

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amoxicilina/ácido clavulánico Centrient 500 mg/125 mg polvo para suspensión oral EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene trihidrato de amoxicilina equivalente a 500 mg de amoxicilina y clavulanato potásico equivalente a 125 mg de ácido clavulánico.

Excipientes con efecto conocido: Aspartamo (E951)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral
Polvo entre blanco y amarillento

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
- Exacerbaciones agudas 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

Posología

Las dosis se expresan en relación al contenido de amoxicilina/ácido clavulánico excepto cuando se expresan para cada uno de los componentes por separado.

La dosis de amoxicilina/ácido clavulánico Centrient 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 considerarse la posibilidad del uso de presentaciones alternativas de amoxicilina/ácido clavulánico (por ejemplo, aquellas que proporcionan dosis más altas de amoxicilina y/o diferentes proporciones de amoxicilina y ácido clavulánico) (ver secciones 4.4 y 5.1).

Para adultos y niños ≥ 40 kg, esta formulación de amoxicilina/ácido clavulánico proporciona una dosis diaria total de 1.500 mg de amoxicilina/375 mg de ácido clavulánico cuando se administra como se recomienda a continuación. Para niños < 40 kg, esta formulación de amoxicilina/ácido clavulánico Centrient proporciona una dosis diaria máxima 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 Centrient 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 los 14 días sin efectuar la revisión (ver sección 4.4 en cuanto a tratamiento prolongado).

Adultos y niños de 40 kg o más

1 sobre de 500 mg/125 mg tres veces al día

Niños < 40 kg

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

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

Los niños de 6 años o menos deben ser tratados preferentemente con amoxicilina/ácido clavulánico en suspensión o en sobres pediátricos.

No hay datos clínicos sobre las dosis de amoxicilina/ácido clavulánico en formulaciones 4:1 mayores de 40 mg/10/kg mg diarios en niños menores de 2 años.

Pacientes de edad avanzada

No se considera necesario ningún 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 un aclaramiento de creatinina (CrCl) mayor de 30 ml/min.

Adultos y niños de 40 kg o más

CrCl: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg dos veces al día
CrCl < 10 ml/min	500 mg/125 mg una vez al día
Hemodiálisis	500 mg/125 mg cada 24 horas, más 500 mg/125 mg durante diálisis, que se repetirán al final de la diálisis (ya que descienden las concentraciones séricas de amoxicilina y ácido clavulánico)

Niños < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg dos veces al día (máximo 500 mg/125 mg dos veces al día).
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg como dosis única (máximo 500 mg/125 mg).
Hemodiálisis	15 mg/3,75 mg/kg al día una vez al día. Antes de la hemodiálisis 15 mg/3,75 mg/kg. Con el fin de restablecer los niveles circulantes del fármaco, se administrarán 15 mg/3,75 mg por kg tras la hemodiálisis.

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 Centrient polvo para suspensión oral en sobres es para administración por vía oral.

Administrar antes de las comidas para reducir la posible intolerancia gastrointestinal y optimizar la absorción de amoxicilina/ácido clavulánico.

El tratamiento puede iniciarse por vía parenteral de acuerdo con la ficha técnica de una formulación intravenosa de amoxicilina/ácido clavulánico IV y continuar con una formulación oral.

El contenido de un sobre se debe disolver en medio vaso de agua. Agitar bien y beber inmediatamente.

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 severa (ej. anafilaxis) a otro agente betalactámico (ej. una 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 iniciar el tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico, debe revisarse la existencia previa de reacciones de hipersensibilidad a penicilinas, ácido clavulánico y cefalosporinas u otros agentes betalactámicos (ver secciones 4.3 y 4.8).

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves (incluidas reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas graves), y a veces mortales en pacientes tratados con penicilina. 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 betalactámicos que no sea mediada por betalactamasas sensibles a inhibición por ácido clavulánico. Esta formulación no debe usarse para *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 Centrient y la administración posterior de amoxicilina estará contraindicada.

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

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, incluida la amoxicilina, se ha notificado colitis asociada al uso de antibióticos cuya gravedad puede oscilar de leve a suponer una amenaza para la vida (ver sección 4.8). Por tanto, es importante considerar esta posibilidad en pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de cualquier antibiótico. En caso que tenga lugar colitis asociada a antibióticos, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico Centrient, 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 secciones 4.5 y 4.8).

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

En muy raras ocasiones, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida, predominantemente con la terapia parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina se aconseja mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, a fin de reducir la posibilidad de aparición de cristaluria a causa de la amoxicilina. En pacientes con catéteres en la vejiga se debe realizar un control periódico para comprobar la permeabilidad del catéter (ver 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

polifuranosas con este test. Por tanto, los resultados positivos deben ser interpretados con cautela y confirmados mediante otros métodos diagnósticos.

