

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AMOXICILINA / ACIDO CLAVULANICO BLUEFISH 875/125 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 1006,25 mg de amoxicilina trihidrato equivalentes a 875 mg de amoxicilina y clavulanato potásico equivalente a 125 mg de ácido clavulánico).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, de forma ovalada, blancos, con ranura en ambos lados.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

AMOXICILINA / ACIDO CLAVULANICO está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños (ver secciones 4.4, 4.4 y 5.1):

- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada).
- Otitis media aguda.
- Exacerbaciones agudas de bronquitis crónicas (adecuadamente diagnosticada).
- Neumonía adquirida en la comunidad.
- Cistitis
- Pielonefritis.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos, en concreto celulitis, mordeduras de animales y abscesos dentales con celulitis diseminada.
- Infecciones de los huesos y de las articulaciones, en concreto osteomielitis.

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales/nacionales referentes a la resistencia antibacteriana y al uso y prescripción adecuados de antibióticos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las dosis se expresan en términos del contenido amoxicilina/ácido clavulánico excepto cuando se expresan las dosis según sus componentes individuales.

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.

Debe tenerse en cuenta la posibilidad del uso de presentaciones alternativas de amoxicilina-ácido clavulánico (por ejemplo, aquellas que proporcionan dosis más altas de amoxicilina y/o diferentes proporciones de amoxicilina y ácido clavulánico) (ver secciones 4.4 y 5.1).

Para adultos y niños ≥ 40 kg esta formulación de amoxicilina-ácido clavulánico proporciona una dosis diaria total de 1750 mg de amoxicilina/250 mg de ácido clavulánico con la dosis de dos veces al día y 2625 mg de amoxicilina/375 mg de ácido clavulánico con la dosis de tres veces al día cuando se administra como se recomienda a continuación. Para niños de menos de 40 kg esta formulación de amoxicilina-ácido clavulánico proporciona una dosis máxima diaria de 1000-2800 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) requiere períodos de tratamiento más largos. El tratamiento no debe exceder los 14 días, sin efectuar una revisión (ver sección 4.4. en cuanto a tratamiento prolongado).

Adultos y niños ≥ 40 kg

Dosis recomendadas:

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

Niños < 40 kg

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

Dosis recomendadas:

- 25 mg/3,6 mg/kg/día a 45 mg/6,4 mg/kg/día dividida en dos dosis al día;
- hasta 70 mg/10 mg/kg/día dividida en dos dosis al día para infecciones tales como otitis media, sinusitis e infecciones del tracto respiratorio inferior.

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

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

Pacientes de edad avanzada

No se considera necesario un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia Hepática

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

Forma de administración

Amoxicilina-ácido clavulánico es para administración por vía oral.

Amoxicilina-ácido clavulánico se debe administrar con las comidas para reducir la posible intolerancia gastrointestinal y mejorar su absorción.

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 (ej. anafilaxia) a otros agentes betalactámicos (ej. 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 investigarse en el paciente la posible existencia previa de manifestaciones de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas, u otros agentes betalactámicos (ver secciones 4.3 y 4.8).

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves y a veces, mortales (incluyendo 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 establecer una terapia alternativa adecuada.

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).

No debe administrarse amoxicilina/ácido clavulánico si en un paciente se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que esta afección se asocia con erupción morbiliforme tras el uso de amoxicilina.

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

El uso prolongado puede ocasionalmente dar lugar a un incremento de microorganismos resistentes.

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 secciones 4.2, 4.3 y 4.8).

Los acontecimientos hepáticos se han descrito predominantemente en varones y pacientes de edad avanzada, y se asocian con el 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 hepáticos pueden ser graves y, muy raramente, en circunstancias excepcionales se han comunicado 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 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 durante los tratamientos prolongados se evalúen periódicamente las funciones orgánicas, incluyendo las funciones renal, hepática y hematopoyética.

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 del medicamento) en ausencia de síntomas alérgicos en la piel o respiratorios. Otros síntomas pueden incluir dolor abdominal, diarrea, hipotensión o leucocitosis con neutrofilia. Ha habido casos graves que incluyen progresión a shock. Si se produce una reacción alérgica, se debe suspender el tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico e instituir una terapia alternativa adecuada.

Raramente se ha comunicado una prolongación del tiempo de protrombina en pacientes tratados con amoxicilina/ácido clavulánico. Se debe monitorizar dicho parámetro cuando se prescriban 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 se ajustará la pauta posológica en base al grado de insuficiencia (ver sección 4.2).

Ha sido observado muy raramente cristaluria (incluyendo lesión renal aguda) en pacientes con una reducción en la micción, predominantemente con la terapia parenteral. Durante la administración de altas dosis de amoxicilina, se recomienda una adecuada ingesta de líquidos y micción para reducir los riesgos de cristaluria por amoxicilina. En pacientes con catéteres en la vejiga se debe realizar un control periódico para comprobar la permeabilidad del catéter (ver sección 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 comprimido 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 contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido de 875mg/125mg de amoxicilina- ácido clavulánico; 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 acenocumarol o warfarina y a los que se prescribe amoxicilina. Si es necesaria la co-administración se deben controlar el tiempo de protrombina o el Ratio Internacional Normalizado 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 de su toxicidad.

