

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amoxicilina /Acido clavulánico UR 500/125 mg comprimidos EFG

Amoxicilina /Ácido clavulánico UR 875/125 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Amoxicilina /Ácido clavulánico UR 500/125 mg comprimidos EFG contiene:

Amoxicilina trihidrato .....	574,00 mg
(equivalentes a 500 mg de amoxicilina base)	

Ácido clavulánico, sal potásica .....	148,87 mg
(equivalentes a 125 mg de ácido clavulánico)	

Excipientes, c.s.

Cada comprimido de Amoxicilina /Ácido clavulánico UR 875/125 mg comprimidos EFG contiene:

Amoxicilina trihidrato .....	1004,50 mg
(equivalentes a 875 mg de amoxicilina base)	

Ácido clavulánico, sal potásica .....	148,87 mg
(equivalentes a 125 mg de ácido clavulánico)	

Excipientes, c.s.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Amoxicilina/Ácido clavulánico UR está indicado en el tratamiento a corto plazo de las infecciones bacterianas en las siguientes localizaciones cuando se sospecha que estén causadas por cepas resistentes a amoxicilina productoras de  $\beta$ -lactamasas. En otras situaciones, debería considerarse la amoxicilina sola.

Las infecciones mixtas producidas por gérmenes sensibles a amoxicilina y gérmenes sensibles a Amoxicilina/Acido clavulánico UR productores de  $\beta$ -lactamasas pueden ser tratadas con Amoxicilina/acido clavulánico UR. Estas infecciones no requieren la adición de otro antibiótico estable a la acción de  $\beta$ -lactamasas.

Amoxicilina/Acido clavulánico UR es adecuado para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- Infecciones del tracto respiratorio superior e inferior:
  - otitis media
  - sinusitis
  - amigdalitis recurrente.
  - exacerbación aguda de bronquitis crónica
  - neumonía
- Infecciones del tracto genito-urinario e infecciones abdominales, como cistitis, aborto séptico, sepsis pélvica o puerperal y sepsis intra-abdominal.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos, como celulitis, mordeduras de animales y abscesos dentales con celulitis diseminada.

Debe tenerse en cuenta las directrices oficiales/nacionales referentes a resistencia antibacteriana y el uso y prescripción adecuados de antibióticos.

#### 4.2 Posología y forma de administración

El régimen posológico depende de la edad, peso y función renal del paciente así como de la gravedad, lugar de la infección y de los agentes causales sospechados o confirmados.

##### Posología en función renal normal

*Adultos, adolescentes y niños mayores de 12 años de más de 40 kg de peso:* La posología habitual es 1 comprimido recubierto de Amoxicilina/Acido clavulánico UR 500/125 mg tres veces al día o 1 comprimido recubierto de Amoxicilina/Acido clavulánico UR 875/125 mg dos o tres veces al día.

##### Posología en insuficiencia renal funcional

La dosis debe reducirse en caso de insuficiencia renal según la gravedad de la insuficiencia y el peso del paciente (ver tabla).

*Adultos y adolescentes:*

Dosis en insuficiencia renal para un paciente de 70 kg de peso:

TFG (ml/min.)	Creatinina plasmática (mg/100 ml)	Dosis única	Intervalo de dosificación
30 - 10	2,5 - 5,5	500 mg amoxicilina + 125 mg ácido clavulánico	12 h
< 10	> 5,5	500 mg amoxicilina + 125 mg ácido clavulánico	24 h

(modificado según Hoeffler)

Fórmula para la conversión basada en el peso del paciente

$$Y_{\text{real}} = Y_{70} \times \text{REAL}/70$$

$Y_{\text{real}}$  = Dosis calculada para un paciente con insuficiencia renal

$Y_{70}$  = Dosis para un paciente con insuficiencia renal de 70 kg de peso (ver tabla))

REAL = Peso del paciente en Kg

#### Posología en pacientes hemodializados

##### *Adultos y adolescentes*

Los pacientes en hemodiálisis reciben 500 mg de amoxicilina + 125 mg de ácido clavulánico cada 24 horas, más una dosis de 500/125 mg durante la hemodiálisis y otra dosis después de la misma.

