



1. Nombre del medicamento

AMOXICILINA / ACIDO CLAVULANICO BLUEFISH 875/125 mg comprimidos recubiertos 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).

Una lista completa de excipientes se encuentra en la sección 6.1.

3. Forma farmacéutica

Comprimidos recubiertos blancos o ligeramente blancos ovales 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 infecciones bacterianas en las siguientes localizaciones cuando se sospecha que estén causadas por cepas resistentes a amoxicilina productoras de  $\beta$ -lactamasas (ver sección 5.1). En otras situaciones, debería considerarse la amoxicilina sola.

- Infecciones del tracto respiratorio superior (incluyendo ORL): amigdalitis recidivante, sinusitis aguda, otitis media aguda.
- Infecciones del tracto respiratorio inferior: exacerbaciones agudas bacterianas de bronquitis crónicas, neumonía adquirida en la comunidad.
- Infecciones del tracto urinario: cistitis (especialmente cuando sea recidivante o complicada - excluyendo prostatitis), pielonefritis.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos celulitis, mordeduras de animales y abscesos dentales con celulitis diseminada.
- Otras infecciones cutáneas: aborto séptico, sepsis puerperal y sepsis intra-abdominal.

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

Forma de administración

Vía oral.

Posología

No se recomienda el uso en menores de 12 años debido a la ausencia de datos que justifiquen su seguridad y eficacia.

El régimen posológico depende de la edad, peso y función renal del paciente, así como de la gravedad de la infección.

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

Para minimizar la posible intolerancia gastrointestinal, se recomienda administrar Amoxicilina-Ácido Clavulánico al principio de las comidas.

La absorción de Amoxicilina-Ácido Clavulánico se favorece cuando se toma al inicio de las comidas.

El tratamiento no debe exceder los 14 días, sin valorar la conveniencia de continuar el tratamiento.

El tratamiento puede iniciarse por vía parenteral y continuarse con presentaciones orales.

Adultos

La posología habitual para el tratamiento de infecciones graves en adultos y niños mayores de 12 años únicamente es de un comprimido de 875/125 mg 2 veces al día.

Hay formulaciones pediátricas de amoxicilina-clavulánico disponibles para el tratamiento de niños.

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis, la posología es la misma que para adultos. Si hay evidencia de insuficiencia de la función renal, la dosis debe ser ajustada para adultos con insuficiencia renal.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis para aclaramiento de creatinina  $> 30$  ml/min, en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min) o en hemodiálisis, no se deben emplear los

comprimidos de 875 mg /125 mg. Es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes y hay formulaciones disponibles más adecuadas.

#### Insuficiencia Hepática

Dosificar con precaución; controlar la función hepática a intervalos regulares.

Existen hasta el momento pocos datos para poder recomendar un régimen de dosificación.

#### 4.3. Contraindicaciones

Amoxicilina-Ácido Clavulánico está contraindicado:

- en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, ej. penicilinas y cefalosporinas o a cualquiera de los excipientes.
- en pacientes con antecedentes de ictericia o de insuficiencia hepática grave asociadas al producto.

#### 4.4. Advertencia y precauciones especiales de empleo

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

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 alérgenos.

Se han notificado reacciones graves y fatales de hipersensibilidad (anafilactoide) ocasionalmente en pacientes con penicilina. Estas reacciones ocurren más en pacientes con historia de hipersensibilidad a las penicilinas (ver sección 4.3).

Se han observado alteraciones en los resultados de los ensayos hepáticos en algunos pacientes con amoxicilina-clavulánico. La significancia clínica de estas alteraciones es incierta, no obstante amoxicilina-clavulánico debe ser empleado con precaución en pacientes con evidencia de disfunción hepática.

Ictericia colestática, que puede ser grave, pero normalmente reversible, ha sido notificada raramente. Los signos y síntomas pueden no ser aparentes durante varias semanas después del tratamiento.

En pacientes con insuficiencia renal, se debe ajustar la dosis adecuadamente según el grado de insuficiencia (ver sección 4.2).

No debe administrarse amoxicilina si en un paciente se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que esta entidad se asocia con una mayor frecuencia de erupción cutánea morbiliforme tras el uso de amoxicilina. Se aconseja que durante los tratamientos prolongados se evalúen periódicamente las funciones orgánicas, incluyendo las funciones renal, hepática y hematopoyética.

Ha sido notificada raramente cristaluria 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 (ver sección 4.9).

Este medicamento contiene 25mg (0.64mmol) de potasio por comprimido, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o con dietas pobres en potasio.