Probenecid

No se recomienda la administración simultánea de probenecid. Probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. El uso concomitante con probenecid puede producir un aumento y prolongación de los niveles sanguíneos de amoxicilina, aunque no de los de ácido clavulánico.

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 único estudio con mujeres embarazadas con, ruptura prematura de la membrana fetal se notificó que el uso profiláctico de amoxicilina-ácido clavulánico puede estar asociado con un aumento en el riesgo de enterocolitis necrotizante 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. Se debe tener en cuenta la posibilidad de sensibilización.

Amoxicilina/ácido clavulánico sólo debe usarse mientras se esté dando el pecho tras la evaluación del riesgo/beneficio por parte del médico.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir u operar maquinaria. 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, mediante clasificación de órganos del sistema MedDRA.

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

Muy frecuentes	(≥1/10)
Frecuentes	(≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes	(≥1/1000 a <1/100)
Raras	≥1/10.000 a <1/1000
Muy raras	<1/10.000.

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

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: candidiasis mucocutánea

No conocida: Sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: leucopenia reversible (incluyendo neutropenia) y trombocitopenia

No conocida: agranulocitosis, reversible y anemia hemolítica. También se ha comunicado raramente un aumento del tiempo de hemorragia y un aumento del tiempo de protrombina¹

Trastornos del sistema inmunológico¹⁰

No conocida: Edema angioneurótico, anafilaxis, síndrome de la enfermedad del suero y vasculitis por hipersensibilidad.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: mareos, dolor de cabeza.

No conocida: hiperactividad reversible, meningitis aséptica y convulsiones².

Trastornos cardíacos

No conocida: síndrome de Kounis

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: diarrea

Frecuentes: náuseas³, vómitos

Poco frecuentes: indigestión

No conocida: colitis asociada con el uso de antibióticos⁴, lengua pilosa negra, síndrome de enterocolitis inducida por fármaco, pancreatitis aguda.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: aumentos de AST y/o ALT⁵.

No conocida: hepatitis⁶ e ictericia colestática⁶.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo⁷

Poco frecuentes: erupción cutánea, prurito y urticaria.

Raras: eritema multiforme

No conocida: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa bullosa, enfermedad por IgA lineal, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEAG)⁹. Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Trastornos renales y urinarios

No conocida: nefritis intersticial, cristaluria⁸ (incluyendo lesión renal aguda).

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 con 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 El tratamiento debe suspenderse ante la aparición de cualquier tipo de dermatitis por hipersensibilidad (ver sección 4.4).

⁸ Ver sección 4.9.

⁹ Ver sección 4.4.

¹⁰ Ver secciones 4.3 y 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobre dosis

Síntomas y signos de sobre dosis

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).

Se han notificado casos en los que la amoxicilina ha precipitado en pacientes con catéteres en la vejiga, especialmente tras la administración intravenosa de altas dosis. Se debe establecer un control periódico para comprobar la permeabilidad del catéter (ver sección 4.4).

Pueden aparecer convulsiones en pacientes con la función renal alterada o en aquellos que reciben dosis altas.

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: antibióticos betalactámicos; combinación de penicilina e inhibidor de betalactamasa. Código ATC: J01 CR02

Mecanismo de acción

La amoxicilina es una penicilina semisintética (antibiótico betalactámico) que inhibe uno o más enzimas (a menudo referidos como proteínas fijadoras de penicilinas, PBP) en la ruta biosintética de peptidoglicanos bacterianos que forma parte integral de un compuesto de la pared celular bacteriana. La inhibición de la síntesis de peptidoglicanos da pie a una debilitación de la pared celular que es normalmente seguida por lisis celular y 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 agente betalactámico, estructuralmente relacionado con las penicilinas. Inactiva las enzimas betalactamasas y previene la inactivación de la amoxicilina. El ácido clavulánico en sí mismo no ejerce efecto antibacteriano útil en la práctica clínica.

Relación farmacocinética y farmacodinámica

El tiempo por encima de la concentración inhibitoria mínima (T>CMI) es considerado como el principal determinante de la eficacia de amoxicilina.

Mecanismo de resistencia

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

- Inactivación por las betalactamasas 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 bomba de expulsión pueden causar o contribuir a la resistencia bacteriana, especialmente en bacterias Gram-negativas.

Puntos de corte de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de la CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad para amoxicilina-ácido clavulánico han sido establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) y se enumeran aquí:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

La prevalencia de resistencias para las especies determinadas puede variar geográficamente y con el tiempo, y es preferible la información local sobre resistencias, particularmente en el tratamiento de infecciones graves. Si fuese necesario, se debe buscar la opinión de un experto cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad de un agente en algunos tipos de infección sea cuestionable.

