

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amoxicilina/Ácido clavulánico Sandoz 100 mg/ml + 12,5 mg/ml polvo para suspensión oral EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de suspensión reconstituida contiene amoxicilina trihidrato equivalente a 100 mg de amoxicilina y clavulanato potásico equivalente a 12,5 mg de ácido clavulánico.

Un frasco de 10,5 g de polvo equivale a 60 ml de suspensión oral reconstituida o 224 graduaciones de dosis (1 dosis = 1 kg).

Excipiente(s) con efecto conocido

Aspartamo (E951), maltodextrina (fuente de glucosa) y potasio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Amoxicilina/ácido clavulánico está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1):

- sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada),
- otitis media aguda,
- exacerbación aguda de bronquitis crónica (adecuadamente diagnosticada),
- neumonía adquirida en la comunidad,
- cistitis,
- pielonefritis,
- infecciones de la piel y tejidos blandos, en particular celulitis, mordeduras de animales, abscesos dentales graves con celulitis diseminada,
- infecciones de huesos y articulaciones, en particular osteomielitis.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

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 considerarse la posibilidad del uso de presentaciones alternativas de amoxicilina/ácido clavulánico (p.ej., 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 niños con peso inferior a 40 kg, esta formulación de amoxicilina/ácido clavulánico proporciona una dosis máxima diaria total de 1.600 - 3.000 mg de amoxicilina/200 - 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 (p.ej., la osteomielitis) pueden requerir periodos de tratamiento más largos. La duración del tratamiento no debería sobrepasar 14 días sin efectuar una revisión (ver sección 4.4. en cuanto a tratamiento prolongado).

Niños \geq 40 kg

Deben ser tratados con las formulaciones usadas en adultos.

Niños $<$ 40 kg

En niños, administrar AMOXICILINA/ÁCIDO CLAVULÁNICO en forma de comprimido pediátrico, suspensión o sobre.

Dosis recomendada:

- De 40 mg/5 mg/kg/día a 80 mg/10 mg/kg/día (sin exceder los 3.000 mg/375 mg al día) en tres dosis, dependiendo de la gravedad de la infección.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) superior a 30 ml/min. En pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, no se recomienda el uso de formulaciones de amoxicilina/ácido clavulánico con una relación amoxicilina/ácido clavulánico de 8:1, ya que no se dispone de recomendaciones de ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Usar con precaución y monitorizar la función hepática con regularidad (ver secciones 4.3 y 4.4).

Forma de administración

Amoxicilina/ácido clavulánico se administra por vía oral.

Administrar este medicamento al inicio de las comidas para reducir la posible intolerancia gastrointestinal y optimizar la absorción de amoxicilina/ácido clavulánico.

De acuerdo con la ficha técnica de la formulación intravenosa se puede iniciar el tratamiento por vía parenteral y continuar con una formulación oral.

Agite para desprender el polvo, añada agua de acuerdo con las instrucciones, de la vuelta y agite.

Agite el frasco antes de cada uso.

Ver sección 6.6 donde figuran las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de su administración.

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 (anafilaxia) a otros agentes beta-lactámicos (p.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 revisarse la existencia previa de reacciones de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas y 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 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 utilizar una terapia alternativa.

En caso de que se confirme que una infección es debida a un microorganismo sensible a amoxicilina debe considerarse cambiar de amoxicilina/ácido clavulánico a amoxicilina de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Esta presentación de amoxicilina/ácido clavulánico no es adecuada para usarse cuando haya un alto riesgo de que los presuntos patógenos tengan sensibilidad reducida o resistencia a 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).

Se debe evitar usar amoxicilina/ácido clavulánico en caso de sospecha de mononucleosis infecciosa ya que la aparición de erupción morbiliforme se ha asociado a esta afección tras el uso de amoxicilina.

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

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

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

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

Los efectos hepáticos se han notificado principalmente en hombres y pacientes de edad avanzada y pueden estar asociados al tratamiento prolongado. Estos efectos se han notificado muy raramente en niños. En

todas las poblaciones, los signos y síntomas tienen lugar inmediatamente o poco después del tratamiento, pero a veces pueden evidenciarse hasta varias semanas después de haber finalizado el tratamiento. Son normalmente reversibles. Los efectos hepáticos pueden ser graves, y en circunstancias extremadamente raras, se han notificado muertes. Estos casi siempre han ocurrido en pacientes con enfermedades subyacentes graves o tomando medicación concomitante que se conoce que tenga efectos hepáticos potenciales (ver sección 4.8).