#### Posología en insuficiencia hepática funcional

Amoxicilina/ Ácido clavulánico no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática funcional grave ni a pacientes en los dicha insuficiencia haya aparecido en un tratamiento previo con amoxicilina/ ácido clavulánico. Los parámetros de función hepática deben analizarse regularmente en pacientes con signos de lesión hepática y debe considerarse un cambio de tratamiento si dichos parámetros se exacerban durante el tratamiento.

#### Forma de administración

Los comprimidos recubiertos se deben tomar enteros con un poco de líquido.

Las dosis deben tomarse a intervalos regulares a lo largo del día. Se recomienda administrar el preparado cada 8 horas, es decir, tres veces al día.

Amoxicilina/ Ácido clavulánico debe tomarse al inicio de las comidas para disminuir cualquier posible molestia gastrointestinal.

#### Duración del tratamiento

Como norma general este medicamento se administrará durante 3 o 4 días más a partir de la mejoría o regresión de los síntomas.

Como medida de precaución, se recomiendan terapias de al menos 10 días en el tratamiento de infecciones por estreptococos  $\beta$ -hemolíticos al objeto de prevenir complicaciones posteriores (p.e. fiebre reumática, glomerulonefritis).

En cualquier caso, el médico prescriptor decidirá la duración del tratamiento que no debe ser superior a 14 días sin el consentimiento del médico.

### **4.3 Contraindicaciones**

Amoxicilina/ Ácido clavulánico UR no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad comprobada a  $\beta$ -lactámicos (p.e. penicilinas, cefalosporinas) debido al riesgo de shock anafiláctico. Consecuentemente, debe realizarse un historial cuidadoso referente a cualquier reacción alérgica (p.e. tras previas administraciones de penicilinas o cefalosporinas) antes de iniciar el tratamiento.

Amoxicilina/ Ácido clavulánico UR no debe administrarse a pacientes con un alto grado de insuficiencia hepática funcional ni a pacientes en los que dicha insuficiencia se ha producido durante un tratamiento previo con este fármaco.

Los pacientes afectados de mononucleosis infecciosa (fiebre glandular) y los pacientes con leucemia linfática presentan un riesgo más elevado de exantema y como consecuencia Amoxicilina/ Ácido clavulánico no debe administrarse en estos casos para el tratamiento de infecciones bacterianas concomitantes.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

En pacientes con insuficiencia hepática funcional preexistente la terapia debe instaurarse con precaución. Amoxicilina/ Ácido clavulánico UR debe administrarse con precaución en pacientes con evidencia de disfunción hepática y con cuidado en pacientes con disfunción renal. En estos pacientes debe establecerse y monitorizarse regularmente el estado funcional hepático y renal. Este hecho es de especial importancia en los ancianos y en los niños en los que la función hepática puede estar disminuida.

Es necesaria precaución en el tratamiento de pacientes mayores (60 o más años de edad) y en este caso está indicado el análisis de la función hepática (ver “Reacciones adversas”).

Los parámetros de función hepática deben examinarse a intervalos regulares en pacientes con signos de lesiones hepáticas y debe considerarse la interrupción del tratamiento si estos parámetros empeoran durante el mismo.

Los pacientes con alteraciones gastrointestinales graves, con vómitos y diarreas no deben ser tratados con Amoxicilina/ Ácido clavulánico UR ya que no puede garantizarse una absorción adecuada. En estos casos se recomienda terapia parenteral.

Amoxicilina/ Ácido clavulánico UR debe utilizarse con precaución en pacientes con alergias graves o asma ya que estos pacientes son más susceptibles de presentar reacciones alérgicas.

Dado que la amoxicilina en concentraciones altas en la orina y a temperatura ambiente puede precipitar en la sonda vesical, ésta debe revisarse a intervalos regulares para garantizar que no está obstruida.