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda la administración simultánea de probenecid. Probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. El uso concomitante con Amoxicilina-Ácido Clavulánico puede producir un aumento y prolongación de los niveles sanguíneos de amoxicilina aunque no de los de ácido clavulánico. Se ha comunicado una prolongación del tiempo de protrombina en algunos pacientes tratados con amoxicilina-clavulánico. Amoxicilina-clavulánico debe ser empleado precaución en pacientes en terapia anticoagulante.

El uso simultáneo de alopurinol durante el tratamiento con amoxicilina puede aumentar la probabilidad de reacciones alérgicas cutáneas. No existen datos respecto a su administración conjunta con amoxicilina-clavulánico.

Al igual que con otros antibióticos de amplio espectro, amoxicilina-clavulánico puede reducir la flora intestinal lo cual disminuye la reabsorción de estrógenos y por tanto reduce la eficacia de los anticonceptivos orales, por lo que se deben tomar las precauciones adecuadas.

#### 4.6. Embarazo y lactancia

Este producto sólo debe ser empleado durante el embarazo o la lactancia si el médico lo considera esencial.

En estudios de reproducción en animales (ratones y ratas, con dosis de hasta 10 veces la dosis humana), amoxicilina-clavulánico administrado oral o parenteralmente no ha mostrado efectos teratogénicos.

En un único estudio con mujeres embarazadas con , ruptura prematura de la membrana fetal (pPROM), se notificó que el uso profiláctico de amoxicilina-clavulánico puede estar asociado con un aumento en el riesgo de enterocolitis necrotizante en neonatos.

Amoxicilina-clavulánico puede ser administrado durante la lactancia. No se conocen efectos en el lactante, salvo el riesgo potencial de sensibilización debido a la presencia de trazas en la leche materna, no se conocen efectos que vayan en detrimento del niño.

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

Amoxicilina-clavulánico no tiene efecto sobre la capacidad de conducir u operar maquinaria.

#### 4.8. Reacciones adversas

Los efectos secundarios se presentan por grupo de frecuencia en orden descendente de gravedad. Se han empleado datos de grandes ensayos clínicos ha sido empleado para determinar la frecuencia de los efectos adversos desde muy comunes a raros. Las frecuencias asignadas a otros efectos adversos (p. ej. aquellos que aparecen cada  $<1/10.000$ ) fueron determinados empleando datos obtenidos de información postcomercialización y se refieren a notificaciones en vez de una verdadera frecuencia. Se ha empleado la siguiente clasificación de frecuencias:

Muy común  $\geq 1/10$

Común  $\geq 1/100$  y  $<1/10$

Ocasionalmente  $\geq 1/1000$  y  $<1/100$

Raramente  $\geq 1/10.000$  y  $<1/1000$

Muy raro  $<1/10.000$

Desconocido (no puede ser estimado de los datos disponibles)

##### Infecciones e infestaciones

Común: candidiasis mucocutánea

##### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raramente: leucopenia reversible (incluyendo neutropenia) y trombocitopenia

Muy raro: agranulocitosis, reversible y anemia hemolítica. También se ha comunicado raramente un aumento del tiempo de hemorragia y un aumento del tiempo de protrombina (ver sección 4.4.)

##### Trastornos del sistema inmunológico

Muy raro: Edema angioneurótico, anafilaxis, síndrome de la enfermedad del suero y vasculitis.

##### Trastornos del sistema nervioso

Ocasionalmente: mareos, dolor de cabeza.

Muy raro: hiperactividad reversible y convulsiones. Las convulsiones pueden presentarse en pacientes con insuficiencia renal o en aquellos pacientes tratados con dosis altas.

##### Trastornos gastrointestinales

Muy común: diarrea

Común: náuseas, vómitos

Ocasionalmente: indigestión

Muy raro: colitis asociada con el uso de antibióticos (incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica), lengua pilosa negra

##### Trastornos hepato biliares

Ocasionalmente: aumentos moderados de AST y/o ALT y fosfatasa alcalina en pacientes tratados con antibióticos del tipo de los beta-lactámicos, pero se desconoce la significación de estos hallazgos.

Muy raro: hepatitis e ictericia colestática. Estos acontecimientos también se han descrito con otras penicilinas y cefalosporinas.

Los acontecimientos hepáticos se han descrito predominantemente en varones y ancianos, y se asocian con el tratamiento prolongado.

Los signos y síntomas tienen lugar usualmente durante o poco después del tratamiento pero en algunos casos no se producen hasta varias semanas después de finalizado el tratamiento. Los efectos hepáticos son usualmente reversibles.