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 administrar 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.

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluida 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 en tratamientos prolongados se haga una evaluación periódica de las funciones orgánicas, incluyendo la renal, hepática y hematopoyética.

Raramente se ha comunicado una prolongación del tiempo de protrombina en pacientes tratados con amoxicilina/ácido clavulánico. Se debe monitorizar dicho parámetro cuando se prescriben anticoagulantes de forma concomitante. Se deberán hacer ajustes de dosis en los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación (ver secciones 4.5 y 4.8).

En pacientes con insuficiencia renal, se ajustará la pauta posológica en base al grado de insuficiencia (ver sección 4.2).

En muy raras ocasiones, se ha observado cristaluria (incluyendo lesión renal aguda) en pacientes con diuresis reducida, predominantemente con la terapia parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina se aconseja mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas a fin de reducir la posibilidad de aparición de cristaluria a causa de amoxicilina. En pacientes con catéteres en la vejiga se debe realizar un control periódico para comprobar que no se produce una obstrucción (ver secciones 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 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 platelia* de 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 polifuranos con este test. Por tanto, los resultados positivos deben ser interpretados con cautela y confirmados mediante otros métodos diagnósticos.

Amoxicilina/Ácido clavulánico Sandoz contiene aspartamo, maltodextrina (fuente de glucosa) y potasio

Este medicamento contiene 3 mg de aspartamo en cada ml de solución reconstituida. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN), una enfermedad genética rara en la que la fenilalanina se acumula debido a que el organismo no es capaz de eliminarla correctamente.

No hay datos clínicos o preclínicos disponibles que permitan evaluar el uso de aspartamo en lactantes por debajo de 12 semanas de edad.

Este medicamento contiene maltodextrina (fuente de glucosa). Los pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Puede perjudicar los dientes.

Este medicamento contiene 0,68 mg de potasio por dosis, es decir, 2,5 mg por ml de suspensión oral, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con dietas pobres en potasio.

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 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.

Probenecid

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

Micofenolato de mofetilo

En pacientes tratados con micofenolato mofetilo, se ha notificado una disminución de aproximadamente el 50% en las concentraciones residuales del metabolito activo, el ácido micofenólico (MPA), a los pocos días de iniciar el tratamiento oral con amoxicilina/ácido clavulánico. El cambio en la concentración residual no implica necesariamente un cambio en la exposición global a MPA. Por lo tanto, normalmente no debería ser necesario un cambio en la dosis de micofenolato de mofetilo en ausencia de evidencia clínica de disfunción del injerto. Sin embargo, se requiere un estrecho seguimiento clínico durante la administración de la combinación, así como poco después de finalizar el tratamiento antibiótico.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales no han demostrado efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Los datos limitados sobre el uso de amoxicilina/ácido clavulánico en el embarazo no indican un mayor riesgo de malformaciones congénitas. En un estudio realizado con mujeres en las cuales se había producido una rotura prematura de la membrana fetal antes de la finalización del embarazo, se notificó que el tratamiento preventivo con amoxicilina/ácido clavulánico puede conllevar un mayor riesgo de aparición de enterocolitis necrosante en neonatos. Debe evitarse el uso durante 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.

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, pueden producirse efectos adversos (p.ej., 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 frecuentemente fueron diarrea, náuseas y vómitos.

