

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amoxicilina/Bromhexina Ardine 500 mg/8 mg cápsulas duras  
Amoxicilina/Bromhexina Ardine 250 mg/5 ml + 4 mg/5 ml polvo para suspensión oral

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### **Amoxicilina/Bromhexina Ardine 500 mg/8 mg cápsulas duras:**

Cada cápsula contiene 500 mg de amoxicilina (trihidrato) y 8 mg de bromhexina (hidrocloruro).

#### **Amoxicilina/Bromhexina Ardine 250 mg/5 ml + 4 mg/5 ml polvo para suspensión oral:**

Cada 5 ml contienen 250 mg de amoxicilina (trihidrato) y 4 mg de bromhexina (hidrocloruro).

Tras la reconstitución, cada ml contiene 50 mg de amoxicilina (trihidrato) y 0,8 mg de bromhexina (hidrocloruro).

#### Excipiente con efecto conocido

0,66 g/ml de sacarosa.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Amoxicilina/Bromhexina Ardine 500 mg/8 mg cápsulas duras: cápsula de gelatina dura, tamaño 0L, de color amarillo-verde.

Amoxicilina/Bromhexina Ardine 250 mg/5 ml + 4 mg/5 ml polvo para suspensión oral: polvo para suspensión oral blanco-blanquecino.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Amoxicilina/Bromhexina Ardine está indicado en adultos y niños mayores de dos años de edad para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver sección 5.1):

- Exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica.
- Neumonía adquirida en la comunidad.

Se debe tener en consideración las recomendaciones oficiales referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis de Amoxicilina/Bromhexina Ardine seleccionada para tratar una infección individual debe tener en cuenta:

- Los patógenos esperados y la posible sensibilidad a los agentes antibacterianos (ver sección 4.4).
- La gravedad y el lugar de la infección.
- La edad, peso y función renal del paciente; tal y como se muestra más abajo.

La duración del tratamiento se debe determinar por el tipo de infección y la respuesta del paciente y deberá, en general, ser lo más corta posible. Algunas infecciones requieren periodos más largos de tratamiento (ver sección 4.4 en cuanto al tratamiento prolongado).

*Adultos y niños  $\geq 40$  kg*

<b>Indicación<sup>†</sup></b>	<b>Dosis</b>
Exacerbación aguda de bronquitis crónica	500 mg cada 8 horas, de 750 mg a 1 g cada 12 horas. Para infecciones graves, de 750 mg a 1 g cada 8 horas, durante 10 días.
Neumonía adquirida en la comunidad	De 500 mg a 1 g cada 8 horas.

*Niños < 40 kg*

Neumonía adquirida en la comunidad	De 20 a 90 mg/kg/día en dosis divididas*.
------------------------------------	---

- <sup>†</sup>Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales para cada indicación.
- \*Se deben considerar pautas posológicas de dos veces al día cuando la dosis está en el rango superior. Para los niños de más de 40 kg de peso la dosis será la misma que la de los adultos.

En niños menores de 2 años y de peso inferior a 10 kg este medicamento no está recomendado.

*Pacientes de edad avanzada*

No existe información sobre el efecto de Amoxicilina/Bromhexina Ardine en los pacientes de edad avanzada por lo que se deberá tener precaución al tratar a estos pacientes.

*Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal, amoxicilina y bromhexina deben administrarse por separado, por tanto, no se recomienda la administración de Amoxicilina/Bromhexina Ardine en este grupo de pacientes.

*Insuficiencia hepática*

Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser dosificados con precaución y se debe controlar la función hepática a intervalos regulares (ver sección 4.4 y 4.8).

Forma de administración

Vía oral.

La administración conjunta con alimentos no interfiere en la absorción del medicamento.

Los efectos adversos gastrointestinales pueden disminuirse e incluso suprimirse si se administra el medicamento justo antes de las comidas.

### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquiera de las penicilinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad inmediata grave (p. ej. anafilaxis) a otro agente beta-lactámico (p. ej. una cefalosporina, carbapenem o monobactam). No administrar en niños menores de 2 años.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Reacciones de hipersensibilidad

Antes de iniciar el tratamiento con amoxicilina y bromhexina, se debe tener especial precaución para confirmar si ha habido una reacción de hipersensibilidad previa a los principios activos, a penicilinas, cefalosporinas u otros agentes beta-lactámicos (ver secciones 4.3 y 4.8).

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves y a veces mortales, (incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones adversas graves) en pacientes tratados con penicilinas. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción grave que puede provocar un infarto de miocardio (ver sección 4.8). Estas reacciones suelen ocurrir en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina y en pacientes atópicos. Si se produce una reacción alérgica, se debe suprimir el tratamiento con amoxicilina/bromhexina y se debe establecer una terapia alternativa.

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 de tomar el 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.

#### Convulsiones

Pueden aparecer convulsiones en pacientes con la función renal alterada o en aquellos que reciben dosis altas o en pacientes con factores que hagan que tengan predisposición (p. ej. antecedentes de convulsiones, epilepsia tratada o trastornos de las meninges, ver sección 4.8).

#### Reacciones cutáneas

La aparición al inicio del tratamiento de un eritema febril generalizado asociado a pústulas puede ser un síntoma de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) (ver sección 4.8). Esta reacción requiere la interrupción del tratamiento con amoxicilina y la administración posterior de amoxicilina estará contraindicada.

Se debe evitar usar amoxicilina 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.

Se han recibido notificaciones de reacciones cutáneas graves, tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrolisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), asociadas a la administración de bromhexina. Si el paciente presenta síntomas o signos de exantema progresivo (en ocasiones debido a ampollas o lesiones de las mucosas), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con bromhexina y se debe consultar a un médico.

### Reacción de Jarisch-Herxheimer

Se ha observado la reacción de Jarisch-Herxheimer tras el tratamiento de enfermedad de Lyme con amoxicilina (ver sección 4.8). Tiene lugar debido a la actividad bactericida de amoxicilina en la bacteria causante de enfermedad de Lyme, la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Se debe advertir a los pacientes de que esta es una consecuencia, frecuente y generalmente autolimitante del tratamiento antibiótico de la enfermedad de Lyme.

### Sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles

El uso prolongado puede causar un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles.

Con casi todos los agentes antibacterianos, se ha notificado colitis asociada al uso de antibióticos cuya gravedad puede oscilar de leve a suponer una amenaza para la vida (ver sección 4.8). Por tanto, es importante considerar esta posibilidad en pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de cualquier antibiótico. En caso de que tenga lugar colitis asociada a antibióticos, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con amoxicilina, consultar un médico e iniciar el tratamiento adecuado. En esta situación están contraindicados los medicamentos antiperistálticos.

### Tratamiento prolongado

Se aconseja que en tratamientos prolongados se haga una evaluación periódica de las funciones orgánicas, que incluyan la renal, hepática y hematopoyética. Se han notificado elevaciones de las enzimas hepáticas y cambios en el recuento sanguíneo (ver sección 4.8).

### Anticoagulantes

En raras ocasiones se ha presentado una prolongación anormal del tiempo de protrombina (aumento del Ratio Internacional Normalizado o INR) en pacientes tratados con amoxicilina y anticoagulantes orales. Dicho parámetro debe ser monitorizado cuando se prescriban anticoagulantes de forma concomitante. Pueden ser necesarios ajustes en la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación (ver sección 4.5 y 4.8).

### Cristaluria

En muy raras ocasiones, predominantemente con la terapia parenteral, se ha observado cristaluria (incluyendo lesión renal aguda) en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina se aconseja mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas con el fin de reducir la posibilidad de aparición de cristaluria a causa de amoxicilina. En pacientes con catéteres en la vejiga se debe realizar un control periódico para comprobar la permeabilidad del catéter (ver secciones 4.8 y 4.9).

### Interferencia con tests diagnósticos

Es probable que niveles elevados de amoxicilina en suero y orina puedan afectar ciertos ensayos de laboratorio. Debido a las altas concentraciones urinarias de amoxicilina son comunes los resultados falsos positivos con métodos químicos.