En terapia a largo plazo, igual que con otros antibióticos de amplio espectro, son posibles las sobreinfecciones por bacterias resistentes o levaduras.

Se recomienda realizar análisis de sangre y de las funciones renal y hepática durante la terapia a largo plazo.

Existen otras formas de dosificación para el tratamiento en niños con un peso inferior a 40 Kg.

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

##### Amoxicilina-ácido clavulánico / otros antibióticos o quimioterápicos

Amoxicilina/ Ácido clavulánico UR no debe combinarse con fármacos/ antibióticos bacteriostáticos (como tetraciclinas, macrólidos, sulfonamidas o cloramfenicol) debido a que se han observado un efecto antagónico in vitro.

#### Amoxicilina-ácido clavulánico / probenecid

La administración concomitante de probenecid da lugar a un incremento y una prolongación de las concentraciones séricas y biliares de amoxicilina debido a la inhibición de la excreción renal. Sin embargo, esto no afecta a la excreción de ácido clavulánico.

#### Amoxicilina-ácido clavulánico / alopurinol

La administración concomitante de alopurinol durante el tratamiento con Amoxicilina/ Ácido clavulánico UR puede favorecer la aparición de reacciones alérgicas cutáneas.

#### Amoxicilina-ácido clavulánico / digoxina

Puede producirse un incremento en la absorción de digoxina durante la administración concomitante con Amoxicilina/ Ácido clavulánico UR.

#### Amoxicilina-ácido clavulánico / disulfiram

Amoxicilina/ Ácido clavulánico UR no debe utilizarse de forma concomitante con disulfiram.

#### Amoxicilina-ácido clavulánico / anticoagulantes

Puede potenciarse la tendencia a hemorragias por la administración concomitante de Amoxicilina/ Ácido clavulánico UR y anticoagulantes cumarínicos

#### Amoxicilina-ácido clavulánico / anticonceptivos hormonales

Raramente la amoxicilina puede afectar de forma adversa la eficacia de los anticonceptivos hormonales ("la píldora"). Consecuentemente es recomendable tomar medidas anticonceptivas suplementarias no hormonales.

La aparición de diarrea puede disminuir la absorción de otros medicamentos y consecuentemente afectar de forma adversa su eficacia.

La diuresis forzada da lugar a una reducción de las concentraciones séricas debido a un aumento de la eliminación de amoxicilina.

#### Influencia sobre las pruebas de diagnóstico bioquímico

Pueden obtenerse falsos positivos en los resultados de análisis que utilizan métodos no enzimáticos para determinar azúcar en orina. De la misma forma, la prueba de urobilinógeno pueden verse afectada.

## **4.6 Embarazo y lactancia**

No se han observado efectos adversos de la combinación amoxicilina/ ácido clavulánico en el feto o en el neonato tras el uso en mujeres embarazadas. Sin embargo, como precaución, Amoxicilina/ Ácido clavulánico UR sólo debe utilizarse en el embarazo si, a criterio médico, los beneficios potenciales compensan los posibles riesgos.

Las dos sustancias pasan al embrión/ feto a través de la placenta y se eliminan con la leche materna (no se conocen los efectos del ácido clavulánico en el lactante). Consecuentemente, es posible la aparición de diarrea y colonización de la mucosa por levaduras en el lactante, de forma que en algunos casos será necesario retirar la lactancia. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de sensibilización.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria**

No se dispone de evidencias respecto a ningún efecto adverso sobre la capacidad para conducir o para utilizar maquinaria.

Se han observado efectos secundarios en casos aislados (ver el apartado correspondiente) que incapacitan a para conducir o de utilizar maquinaria y trabajar sin tomar medidas adecuadas de precaución frente a la inestabilidad (p.e. shock anafiláctico, convulsiones).

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Reacciones de hipersensibilidad:

Son posibles reacciones cutáneas ocasionales que se manifiestan en forma de exantemas y prurito. El exantema morbiliforme típico aparece entre 5 y 11 días tras el inicio del tratamiento. La incidencia de exantema es mayor en pacientes con mononucleosis infecciosa y en pacientes con leucemia linfática. En la mayoría de los casos, una reacción inmediata de urticaria indica una verdadera reacción alérgica a las penicilinas y obliga a discontinuar la terapia y a evitar cualquier otro tratamiento con antibióticos beta lactámicos.

