4

<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.

<sup>4</sup> Incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica (ver sección 4.4)

<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.

<sup>6</sup> Estos efectos se han notificado con otras penicilinas y cefalosporinas (ver sección 4.4)

<sup>7</sup> Si apareciera una reacción de dermatitis por hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

<sup>8</sup> Ver sección 4.9

<sup>9</sup> Ver sección 4.4

<sup>10</sup> Ver secciones 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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

### 4.9. Sobredosis

#### Síntomas

Se ha notificado que amoxicilina se precipita en catéteres en la vejiga, predominantemente después de la administración intravenosa de altas dosis. Se debe mantener un control regular de la permeabilidad (ver sección 4.4). Pueden ser evidentes los síntomas gastrointestinales y una perturbación del fluido y balances de electrolitos. Se ha observado cristaluria en la amoxicilina, en algunos casos que conduce a fallo renal (ver sección 4.4). Pueden ocurrir convulsiones en pacientes con la función renal dañada o en aquellos que reciben altas dosis.

#### Administración

Los síntomas gastrointestinales puede ser tratado sintomáticamente, con atención al agua/balance electrolítico.

Amoxicilina/ácido clavulánico puede ser eliminado de la circulación por hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de penicilinas, incluidos los inhibidores de betalactamasas; 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 amoxicilina. El ácido clavulánico por sí mismo no ejerce un efecto antibacteriano útil en la práctica clínica.

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica

El tiempo que las concentraciones séricas se mantienen por encima de la CMI ( $t > CMI$ ) se considera el mayor determinante de la eficacia de amoxicilina.

#### Mecanismos de resistencia

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

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

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

#### Puntos de corte

Los puntos de corte de CMI para la amoxicilina/ácido clavulánico son 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 negativo <sup>2</sup>	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	$\leq 0,5$	1-2	$> 2$
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	$> 8$
Anaerobios Gram-negativos <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Anaerobios Gram-positivos <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Puntos de corte de especies no relacionadas <sup>1</sup>	$\leq 2$	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* 1

*Streptococcus pyogenes* y otros estreptococos beta-hemolíticos

Grupo *Streptococcus viridans*

##### Microorganismos aerobios Gram-negativos

*Capnocytophaga* spp.

*Eikenella corrodens*

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

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

##### Microorganismos anaerobios

*Bacteroides fragilis*

*Fusobacterium nucleatum*

*Prevotella* spp.

#### 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

*Chlamydomphila pneumoniae*  
*Chlamydomphila 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

<sup>1</sup> *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina no deben ser tratados con esta presentación de amoxicilina/ácido clavulánico (ver secciones 4.2 y 4.4).

<sup>2</sup> Se han reportado cepas con sensibilidad disminuida en algunos países de la UE con una frecuencia mayor del 10%.

## 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 (Tmax) en cada caso es de aproximadamente 1 hora.

A continuación se presentan los resultados farmacocinéticos de un estudio en el que se administró amoxicilina/ácido clavulánico (875 mg/125 mg, comprimidos 2 veces al día) a grupos de voluntarios sanos en ayunas.

Parámetros farmacocinéticos medios ( $\pm$ SD)					
Principio(s) activo(s) administrados	Dosis	Cmax	Tmax *	AUC(0-24h)	T 1/2
	(mg)	( $\mu$ g/ml)	(h)	( $\mu$ g.h/ml)	(h)
Amoxicilina					
Amox/Clav. 875 mg /125 mg	875	11,64 $\pm$ 2,78	1,5 (1,0-2,5)	53,52 $\pm$ 12,31	1,19 $\pm$ 0,21
Ácido clavulánico					
Amox/Clav. 875 mg/125 mg	125	2,18 $\pm$ 0,99	1,25(1,0-2,0)	10,16 $\pm$ 3,04	0,96 $\pm$ 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).

Tanto la amoxicilina como el ácido clavulánico atraviesan la barrera placentaria (ver sección 4.6).

#### 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.

#### Sexo

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.

### **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**

#### *Núcleo*

Celulosa microcristalina (E460)  
Carboximetilalmidón de sodio (tipo A)  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio (E470b)

#### *Recubrimiento*

Dióxido de titanio (E171)  
Hipromelosa (E464)  
Macrogol 400

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

#### Tira

No conservar a temperatura superior a 25°C.

#### Blíster

No conservar a temperatura superior a 25 °C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

Tira Al/Al: 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 o 500 comprimidos recubiertos con película, en una caja.  
Blíster OPA/Al/PVC-Al: 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 o 500 comprimidos recubiertos con película, en una caja.

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**

TAD PHARMA GMBH  
Heinz Lohmann strasse, 5  
Cuxhaven, D-27472  
Alemania

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

80066

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

Marzo 2016

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

11/2017