Se recomienda que se utilicen métodos enzimáticos glucosa oxidasa cuando se evalúe la presencia de glucosa en orina y se esté en tratamiento con amoxicilina.

La presencia de amoxicilina puede distorsionar los resultados del análisis de estríol en mujeres embarazadas.

### Información importante sobre los excipientes

Amoxicilina/Bromhexina Ardine 250 mg/ 5 ml + 4 mg/5 ml polvo para suspensión oral, contiene aproximadamente 0,66 g de sacarosa por ml de suspensión, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa - isomaltasa y en pacientes con diabetes mellitus.

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

##### Probenecid

No se recomienda el uso concomitante de probenecid. Probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. El uso concomitante de probenecid con amoxicilina puede producir un aumento y prolongación de los niveles plasmáticos de amoxicilina.

##### Alopurinol

La administración concomitante de alopurinol durante el tratamiento con amoxicilina/bromhexina puede aumentar la probabilidad de reacciones alérgicas cutáneas.

##### Tetraciclinas

Las tetraciclinas y otros fármacos bacteriostáticos pueden interferir con el efecto bactericida de amoxicilina.

##### 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 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 anticoagulantes orales (ver secciones 4.4 y 4.8).

##### Metotrexato

Las penicilinas pueden reducir la excreción de metotrexato causando un potencial aumento en su toxicidad.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Los estudios en animales no han demostrado efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a toxicidad reproductiva. Los datos limitados sobre el uso de amoxicilina en el embarazo en humanos no indican un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Se puede emplear amoxicilina en el embarazo cuando los beneficios potenciales superen los posibles riesgos asociados con el tratamiento.

##### Lactancia

Amoxicilina se excreta por la leche humana en pequeñas cantidades con posible riesgo de sensibilización. Por tanto, pueden aparecer en el lactante diarrea e infección fúngica de las membranas mucosas, por lo que la lactancia podría tener que interrumpirse. Sólo se debe administrar amoxicilina durante la lactancia tras haberse evaluado el beneficio/riesgo por parte del médico.

##### Fertilidad

No hay datos de los efectos de amoxicilina en la fertilidad en humanos. Los estudios sobre la reproducción en animales no han mostrado efectos en la fertilidad.

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

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, pueden aparecer efectos adversos que pueden afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se comunicaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas y erupción cutánea.

Tras los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización con amoxicilina se han notificado las reacciones adversas listadas a continuación, clasificadas según la base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA.

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

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

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

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy raras	Candidiasis mucocutánea.
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy raras	Leucopenia reversible (incluyendo neutropenia grave o agranulocitosis), trombocitopenia reversible y anemia hemolítica.  Aumento del tiempo de coagulación y del tiempo de protrombina (ver sección 4.4).
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Raras	Reacciones de hipersensibilidad
Muy raras	Reacciones alérgicas graves, incluyendo edema angioneurótico, anafilaxia, enfermedad del suero y vasculitis por hipersensibilidad (ver sección 4.4).
Frecuencia no conocida	Reacción de Jarisch-Herxheimer (ver sección 4.4). Reacciones anafilácticas, tales como choque anafiláctico, angioedema y prurito

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy raras	Hiperquinesia, mareos y convulsiones (ver sección 4.4).
No conocida	Meningitis aséptica
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Diarrea y náuseas
Poco frecuentes	Vómitos
Muy raras	Colitis asociada con el uso de antibióticos (incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica, ver sección 4.4). Lengua vellosa negra Alteración en la coloración de los dientes en niños tratados con la suspensión oral*.
No conocida	Síndrome de enterocolitis inducido por fármaco
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Muy raras	Hepatitis e ictericia colestásica. Aumento moderado de AST y/o ALT.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Erupción cutánea
Poco frecuentes	Prurito.
Raras	Exantema, urticaria
Muy raras	Reacciones cutáneas como: Dermatitis exfoliativa y bullosa
Frecuencia no conocida	Reacciones adversas cutáneas graves (tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantematosa generalizada aguda). Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Enfermedad por IgA lineal
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Muy raras	Nefritis intersticial. Cristaluria (ver secciones 4.4 y 4.9 Sobredosis).
No conocida	Cristaluria (incluyendo lesión renal aguda)
<b>Trastornos cardíacos</b>	
No conocida	Síndrome de Kounis
*Se ha notificado alteración superficial en la coloración de los dientes en niños. Una correcta higiene bucal puede ayudar a prevenir esta alteración ya que normalmente se puede eliminar con el cepillado.	