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina.

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 coadministración, 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 aumento potencial 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 mofetilo

En pacientes tratados con micofenolato mofetilo, se ha observado una reducción de la concentración previa a la administración del metabolito activo ácido micofenólico (MPA) de aproximadamente el 50 % tras el comienzo el tratamiento oral con amoxicilina más ácido clavulánico. El cambio en el nivel previo a la administración podría no representar con precisión los cambios en la exposición global al MPA. Por consiguiente, normalmente no debería ser necesario cambiar la dosis de micofenolato mofetilo en ausencia de signos clínicos de disfunción del trasplante. No obstante, debe mantenerse una supervisión clínica estrecha durante la administración del tratamiento combinado 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 en 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 podría ser necesario interrumpir la lactancia.

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 comúnmente 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 (≥ 10.000 a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

Infecciones e infestaciones	
Candidosis mucocutánea	Frecuente
Sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles	No conocida
Trastornos de la sangre y sistema linfático	
Leucopenia reversible (incluyendo neutropenia)	Rara
Trombocitopenia	Rara
Agranulocitosis reversible	No conocida
Anemia hemolítica	No conocida
Prolongación del tiempo de hemorragia y de protrombina I	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico¹⁰	
Edema angioneurótico	No conocida
Anafilaxia	No conocida
Síndrome de la enfermedad del suero	No conocida
Vasculitis por hipersensibilidad	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	Poco frecuente
Cefalea	Poco frecuente
Hiperactividad reversible	No conocida
Convulsiones ²	No conocida
Meningitis aséptica	No conocida
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	Muy frecuente
Náuseas ³	Frecuente
Vómitos	Frecuente
Dispepsia	Poco frecuente
Colitis asociada al uso de antibióticos ⁴	No conocida
Lengua pilosa negra	No conocida
Trastornos hepatobiliares	
Aumento de los niveles de AST y/o ALT ⁵	Poco frecuente
Hepatitis ⁶	No conocida
Ictericia colestática ⁶	No conocida
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo⁷	
Erupción cutánea	Poco frecuente

Prurito	Poco frecuente
Urticaria	Poco frecuente
Eritema multiforme	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	No conocida
Necrólisis epidérmica tóxica	No conocida
Dermatitis exfoliativa ampollosa o vesicular	No conocida
Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEAG) ⁹	No conocida
Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	No conocida
Trastornos renales y urinarios	
Nefritis intersticial	No conocida
Cristaluria ⁸	No conocida
¹ Ver sección 4.4 ² Ver sección 4.4 ³ Las náuseas se asocian más frecuentemente con altas dosis por vía oral. Si aparecen reacciones gastrointestinales, pueden reducirse tomando amoxicilina/ácido clavulánico DSP al comienzo de las comidas. ⁴ Incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica (ver sección 4.4) ⁵ Se ha notificado un aumento moderado en AST y/o ALT en pacientes tratados con antibióticos betalactámicos, pero se desconoce si esto es significativo. ⁶ Estos efectos se han notificado con otras penicilinas y cefalosporinas (ver sección 4.4). ⁷ Si apareciera una reacción de dermatitis por hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4). ⁸ Ver sección 4.9. ⁹ Ver sección 4.3. ¹⁰ Ver sección 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: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos de sobredosis

Pueden observarse síntomas gastrointestinales y trastornos en el equilibrio hidroelectrolítico. 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 catéteres vesicales, especialmente tras la administración intravenosa de dosis elevadas. Se debe establecer un control regular de la permeabilidad del catéter (ver sección 4.4)

Tratamiento de la intoxicación

Los síntomas gastrointestinales se pueden tratar 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, incluidos los inhibidores de betalactamasas; código ATC: J01CR02

Mecanismo de acción

La amoxicilina es una penicilina semisintética (antibiótico betalactámico) que inhibe una o más enzimas (a menudo conocidas como proteínas de unión a las penicilinas, PBP) en la ruta biosintética del peptidoglicano bacteriano, que es un componente estructural que forma parte integrante de la pared celular bacteriana. La inhibición de la síntesis del peptidoglicano produce un debilitamiento de la pared celular, normalmente seguido por la lisis celular y la muerte.

La amoxicilina es sensible a la degradación por las betalactamasas 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 betalactámico estructuralmente relacionado con las penicilinas. Inactiva las enzimas betalactamasas y previene la inactivación de la 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 inhibitorias mínimas 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 betalactamasas que no son inhibidas por el 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 gramnegativas.