Tras los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización con amoxicilina/ácido clavulánico se han notificado las reacciones adversas listadas a continuación, clasificadas en base a la clasificación por órganos y sistemas 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 (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

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

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

Infecciones e infestaciones	
Candidiasis mucocutánea	Frecuente
Sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles	No conocida
Trastornos de la sangre y sistema linfático	
Leucopenia reversible (incluyendo neutropenia)	Rara
Trombocitopenia	Rara
Agranulocitosis reversible	No conocida
Anemia hemolítica	No conocida
Prolongación del tiempo de hemorragia y de protrombina ¹	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico¹⁰	
Edema angioneurótico	No conocida
Anafilaxia	No conocida
Síndrome de la enfermedad del suero	No conocida
Vasculitis por hipersensibilidad	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	Poco frecuente
Cefalea	Poco frecuente
Hiperactividad reversible	No conocida
Convulsiones ²	No conocida
Meningitis aséptica	No conocida
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	Frecuente
Náuseas ³	Frecuente
Vómitos	Frecuente
Indigestión	Poco frecuente
Colitis asociada al uso de antibióticos ⁴	No conocida
Síndrome de enterocolitis inducida por fármaco	No conocida
Pancreatitis aguda	No conocida
Lengua pilosa negra	No conocida
Alteración en la coloración de los dientes ¹¹	No conocida
Trastornos hepato biliares	

Aumento de los niveles de AST y/o ALT ⁵	Poco frecuente
Hepatitis ⁶	No conocida
Ictericia colestática ⁶	No conocida
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo⁷	
Erupción cutánea	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente
Urticaria	Poco frecuente
Eritema multiforme	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	No conocida
Necrolisis epidérmica tóxica	No conocida
Dermatitis exfoliativa bullosa	No conocida
Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEAG) ⁹	No conocida
Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	No conocida
Enfermedad por IgA lineal	No conocida
Trastornos renales y urinarios	
Nefritis intersticial	No conocida
Cristaluria ⁸ (incluyendo lesión renal)	No conocida
Trastornos cardíacos	
Síndrome de Kounis	No conocida
<p>¹ Ver sección 4.4.</p> <p>² Ver sección 4.4.</p> <p>³ Las náuseas se asocian más frecuentemente con altas dosis por vía oral. Si aparecen reacciones gastrointestinales, pueden reducirse tomando amoxicilina/ácido clavulánico al comienzo de las comidas.</p> <p>⁴ Incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica (ver sección 4.4)</p> <p>⁵ Se ha notificado un aumento moderado en AST y/o ALT en pacientes tratados con antibióticos beta-lactámicos, pero se desconoce si esto es significativo.</p> <p>⁶ Estos efectos se han notificado con otras penicilinas y cefalosporinas (ver sección 4.4)</p> <p>⁷ Si apareciera una reacción de dermatitis por hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).</p> <p>⁸ Ver sección 4.9.</p> <p>⁹ Ver sección 4.4.</p> <p>¹⁰ Ver secciones 4.3 y 4.4.</p> <p>¹¹ En niños se ha notificado muy raramente una alteración en la coloración de los dientes. Una buena higiene oral puede ayudar a prevenir la decoloración de los dientes y normalmente se elimina con el cepillado.</p>	

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 Sobredosis

Síntomas y signos de sobredosis

Pueden observarse síntomas gastrointestinales y trastornos en el equilibrio de fluidos y electrolitos. Se ha observado cristaluria debido a amoxicilina que en algunos casos ha provocado fallo renal (ver sección 4.4).

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

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

Tratamiento de la intoxicación

Los síntomas gastrointestinales deben tratarse sintomáticamente, prestando atención al balance de agua/electrolitos.

Amoxicilina/ácido clavulánico puede eliminarse del torrente circulatorio mediante hemodiálisis

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: combinaciones de penicilinas, incluidos los inhibidores de beta-lactamasas; código ATC: J01CR02.

Mecanismo de acción

Amoxicilina es una penicilina semisintética (antibiótico beta-lactámico) que inhibe una o más enzimas (a menudo conocidas como proteínas de unión a las penicilinas, 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 la lisis celular y la muerte.

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

Ácido clavulánico es un antibiótico beta-lactámico estructuralmente relacionado con las penicilinas. Inactiva algunas enzimas beta-lactamasas y previene la inactivación de amoxicilina. Ácido clavulánico por sí mismo no ejerce efecto antibacteriano útil en la práctica clínica.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

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

Mecanismos de resistencia

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

- inactivación por las beta-lactamasas que no son inhibidas por ácido clavulánico, incluyendo las clases B, C y D,
- alteración de las proteínas que se unen a la penicilina (PBP) que reducen la afinidad del agente bacteriano por la diana.