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## 4.9. Sobredosis

### Síntomas y signos de sobredosis

Se pueden observar síntomas gastrointestinales (como náuseas, vómitos y diarrea) y desequilibrio en el balance de líquidos y electrolitos.

Se ha observado cristaluria debido a la amoxicilina, que en algunos casos ha provocado fallo renal (ver sección 4.4). Pueden tener lugar convulsiones en pacientes con la función renal alterada o en aquellos que reciban altas dosis (ver secciones 4.4 y 4.8).

### Tratamiento de la intoxicación

Los síntomas gastrointestinales se pueden tratar sintomáticamente, prestando atención al equilibrio de agua/electrolitos.

La amoxicilina se puede eliminar de la circulación por hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Penicilinas de amplio espectro, combinaciones, código ATC: J01CA20.

### Amoxicilina

#### Mecanismo de acción

La amoxicilina es una penicilina semisintética (antibiótico beta-lactámico) que inhibe una o más enzimas (a menudo conocidas como proteínas de unión a la penicilina, PBPs) en la ruta biosintética del peptidoglicano bacteriano que es un componente estructural integral de la pared celular bacteriana. La inhibición de la síntesis del peptidoglicano produce un debilitamiento de la pared celular, que normalmente va seguido por lisis y muerte celular.

La amoxicilina es sensible a la degradación por las beta-lactamasas producidas por bacterias resistentes y por tanto el espectro de actividad de la amoxicilina sola no incluye microorganismos productores de estas enzimas.

#### *Relación farmacocinética/farmacodinámica*

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

#### *Mecanismos de resistencia*

Los mecanismos principales de resistencia a amoxicilina son:

- Inactivación por las beta-lactamasas bacterianas
- Alteración de las proteínas de unión a la penicilina (PBPs) que reducen la afinidad del agente antibacteriano por la diana.

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

#### *Puntos de corte*

Los puntos de corte de CMI para amoxicilina son los del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) versión 5.0.

Microorganismo	Punto de corte CMI (mg/l)	
	Sensible ≤	Resistente >
<i>Staphylococcus</i> spp.	Nota <sup>1</sup>	Nota <sup>1</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Nota <sup>2</sup>	Nota <sup>2</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 <sup>3</sup>	2 <sup>3</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Nota <sup>4</sup>	Nota <sup>4</sup>
Anaerobios Gram-negativos <sup>5</sup>	0,5	2
Puntos de corte no relacionados con especies específicas <sup>6</sup>	2	8

<sup>1</sup> La mayoría de estafilococos son productores de penicilinasas, y son resistentes a amoxicilina. Los aislados resistentes a meticilina son, salvo algunas excepciones, resistentes a todos los agentes betalactámicos.

<sup>2</sup> Los puntos de corte se refieren solo a aislados no meningitis. Para los aislados categorizados como intermedios a ampicilina evitar el tratamiento oral con amoxicilina.  
Sensibilidad extrapolada de la CMI de ampicilina.

<sup>3</sup> Los puntos de corte se basan en la administración intravenosa. Los aislados betalactamasas positivos deben considerarse resistentes.

<sup>4</sup> Los productores de betalactamasas deben considerarse resistentes.

<sup>5</sup> La sensibilidad a amoxicilina puede extrapolarse de bencilpenicilina.

<sup>6</sup> Los puntos de corte no relacionados con especies específicas se basan en dosis de al menos 0,5 g x 3-4 dosis diarias (1,5-2 g/día).

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. Si es necesario, se debe buscar consejo experto cuando la prevalencia local de la resistencia es tal que la utilidad del agente, al menos en algunos tipos de infecciones, es cuestionable.