Ocasionalmente también pueden aparecer enantemas, y en particular en la región de la boca. En raras ocasiones la lengua puede tomar coloración negra. También son posibles la sequedad de boca y alteraciones del sentido del gusto.

En raras ocasiones han aparecido reacciones cutáneas bullosas o exfoliativas (p.e. eritema multiforme exudativo, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis tóxica epidérmica).

Raramente se han observado reacciones alérgicas graves resultantes de sensibilización al grupo 6-amino-penicilánico, p.e. en forma de fiebre asociada al fármaco, eosinofilia, edema angioneurótico (edema de Quincke), edema laríngeo, enfermedad del suero, anemia hemolítica, vasculitis alérgica o nefritis.

La posible existencia de una asociación antigénica entre dermatofitos y penicilinas puede dar lugar, incluso tras una primera administración de penicilinas, a reacciones micóticas similares a las observadas tras administraciones repetidas.

Todos los grados de reacciones de hipersensibilidad - incluyendo el shock anafiláctico- se han observado incluso tras la administración oral de penicilinas. Reacciones anafilactoides graves, que se producen con mucha menos frecuencia que tras administraciones intravenosa o intramuscular, requieren medidas adecuadas de emergencia según los casos (ver a continuación).

##### Reacciones gastrointestinales:

Ocasionalmente tras la administración de amoxicilina/ ácido clavulánico pueden producirse alteraciones gastrointestinales en forma de dolor de estómago, náuseas (con más frecuencia a dosis elevadas), vómitos, meteorismo, heces blandas o diarrea. Estas reacciones son, en general, leves y frecuentemente remiten durante la terapia o rápidamente tras la discontinuación de la misma. La tolerabilidad puede mejorarse mediante la administración de amoxicilina-ácido clavulánico durante las comidas.

Debe tenerse en cuenta la colitis pseudomembranosa sí, durante el tratamiento o durante las primeras semanas tras el tratamiento, se produce diarrea grave y persistente (en la mayoría de los casos causada por *Clostridium difficile*). Esta enfermedad intestinal, inducida por el

tratamiento antibiótico puede ser fatal (ver a continuación).

En raros casos se ha observado candidiasis intestinal.

#### Hígado:

Ocasionalmente puede producirse un incremento moderado en la concentración de enzimas hepáticos. En raras ocasiones -igual que con otras penicilinas y varias cefalosporinas- se ha observado hepatitis transitoria e ictericia colestática. Los signos / síntomas de una alteración de la función hepática pueden aparecer durante o poco después de finalizar el tratamiento con amoxicilina/ ácido clavulánico, aunque en algunas ocasiones puede no observarse hasta varias semanas después de la interrupción. Estas alteraciones de la función hepática se producen principalmente en varones o pacientes ancianos (mayores de 60 años) y pueden ser graves. Estas reacciones raras veces han sido descritas en niños. El riesgo de reacciones hepáticas aumenta si la duración del tratamiento es superior a 14 días. Generalmente son reacciones reversibles. Sin embargo, en casos extremadamente raros se han comunicado resultados fatales aunque casi siempre asociados a enfermedades primarias graves o a la administración concomitante de otros fármacos.

#### Perfil hematológico:

En casos aislados se han observado alteraciones en la fórmula hemática en forma de leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia o mielosupresión y prolongación de los tiempo de sangría y de protrombina. Estas manifestaciones son reversibles al finalizar el tratamiento. En casos raros se ha producido trombocitosis.

#### Alteraciones del sistema nerviosos central:

En casos aislados se han comunicado hiperactividad, ansiedad, insomnio, confusión mental, agresividad y convulsiones (ver a continuación).

#### Otros efectos adversos:

El uso prolongado y repetido del fármaco puede provocar sobreinfecciones y colonización por organismos resistentes o levaduras.