Amoxicilina-clavulánico es efectivo contra una variedad de agentes, incluyendo:

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 otros estreptococos betahemolíticos

Grupo *Streptococcus viridans*

Microorganismos aerobios Gram-negativos

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhali[#]

Pasteurella multocida

Microorganismos anaerobios

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Especies para las que 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

Organismos intrínsecamente resistentes

Microorganismos aerobios Gram-positivos

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas spp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Otros microorganismos

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§] Sensibilidad intermedia natural en ausencia de mecanismo de resistencia adquirido.

[‡] Todos los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico.

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

² Se han notificado cepas con sensibilidad disminuida en algunos países de la UE con una frecuencia mayor del 10%.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La amoxicilina y ácido clavulánico, se disocian completamente en solución acuosa a pH fisiológico. Ambos componentes se absorben bien y completamente mediante la administración por vía oral. La absorción de amoxicilina-ácido clavulánico es óptima cuando se administra al principio de las comidas. Tras la administración oral, la amoxicilina y el ácido clavulánico alcanzan una biodisponibilidad aproximada del 70%. Los perfiles plasmáticos de ambos componentes son similares y el tiempo para alcanzar la concentración máxima (t_{max}) en cada caso es de aproximadamente 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 dos veces al día) a grupos de voluntarios sanos en ayunas.

Parámetros farmacocinéticos medios ($\pm SD$)

Principio(s) activo(s) administrados	Dosis (mg)	C _{max} (μg/ml)	t _{max} * (h)	AUC (0-24h) (μg.h/ml)	t _{1/2} (h)
Amoxicilina					
Amox/Clav. 875 mg/125 mg	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ± 0,21
Ácido clavulánico					
Amox/Clav. 875 mg/125 mg	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12
Amox.- amoxicilina; Clav.- ácido clavulánico.					
*Mediana (rango)					

Las concentraciones séricas de amoxicilina y ácido clavulánico alcanzadas con amoxicilina/ácido clavulánico son similares a las producidas tras la administración por vía oral de dosis equivalentes de amoxicilina o ácido clavulánico por separado.

Distribución

Alrededor de un 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 aproximadamente 0,2 l/kg para el ácido clavulánico.

Tras la administración intravenosa se han detectado concentraciones terapéuticas de amoxicilina y ácido clavulánico en vesícula biliar, tejido abdominal, piel, grasa y tejidos musculares, fluidos sinovial y peritoneal, bilis y pus.

La amoxicilina no se distribuye adecuadamente al líquido cefalorraquídeo.

Ni la amoxicilina ni el ácido clavulánico se unen altamente a proteínas, los estudios muestran que alrededor de un 25 % de ácido clavulánico y un 18 % de amoxicilina del contenido de fármaco total en plasma se unen a proteínas.

De estudios realizados en animales no se ha observado retención tisular significativa para ninguno de los componentes del material derivado del fármaco.

Amoxicilina, como otras penicilinas, puede detectarse en la leche materna. También pueden detectarse 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 también se excreta en parte en la orina como ácido peniciloico inactivo en cantidades equivalentes a un 10-25 % de la dosis inicial. En el hombre, el ácido clavulánico se metaboliza ampliamente y se eliminan en orina y heces y en forma de dióxido de carbono en aire expirado.

Eliminación

La principal vía de eliminación de la amoxicilina es la vía renal, mientras que la del clavulanato es tanto la vía renal como mecanismos no renales.

Amoxicilina/ácido clavulánico tiene una semi-vida de eliminación de aproximadamente una hora y una media de aclaramiento total de unos 25 l/h en sujetos sanos. Aproximadamente un 60-70% de la amoxicilina y un 40-65 % del ácido clavulánico se excretan inalterados en orina durante las 6 primeras horas después de la administración de un comprimido de 250/125 mg ó 500/125 mg. 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 dos primeras horas tras la administración.

El uso concomitante de probenecid retrasa la eliminación de amoxicilina pero no retrasa la excreción renal de ácido clavulánico (ver sección 4.5).

Edad

La semi-vida 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 (incluidos los recién nacidos prematuros) en la primera semana de vida el intervalo de administración no debe exceder la administración de dos dosis al día debido a la inmadurez de la vía de eliminación renal. Dado que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan alteraciones de la función renal, se debe tener precaución al seleccionar la dosis pudiendo ser útil monitorizar la función renal.

Género

Tras la administración oral de amoxicilina/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 a dosis repetidas.

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en perros con amoxicilina/ácido clavulánico demuestran irritación gástrica y vómitos y lengua “decolorada”.

Estudios de carcinogenicidad no han sido realizados con Amoxicilina-clavulánico o sus componentes.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo

Celulosa microcristalina (AVICEL Ph 102)

Croscarmelosa sódica

Talco purificado

Estearato magnésico

Recubrimiento

Hipromelosa (E-15)

Etilcelulosa

Propilenglicol

Hidroxipropilcelulosa

Dióxido de titanio

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

24 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos disponibles en blíster de PVC/aluminio sellados en alveolos de aluminio.

Contenido del envase: 7, 10, 12, 14, 20, 21, 24 y 30 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bluefish Pharmaceuticals AB

P.O. Box 49013,

100 28 Estocolmo

Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72246

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

Noviembre 2010/Diciembre 2017.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)