Sensibilidad <i>in vitro</i> de microorganismos a amoxicilina
<b>Especies generalmente sensibles</b>
<u>Aerobios Gram-positivos:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> *
<b>Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema</b>
<u>Aerobios Gram-negativos:</u> <i>Escherichia coli</i> * <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Pasteurella</i> spp.
<u>Aerobios Gram-positivos:</u> <i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus grupo viridans</i> *

<u>Anaerobios Gram-negativos:</u> <i>Fusobacterium spp.</i>
<b>Microorganismos inherentemente resistentes</b>
<u>Aerobios Gram-positivos:</u> <i>Enterococcus faecium</i> †
<u>Aerobios Gram-negativos:</u> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i>
<u>Anaerobios Gram-negativos:</u> <i>Bacteroides spp.</i> (muchas cepas de <i>Bacteroides fragilis</i> son resistentes).
<u>Otros:</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>

### Bromhexina

#### *Mecanismo de acción*

La bromhexina es un agente mucolítico que regula la composición y consistencia del moco, fluidificándolo y reduciendo su viscosidad, a la vez que activa el epitelio ciliado, lo que facilita la expectoración y la limpieza mucociliar.

El mecanismo de acción de la bromhexina se basa en la activación de la sialiltransferasa, enzima que interviene en la síntesis de sialomucinas. El incremento en la síntesis de sialomucinas facilita el restablecimiento del equilibrio entre la formación de fucomucinas y sialomucinas y el retorno a la producción normal de moco.

Las sialomucinas ácidas son las principales responsables del mantenimiento de la viscosidad y elasticidad normal del moco.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Amoxicilina

#### Absorción

La amoxicilina se disocia completamente en solución acuosa a pH fisiológico. Se absorbe bien y rápidamente tras la administración por vía oral. Tras la administración oral, la amoxicilina alcanza una biodisponibilidad aproximada del 70%. El tiempo para alcanzar la concentración máxima (Tmax) es de aproximadamente 1 hora.

A continuación se presentan los resultados farmacocinéticos de un estudio en el que se administró amoxicilina 250 mg tres veces al día a grupos de voluntarios sanos en ayunas.

$C_{max}$	$T_{max}^*$	AUC <sub>(0-24h)</sub>	$T_{1/2}$
( $\mu\text{g/ml}$ )	(h)	( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	(h)
$3,3 \pm 1,12$	1,5 (1,0 - 2,0)	$26,7 \pm 4,56$	$1,36 \pm 0,56$
*Mediana (rango)			

En el rango de 250 a 3.000 mg, la biodisponibilidad en proporción a la dosis es lineal (medida como  $C_{max}$  y AUC). La absorción no se ve afectada por la administración simultánea de alimentos.

La amoxicilina se puede eliminar por hemodiálisis.

### Distribución

Alrededor de un 18% de la amoxicilina plasmática total se une a proteínas. El volumen de distribución aparente es aproximadamente de 0,3 a 0,4 l/kg.

Tras la administración intravenosa se ha detectado amoxicilina en vesícula biliar, tejido abdominal, piel, grasa, tejidos musculares, líquido sinovial y peritoneal, bilis y pus. La amoxicilina no se distribuye adecuadamente al líquido cefalorraquídeo.

Los estudios animales no muestran evidencia de retención tisular significativa para ninguno de los componentes del material derivado del fármaco. La amoxicilina, como la mayoría de penicilinas, se puede detectar en la leche materna (ver sección 4.6).

La amoxicilina atraviesa la barrera placentaria (ver sección 4.6).

### Biotransformación

La amoxicilina se excreta parcialmente en la orina en la forma inactiva ácido peniciloico en cantidades equivalentes a un 10 - 25% de la dosis inicial.

### Eliminación

La principal vía de eliminación de amoxicilina es la renal.

Amoxicilina tiene una semivida de eliminación media de aproximadamente una hora y una media de aclaramiento total de unos 25 l/hora en sujetos sanos. Aproximadamente el 60 - 70% de la amoxicilina se excreta de forma inalterada en la orina durante las primeras 6 horas tras la administración de una dosis única de amoxicilina de 250 mg o 500 mg. Varios estudios han demostrado que la eliminación urinaria es del 50 - 85% para amoxicilina tras un periodo de 24 horas.