Los efectos hepáticos pueden ser graves y, muy raramente, en circunstancias excepcionales se han comunicado muertes.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Ocasionalmente: erupción cutánea, prurito y urticaria.

Raramente: eritema multiforme

Muy raro: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa bullosa, y pustulosis exantemática generalizada aguda.

El tratamiento debe suspenderse ante la aparición de cualquier tipo de dermatitis por hipersensibilidad.

#### Trastornos renales y urinarios

Muy raro: nefritis intersticial, cristaluria (ver sección 4.9)

#### 4.9. Sobredosis

Si se produjesen, podrían observarse síntomas gastrointestinales y trastornos en los balances de líquidos y de electrolitos. Los trastornos gastrointestinales pueden ser tratados sintomáticamente prestando atención al equilibrio hídrico y electrolítico. Mediante hemodiálisis se puede eliminar amoxicilina-clavulánico del torrente circulatorio. Se ha observado cristaluria por amoxicilina que puede dar pie a disfunción renal (ver sección 4.4)

#### 5. Propiedades farmacológicas

##### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibióticos  $\beta$ -lactámicos; combinación de penicilina e inhibidor de  $\beta$ -lactamasa.

Código ATC: J01 CR02

#### Mecanismo de acción

La amoxicilina es una penicilina semi-sintética 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 del 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 bacteriana.

El ácido clavulánico es un agente  $\beta$ -lactámico, estructuralmente relacionado con las penicilinas, que posee la capacidad de inactivar cierta variedad (pero no todas) de enzimas  $\beta$ -lactamasas que normalmente son producidas por microorganismos y puede evitar la degradación enzimática de amoxicilina.

#### 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 los agentes  $\beta$ -lactámicos.

#### Mecanismo de resistencia

Hay dos principales mecanismos de resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, alteración del objetivo (PBP) e inactivación por  $\beta$ -lactamasas. Menos frecuentemente, la impermeabilidad o bomba de expulsión pueden contribuir a la resistencia bacteriana.

#### Puntos de Corte

Los niveles críticos CMI para amoxicilina-clavulánico se muestran a continuación y son los del Comité Europea de Ensayos de Susceptibilidad Microbiana (EUCAST) excepto para *Staphylococcus*, para el que no hay EUCAST CMI, y por tanto se proporciona el recomendado por el Instituto Clínico de Estándares Clínicos (CLSI; 2008).

Organismo	CMIs ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Sensible	Intermedio	Resistente
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	$\leq 0.5$	1-2	$> 2$

<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>4</sup>	≤ 4	-	≥ 8
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>5</sup>	-	-	> 8

<sup>1</sup> Los valores indicados son para concentraciones de Amoxicilina. Con el fin de realizar los estudios de sensibilidad, la concentración de clavulánico se fijó a 2 mg/l

<sup>3</sup> El CMI está basado en el de ampicilina.

<sup>4</sup> CLSI (no se especifica el valor intermedio). *Staphylococcus* que es sensible a amoxicilina-clavulánico pero es resistente a metilicina/oxacilina debe ser considerado como resistente.

<sup>5</sup> El punto crítico de Resistencia de R>8 mg/L asegura que todos los aislados con mecanismos de Resistencia son considerados como resistentes

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y en el tiempo para espp seleccionadas y es deseable información local sobre resistencia, sobre todo en el tratamiento de infecciones graves. Según sea necesario, informe de experto será necesario cuando la prevalencia de resistencia es tal que el uso de algunos agentes antibacterianos está cuestionado.

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

### **Aerobios Gram-positivos**

*Bacillus anthracis*<sup>#</sup>

*Corynebacterium* spp

*Enterococcus faecalis*<sup>#</sup>

*Enterococcus faecium*<sup>#</sup>

*Listeria monocytogenes*

*Nocardia asteroides*

*Staphylococcus aureus*<sup>#</sup>

*Staphylococcus coagulasa negativa*<sup>#</sup> (inc *Staphylococcus epidermidis*<sup>#</sup>)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

*Streptococcus* spp

*Streptococcus viridans*

### **Aerobios Gram-negativos**

*Bordetella pertussis*

*Brucella* spp

*Escherichia coli*<sup>#</sup>

*Gardnerella vaginalis*

*Haemophilus influenzae*<sup>#</sup>

*Helicobacter pylori*

*Klebsiella* spp<sup>#</sup>

*Legionella* spp

*Moraxella catarrhalis*<sup>#</sup> (*Branhamella catarrhalis*)