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

Puntos de corte

Los puntos de corte de CMI para amoxicilina/ácido clavulánico son los del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Microorganismo	Puntos de corte / Sensibilidad ($\mu\text{g/ml}$)		
	Sensible	Intermedio	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1

<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤2	-	>2
Estafilococos Coagulasa negativo ²	≤0,25		>0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤4	8	>8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤0,25	-	>0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤0,5	1-2	>2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	>8
Anaerobios Gram-negativos ¹	≤4	8	8
Anaerobios Gram-positivos ¹	≤4	8	>8
Puntos de corte de especies no relacionadas ¹	≤2	4-8	>8

¹ Los valores se dan para la concentración de amoxicilina. Para el análisis de sensibilidad, la concentración de ácido clavulánico se fija en 2 mg/l.

² Los valores citados son para concentraciones de oxacilina.

³ Los valores de los puntos de corte de la tabla se basan en los puntos de corte de ampicilina.

⁴ El punto de corte de resistencia de R>8 mg/l asegura que todos los aislados con mecanismos de resistencia se notifican como resistentes.

⁵ Los puntos de corte de la tabla se basan en los puntos de corte de bencilpenicilina.

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

Especies frecuentemente sensibles
Microorganismos aerobios Gram-positivos
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina) [‡]
<i>Estafilococos coagulasa negativos</i> (sensibles a meticilina)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> y otros estreptococos beta-hemolíticos
Grupo <i>Streptococcus viridans</i>
Microorganismos aerobios Gram-negativos
<i>Capnocytophaga</i> spp.
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Microorganismos anaerobios
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema (resistencia adquirida >10%)

<p>Microorganismos aerobios Gram-positivos <i>Enterococcus faecium</i>[§]</p> <p>Microorganismos aerobios Gram-negativos <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p>Microorganismos intrínsecamente resistentes</p> <p>Microorganismos aerobios Gram-negativos <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p>Otros microorganismos <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>[§] Sensibilidad intermedia natural en ausencia de mecanismo de resistencia adquirido.</p> <p>[£] Todos los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico.</p> <p>¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistentes a penicilina no deben ser tratados con esta presentación de amoxicilina/ácido clavulánico (ver secciones 4.2 y 4.4).</p> <p>² Se han notificado cepas con sensibilidad disminuida en algunos países de la UE con una frecuencia mayor del 10%.</p>

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Amoxicilina y ácido clavulánico se disocian completamente en solución acuosa a pH fisiológico. Ambos componentes se absorben bien y rápidamente tras la administración por vía oral. La absorción es óptima cuando el medicamento se toma al principio de las comidas. Tras la administración oral, amoxicilina y 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 una hora.

A continuación se presentan los resultados farmacocinéticos de un estudio en el que se administró amoxicilina/ácido clavulánico (1.000 mg/125 mg polvo para suspensión oral en sobres, tres veces al día) a grupos de voluntarios sanos en ayunas.

Parámetros farmacocinéticos medios (\pm SD)					
Principio(s)	Dosis	C_{max}	T_{max}^*	$AUC_{(0-\infty)}$	T 1/2

activo(s) administrados	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Amoxicilina					
Amox/Clav. 1.000 mg/125 mg	1.000	14,4±3,1	1,5 (0,75-2,0)	38,2±8,0	1,1±0,2
Ácido clavulánico					
Amox/Clav. 1.000 mg/125 mg	125	3,2±0,85	1,0 (0,75-1,0)	6,3±1,8	0,91±0,09
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% de ácido clavulánico plasmático total y un 18% de amoxicilina plasmática total se unen a proteínas.

El volumen de distribución aparente es aproximadamente de 0,3-0,4 l/kg para amoxicilina y aproximadamente de 0,2 l/kg para ácido clavulánico.

Tras la administración intravenosa se han detectado amoxicilina y ácido clavulánico en vesícula biliar, tejido abdominal, piel, grasa, tejidos musculares, fluidos sinovial y peritoneal, bilis y pus. 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. Amoxicilina, como la mayoría de penicilinas, se detecta en la leche materna. También se detectan trazas de ácido clavulánico en la leche materna (ver sección 4.6).

Amoxicilina y ácido clavulánico atraviesan la barrera placentaria (ver sección 4.6).