Puntos de corte

Los puntos de corte de la CIM para amoxicilina/ácido clavulánico son los designados por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Microorganismo	Puntos de corte 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	-	> 1 2
Estafilococos coagulasa negativo ²	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G ⁵	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus</i>	$\leq 0,5$	1-2	> 2

<i>pneumoniae</i> ³			
Enterobacterias ^{1,4}	-	-	> 8
Anaerobios gramnegativos ¹	≤ 4	8	> 8
Anaerobios grampositivos ¹	≤ 4	8	> 8
Puntos de corte de especies no relacionadas ¹	≤ 2	4-8	> 8
¹ Los valores se dan para concentraciones de amoxicilina. Para el análisis de sensibilidad, la concentración de ácido clavulánico se fija en 2 mg/l. ² Los valores citados son para concentraciones de oxacilina. ³ Los valores de los puntos de corte de la tabla se basan en los puntos de corte de ampicilina. ⁴ El punto de corte de resistencia de R > 8 mg/l asegura que todos los aislados con mecanismos de resistencia se notifican como resistentes. ⁵ Los puntos de corte de la tabla se basan en los puntos de corte de bencilpenicilina.			

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

<u>Especies sensibles frecuentemente</u>
<u>Microorganismos aerobios grampositivos</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina) [£]
Estafilococos coagulasa negativos (sensibles a meticilina)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> y otros estreptococos beta hemolíticos
Grupo <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Microorganismos aerobios gramnegativos</u>
<i>Capnocytophaga spp.</i>
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<u>Microorganismos anaerobios</u>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<u>Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema</u>
<u>Microorganismos aerobios grampositivos</u>
<i>Enterococcus faecium</i> [§]
<u>Microorganismos aerobios gramnegativos</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 gramnegativos</u> <i>Acinetobacter sp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Serratia sp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Otros microorganismos</u> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Chlamydomphila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[§] Sensibilidad intermedia en ausencia de mecanismo de resistencia adquirido. [‡] Todos los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico. ¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistentes a penicilina no deben ser tratados con esta presentación de amoxicilina/ácido clavulánico (ver secciones 4.2 y 4.4). ² Se han reportado cepas con sensibilidad disminuida en algunos países de la UE con una frecuencia mayor del 10 %.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La amoxicilina y el ácido clavulánico se disocian completamente en solución acuosa a pH fisiológico. Ambos componentes se absorben bien y rápidamente tras la administración por vía oral. La absorción es óptima cuando el medicamento se toma al principio de las comidas. Tras la administración oral, la amoxicilina y el ácido clavulánico alcanzan una biodisponibilidad aproximada del 70 %. Los perfiles plasmáticos de ambos componentes son similares y el tiempo para alcanzar la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) en cada caso es de aproximadamente una hora.

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

Parámetros farmacocinéticos medios (\pm D.E.)						
Principio(s) activo(s) administrados	Dosis		$C_{m\acute{a}x}$	$T_{m\acute{a}x}$ *	$AUC_{(0-24h)}$	$T_{1/2}$
	(mg)	(μ g/ml)	(h)	(h)	(μ g.h/ml)	(h)
Amox./Clav. 500/125 mg	500	7,19 \pm 2,26	1,5 (1,0- 2,5)	53,5 \pm 8,87	1,15 \pm 0,20	
Ácido clavulánico						
Amox./Clav. 500 mg/125 mg	125	2,40 \pm 0,83	1,5 (1,0- 2,0)	15,72 \pm 3,86	0,98 \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 unen 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 a través del 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 las penicilinas, se detecta en la leche materna. También se detectan trazas de ácido clavulánico en la leche materna (ver sección 4.6).

La amoxicilina y el ácido clavulánico atraviesan la barrera placentaria (ver sección 4.6).

Metabolismo o Biotransformación

La amoxicilina se excreta parcialmente en la orina en la forma inactiva ácido peniciloico en cantidades equivalentes hasta un 10-25 % de la dosis inicial. En el hombre, el ácido clavulánico se metaboliza ampliamente, y se elimina a través de la orina y las 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 a través de 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 40-65 % 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 la de amoxicilina pero no retrasa la eliminación por 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 los niños de más edad. Para niños muy pequeños (incluidos los 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/ácido 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

Crospovidona (E1202)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Aspartamo (E951)
Estearato de magnesio (E470b)
Aroma a fresa

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

24 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

Tamaño de envase: 12, 20, 30 sobres (tereftalato de polietileno/aluminio/polietileno) en una caja de cartón..
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Centrient Pharmaceuticals Netherlands BV
Alexander Fleminglaan 1
2613 AX Delft - Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81570

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

28 Diciembre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2017