Los siguientes efectos adversos, que son extremadamente raros (para más información sobre efectos adversos ver párrafos anteriores) pueden, en algunos casos, y de forma aguda presentar riesgo vital. Como consecuencia, debe consultarse al médico inmediatamente si estos efectos aparecen de forma inesperada o son inusualmente graves.

#### *Colitis pseudomembranosa:*

En este caso y dependiendo de la indicación el médico debe considerar la interrupción del tratamiento con Amoxicilina/ Ácido clavulánico UR y, en caso necesario, iniciar el tratamiento adecuado de forma inmediata (p.e. en adultos, vancomicina oral, 250 mg cuatro veces al día). Los fármacos antiperistálticos están contraindicados.

#### *Reacciones de hipersensibilidad aguda graves (p.e. anafilaxis):*

En este caso el tratamiento con Amoxicilina/ Ácido clavulánico UR debe interrumpirse inmediatamente y deben tomarse las medidas de emergencia correspondientes (p.e. adrenalina-epinefrina- 1/1000 (0,3-0,5 ml SC o IM en adultos y 0,01 ml/kg SC o IM en niños) es la terapia

de elección, antihistamínicos, corticosteroides, simpaticomiméticos y, en caso necesario, respiración artificial).

*Aparición de convulsiones (epileptiformes):*

Están indicadas las medidas correspondientes y habituales de emergencia (p.e. mantener la permeabilidad de las vías respiratorias, anticonvulsivantes como diazepam o barbitúricos).

#### **4.9 Sobredosificación**

a) Síntomas de intoxicación

Los síntomas de sobredosificación se corresponden ampliamente con el perfil de reacciones adversas (ver "Reacciones adversas"). Es posible que aparezcan síntomas gastrointestinales y alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico.

b) Tratamiento en caso de intoxicación

No existe un antídoto específico para la sobredosificación. El tratamiento consiste en medidas sintomáticas prestando especial atención al balance hidroelectrolítico. La administración de carbón activo y el lavado gástrico son útiles únicamente en caso de dosis extremadamente elevadas (>250 mg/kg). En caso de insuficiencia renal severa Amoxicilina/ Ácido clavulánico puede eliminarse por hemodiálisis.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

La asociación amoxicilina/ácido clavulánico es un antibiótico penicilánico de acción de amplio espectro (JO1CR).

*Amoxicilina:*

La amoxicilina es una aminobencil penicilina semisintética (p-hidroxi ampicilina) con acción bactericida. Su lugar de acción es la pared celular bacteriana. La amoxicilina inhibe el entrecruzamiento de estructuras de la pared celular uniéndose a transpeptidasas. La inestabilidad resultante da lugar a la muerte celular por lisis.

*Ácido clavulánico:*

El ácido clavulánico es un producto natural del *Streptomyces clavuligerus* y su estructura se parece a la del núcleo de penicilina. Por si mismo posee sólo una leve actividad antibacteriana, pero inhibe de manera irreversible las beta-lactamasas codificadas por cromosomas de las clases de Richmond II, IV y VI y las beta-lactamasas codificadas por plásmidos de las clases de Richmond III y V.

Tras administración concomitante de ácido clavulánico y amoxicilina, la amoxicilina es protegida de la degradación por beta-lactamasas. Por consiguiente, la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico es activa frente a numerosas cepas bacterianas resistentes a la amoxicilina.



## Límites

Los límites CMI se expresan en concentración de amoxicilina. Las bacterias se consideran, en general, sensibles a  $\leq 4 \mu\text{g/ml}$  y resistentes a  $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ , mientras que *M. catarrhalis*  $\beta$ -lactamasa negativa se considera sensible a  $\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$  y resistente a  $\geq 0.5 \mu\text{g/ml}$  y *H. influenzae*  $\beta$ -lactamasa negativo se considera susceptible a  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ . *Str. pneumoniae* se considera sensible entre A/C a CMI  $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$  y resistente a  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ .

## Espectro de acción de amoxicilina/ ácido clavulánico

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y en el tiempo para especies seleccionadas y es deseable información local sobre resistencia sobre todo en el tratamiento de infecciones graves. Esta información es únicamente una guía aproximada sobre las probabilidades de que los microorganismos sean o no sensibles a amoxicilina/ ácido clavulánico. Cuando procede, la información referente al rango europeo de resistencia adquirida a microorganismos individuales, se indica entre paréntesis.

### **Sensibles**

#### **Aerobios gram positivos**

*Bacillus anthracis*

*Corynebacterium sp.*

*Listeria monocytogenes*

*Nocardia asteroides*

*Staphylococcus aureus*\* (1 - 43%)

*Staphylococci Coagulasa-negativos* (incluyendo *Staphylococcus epidermidis*) (10%)

*Streptococcus pneumoniae*\*# (0 - 26%)

*Streptococcus pyogenes*\*#

*Streptococcus sp.*

*Streptococcus viridans*

#### **Aerobios gram negativos**

*Bordetella pertussis*#

*Brucella sp.*#

*Gardnerella vaginalis*

*Haemophilus influenzae*\* (0 - 0.3%)

*Legionella sp.*

*Moraxella catarrhalis*\*

*Neisseria gonorrhoeae*

*Neisseria meningitidis*#

*Pasteurella multocida*

*Proteus mirabilis*

*Vibrio cholerae*

#### **Anaerobios**

*Bacteroides sp.*, incluyendo *Bacteroides fragilis* \* (1%)

*Clostridium sp.*

*Fusobacterium sp.*

*Peptococcus sp.*#

*Peptostreptococcus sp.*<sup>#</sup>

**Intermedios**

**Aerobios gram positivos**

*Enterococcus faecalis*\*

*Enterococcus faecium*

**Aerobios gram negativos**

*Escherichia coli*\* (5 - 20%)

*Klebsiella sp.*\* (7%)

*Proteus vulgaris*

*Salmonella sp.* (cepas amoxicilina resistentes)

*Shigella sp.* (cepas amoxicilina resistentes)

*Yersinia enterocolitica* (cepas amoxicilina resistentes)

**Resistentes**

**Aerobios gram positivos**

*Staphylococci resistentes a la meticilina*

**Aerobios gram negativos**

*Acinetobacter*

*Citrobacter*

*Enterobacter*

*Serratia*

*Proteus rettgeri*

*Morganella morganii*

*Providencia*

*Pseudomonas aeruginosa*

**Otros**

*Chlamydia*

*Mycoplasma*

*Rickettsia*

<sup>#</sup> Hasta el momento no se ha comunicado la existencia de cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas para estas especies.

\* La eficacia clínica se ha demostrado para cepas sensibles aislados en indicaciones clínicas aprobadas.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

*Amoxicilina:*

La biodisponibilidad absoluta de amoxicilina depende de la dosis y oscila entre aproximadamente 72 y 94 %. En el intervalo de dosis entre 250 mg y 750 mg, la

biodisponibilidad (parámetro AUC y/o recuperación en la orina) es linealmente proporcional a la dosis. A dosis más altas la magnitud de la absorción disminuye. La absorción no se afecta por la ingesta de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se presentan aproximadamente 1 a 2 horas después de la administración de amoxicilina. El volumen aparente de distribución oscila entre aproximadamente 0,3 y 0,4 l/kg y la unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 17 - 20 %. La amoxicilina difunde a través de la barrera placentaria y una pequeña fracción se excreta en la leche materna.

La amoxicilina se excreta extensamente por los riñones ( $52 \pm 15$  % de la dosis en forma inalterada a las 7 horas) y una pequeña fracción se excreta en la bilis. El aclaramiento total oscila entre aproximadamente 250 y 370 ml/min. La semivida plasmática en sujetos con función renal intacta es de aproximadamente 1 hora (0,9 - 1,2 h), en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min de aproximadamente 6 horas y en anuria oscila entre 10 y 15 horas. La sustancia es hemodializable.