Biotransformación

Amoxicilina se excreta parcialmente en la orina en la forma inactiva ácido peniciloico en cantidades equivalentes a un 10 - 25% de la dosis inicial. En el hombre, ácido clavulánico se metaboliza ampliamente, y se elimina por la orina y heces, y en forma de dióxido de carbono en el aire expirado.

Eliminación

La vía principal de eliminación de amoxicilina es la vía renal, mientras que ácido clavulánico se elimina por mecanismos tanto renales como no renales.

Amoxicilina/ácido clavulánico tiene una semivida de eliminación de aproximadamente una hora y una media de aclaramiento total de unos 25 l/h en sujetos sanos. Aproximadamente el 60 - 70% de amoxicilina y de un 40 a un 65% del ácido clavulánico se excretan inalterados por la orina durante las primeras seis horas tras la administración de amoxicilina/ácido clavulánico 250 mg/125 mg o 500 mg/125 mg comprimidos. Varios estudios han demostrado que la eliminación urinaria es del 50-85% para amoxicilina y entre un 27-60% para ácido clavulánico tras un periodo de 24 horas. En el caso del ácido clavulánico, la mayor parte del fármaco se excreta en las 2 primeras horas tras la administración.

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

Edad

La semivida de eliminación de amoxicilina es similar en niños de 3 meses a 2 años, y en niños de más edad y adultos. Para niños muy pequeños (incluyendo recién nacidos prematuros) en la primera semana de vida

el intervalo de administración no debe exceder la administración dos veces al día debido a la inmadurez de la vía de eliminación renal. Dado que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan alteraciones de la función renal, se debe tener precaución al seleccionar la dosis pudiendo ser útil monitorizar la función renal.

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 amoxicilina o del ácido clavulánico.

Pacientes con insuficiencia renal

El aclaramiento sérico total de amoxicilina/ácido clavulánico disminuye proporcionalmente cuando disminuye la función renal. La reducción en el aclaramiento del fármaco es más pronunciada para amoxicilina que para 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).

Pacientes con insuficiencia hepática

Amoxicilina/ácido clavulánico se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, y la función hepática debe controlarse regularmente.

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, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

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

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con amoxicilina/ácido clavulánico o sus componentes.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido succínico

Goma xantán

Sílice coloidal anhidra

Aspartamo

Aroma E99-294-55 (vainillina, etil vainillina), maltol, 4-fenil butanona, lactonas, propilenglicol, ésteres de ácidos (acético, butírico, isovalérico, caproico), ésteres de alcoholes (etílico, hexilo, cis-hexenol), incluyendo butirato de etilo, caproato de etilo, acetato de cis-3 hexenilo)

Substrato: Maltodextrina, goma arábiga, sílice coloidal hidratada.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Antes de la reconstitución:

3 años.

Después de la reconstitución:

La suspensión reconstituida se puede almacenar durante un máximo de 7 días a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (en nevera).

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 ° C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

10,5 g de polvo en un frasco de 100 ml (vidrio tipo III) equivalente a 60 ml de suspensión oral reconstituida, cerrado con un cierre interior (papel/poliéster/aluminio) y un tapón blanco (polipropileno) provisto de un anillo a prueba de manipulaciones (polietileno), con una jeringa de 8 ml para administración oral (polietileno/poliestireno) graduada en kg.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Agite para desprender el polvo, añada agua de acuerdo con las instrucciones, de la vuelta y agite.

Llene con agua no carbonatada hasta la marca de llenado. Agitar bien para obtener un líquido homogéneo. Rellene de nuevo con agua si es necesario.

Concentración	Volumen de agua a añadir para la reconstitución (ml)	Volumen final de la suspensión reconstituida (ml)
100 mg/ml + 12,5 mg/ml	Añadir hasta la marca	60

Agite el frasco antes de cada uso.

Después de la reconstitución, la suspensión lista para usar es de color blanquecino.

Este medicamento no se debe utilizar si se observan agregados de polvo en el frasco antes de la reconstitución.

Después de la reconstitución, el producto no debe utilizarse si el color del producto reconstituido es diferente del descrito anteriormente.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.514

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

Fecha de la primera autorización: Abril 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2024

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/>