El uso concomitante de probenecid retrasa la eliminación de amoxicilina (ver sección 4.5).

### Edad

La semivida de eliminación de amoxicilina es similar en niños de aproximadamente 3 meses a 2 años, y en los niños mayores 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, y puede ser útil monitorizar la función renal.

### Género

Tras la administración oral de amoxicilina a sujetos hombres o mujeres sanos, el género no tiene un impacto significativo en la farmacocinética de la amoxicilina.

### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, amoxicilina y bromhexina deben administrarse por separado, por tanto, no se recomienda la administración de Amoxicilina/Bromhexina Ardine en este grupo de pacientes.

#### Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser dosificados con precaución y se debe monitorizar la función hepática a intervalos regulares.

### **Bromhexina**

#### *Absorción*

Estudios en animales han demostrado una buena absorción de bromhexina. Bromhexina se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal. Se obtienen concentraciones plasmáticas al cabo de 1 hora.

#### *Distribución*

Se distribuye bien en los tejidos corporales, a través del hígado, riñones, pulmones, cerebro, glándulas lacrimales, duodeno y cápsulas suprarrenales. Bromhexina cruza la barrera hematoencefálica y pequeñas cantidades pueden pasar a la placenta.

#### *Biotransformación*

Bromhexina experimenta un metabolismo rápido y amplio dando lugar principalmente a metabolitos desalquilados e hidroxilados, y conjugados. Bromhexina sufre metabolismo de primer paso hepático.

Su biodisponibilidad oral es solo de un 20%.

#### *Eliminación*

En torno al 85-90% de la dosis se excreta por la orina, en forma de metabolitos. Ambroxol es un metabolito de bromhexina. Bromhexina se une a proteínas plasmáticas. Tiene una semi-vida de eliminación de 13 a 40 horas. El 70 % del fármaco es excretado en las primeras 24 horas.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con amoxicilina.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Amoxicilina/Bromhexina Ardine 500 mg/8 mg cápsulas duras:

Estearato de magnesio (E-572)

Amoxicilina/Bromhexina Ardine 250 mg/ 5 ml + 4 mg/5 ml polvo para suspensión oral:

Sacarosa

Edetato disódico dihidrato

Benzoato de sodio (E-211)  
Citrato sódico anhidro  
Sabor melocotón  
Sabor fresa

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

Tanto para Amoxicilina/Bromhexina Ardine 500 mg/8 mg cápsulas duras como para Amoxicilina/Bromhexina Ardine 250 mg/5 ml + 4 mg/ml polvo para suspensión oral el periodo de validez es de 3 años.

Para Amoxicilina/Bromhexina Ardine 250 mg/5 ml + 4 mg/5 ml polvo para suspensión oral el periodo de validez después de su reconstitución es de 14 días.

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

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

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

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

Amoxicilina/Bromhexina Ardine 500 mg/8 mg cápsulas duras: blíster de aluminio/PVC en envases de 20 cápsulas.

Amoxicilina/Bromhexina Ardine 250 mg/5 ml + 4 mg/5 ml polvo para suspensión oral: frasco de vidrio para preparar 120 ml.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Amoxicilina/Bromhexina Ardine 250 mg/5 ml + 4 mg/5 ml polvo para suspensión oral: Invertir el frasco para desprender el polvo adherido al fondo. Agregar un poco de agua y agitar. Completar con agua hasta la línea marcada con la flecha. Agítese antes de usarlo.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorio Reig Jofre S.A.  
Gran Capitán, 10  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona  
España

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

Amoxicilina/Bromhexina Ardine 500 mg/8 mg cápsulas duras: 53.003

Amoxicilina/Bromhexina Ardine 250 mg/5 ml + 4 mg/5 ml polvo para suspensión oral: 53.219

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

Amoxicilina/Bromhexina Ardine 500 mg/8 mg cápsulas duras: Mayo 1975

Amoxicilina/Bromhexina Ardine 50 mg/ml + 4 mg/5 ml polvo para suspensión oral: Julio 1975

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

Enero 2023