*Neisseria gonorrhoeae*<sup>#</sup>

*Neisseria meningitidis*<sup>#</sup>

*Pasteurella multocida*

*Proteus mirabilis*<sup>#</sup>

*Proteus vulgaris*<sup>#</sup>

*Salmonella* spp<sup>#</sup>

*Shigella* spp<sup>#</sup>

*Vibrio cholerae*

*Yersinia enterocolitica*<sup>#</sup>

**Anaerobios Gram-positivos**

*Clostridium* spp  
*Peptococcus* spp  
*Peptostreptococcus* spp

**Anaerobios Gram-negativos**

*Bacteroides* spp<sup>#</sup> (incluso *Bacteroides fragilis*)  
*Fusobacterium* spp<sup>#</sup>

**Otros**

*Borrelia burgdorferi*  
*Chlamydiae*  
*Leptospira icterohaemorrhagiae*  
*Treponema pallidum*

**Spp para los que la resistencia adquirida puede ser un problema**Aerobios Gram-positivos

*Enterococcus faecium*<sup>#</sup>

Aerobios Gram-negativos

*Escherichia coli*<sup>#</sup>  
*Klebsiella* spp<sup>#</sup>  
*Shigella* spp<sup>#</sup>  
*Salmonella* spp<sup>#</sup>  
*Yersinia enterocolitica*<sup>#</sup>

**Organismos intrínsecamente resistentes**Aerobios Gram-positivos

Staphylococco resistente a metacilina (SARM/SERM)

Aerobios Gram-negativos

*Pseudomonas* spp.  
*Stenotrophomonas multophilia*  
*Acinetobacter* spp.  
*Serratia* spp.

<sup>#</sup> Algunas cepas producen  $\beta$ -lactamasa y por ende son insensibles a la amoxicilina sola.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los dos componentes de Amoxicilina-Ácido Clavulánico, 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.

Distribución

Tras la administración intravenosa se pueden detectar concentraciones terapéuticas de amoxicilina y ácido clavulánico en los tejidos y fluido intersticial. Se han detectado concentraciones terapéuticas de ambos fármacos en vesícula biliar, tejido abdominal, piel, grasa y tejidos musculares; los fluidos incluidos sinovial y peritoneal, bilis y pus presentan niveles terapéuticos. 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 acumulación de ninguno de los componentes en ningún órgano del cuerpo.

Amoxicilina, como otras penicilinas, puede detectarse en la leche materna. También pueden detectarse trazas de clavulanato en la leche materna. A excepción del riesgo de sensibilización asociado con esta excreción, no se conoce que el fármaco produzca un efecto perjudicial en los lactantes.



Los estudios de reproducción en animales han demostrado que tanto la amoxicilina como el ácido clavulánico atraviesan la barrera placentaria. Sin embargo, no se ha detectado alteración sobre la fertilidad o daño fetal.

#### Metabolismo

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 a ácido 2,5-dihidro-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxílico y a 1-amino-4-hidroxi-butan-2-ona que se eliminan en orina y heces, y como dióxido de carbono en aire expirado.

#### Eliminación

Como con otras penicilinas, 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. 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.

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

#### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.. Estudios de carcinogenicidad no han sido realizados con Amoxicilina-clavulánico o sus componentes. No obstante, se han realizado estudios de genotoxicidad tanto *in vitro* como *in vivo* del ácido clavulánico solo o combinado 1:2 o 1:4 con amoxicilina y no han mostrado ningún riesgo.

#### 6. Datos farmacéuticos

##### 6.1. Lista de excipientes

#### Núcleo

Celulosa microcristalina (AVICEL)

Croscaramelosa sódica

Talco purificado

Estearato magnésico

#### Recubrimiento

Hipromelosa (E-15)

Etilcelulosa

Propilen glicol

Hidroxi propil celulosa

Dióxido de titanio

##### 6.2. Incompatibilidades

No se han descrito

##### 6.3. Periodo de validez

18 meses

##### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

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

Blistér de PVC/aluminio.

Contenido del envase: 7, 10, 12, 14, 20, 21 y 24 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

##### 6.6. Precauciones especiales de eliminación

Ninguna.

#### 7. Titular de la autorización de comercialización

Bluefish Pharmaceuticals AB



Torsgatan 11, 111 23 Stockholm  
Suecia

8. Número de la autorización de comercialización

**AMOXICILINA / ACIDO CLAVULANICO BLUEFISH 875/125 mg comprimidos recubiertos:**

9. Fecha de la primera autorización/revalidación de la autorización de comercialización

**Noviembre 2010**

10. Fecha de la revisión del texto