#### *Ácido clavulánico:*

La biodisponibilidad absoluta de ácido clavulánico es de aproximadamente 60 % y difiere considerablemente entre individuos. La absorción no se afecta por la ingesta de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas de ácido clavulánico se presentan aproximadamente después de 1 a 2 horas. El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 0,2 l/kg y la tasa de unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 22 %. El ácido clavulánico difunde a través de la barrera placentaria. En el momento actual no se dispone de datos respecto a la excreción en la leche materna.

El ácido clavulánico se metaboliza parcialmente (aproximadamente 50-70 %) y aproximadamente un 40% se elimina por los riñones (18 - 38 % de la dosis en forma inalterada). El aclaramiento total es de aproximadamente 260 ml/min. La semivida sérica en sujetos con función renal intacta es de aproximadamente 1 hora, en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 20 y 70 ml/min es de aproximadamente 2,6 horas y en anuria oscila entre 3 y 4 horas. La sustancia es hemodializable.

Hasta ahora no se han observado interacciones farmacodinámicas relevantes entre amoxicilina y ácido clavulánico.

### **5.3 Datos preclínicos de seguridad**

- a) Toxicidad aguda  
Las investigaciones sobre toxicidad aguda ( $DL_{50}$ ) de amoxicilina y ácido clavulánico en animales adultos y en neonatos han confirmado su muy bajo potencial tóxico. La  $DL_{50}$  del ácido clavulánico (sal potásica) viene determinada por el contenido en potasio. La administración de ácido clavulánico (sal potásica) junto con amoxicilina no da lugar a toxicidad inesperada o sinérgica.
- b) Toxicidad crónica / toxicidad subcrónica  
Se han realizado estudios exhaustivos de toxicidad crónica en base a estándares internacionales. Únicamente tras dosis elevadas (correspondientes a 20- 50 veces la dosis máxima en humanos) se observaron cambios hematológicos y bioquímicos en la sangre que remitieron por completo al discontinuar la terapia.
- c) Potencial mutagénico y tumorigénico

Los estudios in-vitro e in-vivo no revelaron ningún signo de efectos mutagénicos de la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico.

- d) Toxicidad reproductiva  
Tras el tratamiento de varias infecciones en hembras grávidas (aproximadamente 560) con amoxicilina/ ácido clavulánico no se observó ningún incremento de la incidencia de malformaciones. La amoxicilina y el ácido clavulánico atraviesan la placenta y se excretan en la leche materna (el ácido clavulánico es probablemente eliminado en la leche materna).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Relación de excipientes**

Estearato de magnesio, talco, sílice coloidal anhidra, polisorbato 80, celulosa microcristalina, crospovidona, croscarmelosa de sodio, citrato trietilico, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, dióxido de titanio (E -171).

### **6.2 Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3 Período de validez**

24 meses

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

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar protegido de la luz y la humedad.

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

Blíster de Al/Al

Amoxicilina/Acido clavulánico UR 500/125 mg comprimidos EFG:

Contenido del envase: 12 o 24 comprimidos recubiertos

Contenido del envase clínico: 500 comprimidos recubiertos

Amoxicilina/Acido clavulánico UR 875/125 mg comprimidos EFG:

Contenido del envase: 12 o 24 comprimidos recubiertos

Contenido del envase clínico: 500 comprimidos recubiertos

### **6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

Los comprimidos recubiertos de Amoxicilina/Ácido Clavulánico UR se deben tomar enteros con un poco de líquido preferiblemente al inicio de las comidas.

**7. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorios Farmalider, S.A.  
C/La Vega nº 6  
Carriches (Toledo)

**8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Amoxicilina/Acido clavulánico UR 500/125 mg comprimidos EFG: 64009  
Amoxicilina/Acido clavulánico UR 875/125 mg comprimidos EFG: 64008

**9. FECHA DE LA AUTORIZACIÓN**

Junio 2001

**10. FECHA DE APROBACIÓN DE LA FICHA TÉCNICA**

Marzo 2004