FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amoxicilina/Ácido clavulánico Sandoz 1.000 mg/200 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1.000 mg de amoxicilina (como amoxicilina sódica) y 200 mg de ácido clavulánico (como clavulanato potásico).

Excipientes con efecto conocido
El contenido de sodio de cada vial es de 62,9 mg (2,7 mmol). El contenido de potasio de cada vial es de 39,3 mg (1,01 mmol).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.
Viales que contienen un polvo estéril de color blanco a ligeramente amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- infecciones graves de oído, nariz y garganta (como mastoiditis, infección periamigdalina, epiglotitis y sinusitis cuando va acompañado por signos y síntomas sistémicos graves),
- 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 severos con celulitis diseminada,
- infecciones de los huesos y articulaciones, en particular osteomielitis,
- infecciones intra-abdominales,
- infecciones genitales femeninas.

Profilaxis en adultos de las infecciones asociadas a procedimientos de cirugía mayor, tales como:

- tracto gastrointestinal,
- cavidad pélvica,
- cabeza y cuello,
- cirugía del tracto biliar.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso apropiado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Las dosis se expresan en relación al contenido de amoxicilina/ácido clavulánico excepto cuando se dan por un componente individual.

Posología

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La dosis de amoxicilina/ácido clavulánico que se elige para tratar a un paciente en concreto debe tener en cuenta:
- los patógenos esperados y la posible sensibilidad a agentes antibacterianos (ver sección 4.4),
- la gravedad y el sitio de la infección,
- la edad, peso y función renal del paciente como se muestra más abajo.

Debe tenerse en cuenta el uso de presentaciones alternativas de amoxicilina/ácido clavulánico (por ejemplo aquellas que proporcionan dosis más altas de amoxicilina y/o diferentes ratios de amoxicilina y ácido clavulánico) (ver secciones 4.4 y 5.1).

Amoxicilina/ácido clavulánico polvo para solución inyectable y para perfusión proporciona una dosis diaria total de 3.000 mg de amoxicilina y 600 mg de ácido clavulánico cuando se administra como se indica a continuación. Si se considera que es necesaria una dosis más alta de amoxicilina se debe valorar la posibilidad de usar otra formulación de amoxicilina/ácido clavulánico intravenosa para evitar la administración innecesaria de altas dosis de ácido clavulánico.

La duración del tratamiento debe ser determinada en función de la respuesta del paciente. Algunas infecciones (por ejemplo la osteomielitis) pueden requerir periodos de tratamiento más largos. El tratamiento no debería sobrepasar 14 días sin efectuar una revisión (ver sección 4.4 en cuanto a tratamiento prolongado).

Se debe prestar especial atención a las guías locales sobre las frecuencias de dosis para amoxicilina/ácido clavulánico.

Adultos y niños ≥ 40 kg

Para el tratamiento de infecciones indicadas en la sección 4.1: 1.000 mg/200 mg cada 8 horas

Para profilaxis quirúrgica	Para cirugías de menos de 1 hora de duración, la dosis recomendada de amoxicilina/ácido clavulánico es de 1.000 mg/200 mg a 2.000 mg/200 mg administrados en la inducción de la anestesia (Se pueden alcanzar dosis de 2.000 mg/200 mg usando una formulación alternativa de amoxicilina/ácido clavulánico intravenoso). Para cirugías de más de 1 hora de duración, la dosis recomendada de amoxicilina/ácido clavulánico es 1.000 mg/200 mg a 2.000 mg/200 mg administrados en la inducción de la anestesia, con hasta 3 dosis de 1.000 mg/200 mg en 24 horas. Cuando existan signos clínicos claros de infección en la operación se requerirá el tratamiento habitual por vía oral o intravenosa tras la operación.

Población pediatrica

Niños < 40 kg

Dosis recomendadas:

- Niños de 3 meses o más: 25 mg/5 mg por kg de peso, cada 8 horas.

- Niños de menos de 3 meses o que pesen menos de 4 kg: 25 mg/5 mg por kg de peso, cada 12 horas.

Pacientes de edad avanzada

No se considera necesario un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los ajustes de dosis se basan en la cantidad máxima recomendada de amoxicilina.
No se necesita ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) mayor de 30 ml/min.

Adultos y niños ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	Dosis inicial de 1.000 mg/200 mg, y después 500 mg/100 mg administrados dos veces al día.
CrCl < 10 ml /min	Dosis inicial de 1.000 mg/200 mg, y después 500 mg/100 mg administrados cada 24 horas
Hemodiálisis	Dosis inicial de 1.000 mg/200 mg, seguidos de 500 mg/100 mg cada 24 horas, más una dosis de 500 mg/100 mg al final de la diálisis (cuando las concentraciones séricas de amoxicilina y ácido clavulánico disminuyen)

Niños < 40 kg

CrCl: 10 - 30 ml/min	25 mg/5 mg por kg administrados cada 12 horas
CrCl < 10 ml /min	25 mg/5 mg por kg administrados cada 24 horas
Hemodiálisis	25 mg/5 mg por kg administrados cada 24 horas, más una dosis de 12,5 mg/2,5 mg por kg al final de la diálisis (cuando las concentraciones séricas de amoxicilina y ácido clavulánico disminuyen).

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

Forma de administración
Amoxicilina/ácido clavulánico es para administración por vía intravenosa.

Amoxicilina/ácido clavulánico puede ser administrado por inyección intravenosa lenta durante un periodo de 3 a 4 minutos directamente en una vena o mediante un goteo por perfusión durante 30 a 40 minutos.
Amoxicilina/ácido clavulánico no es adecuado para la administración intramuscular.

Amoxicilina/ácido clavulánico se debe administrar a los niños menores de 3 meses solamente por perfusión.

El tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico puede iniciarse usando una formulación intravenosa y completar con una formulación oral apropiada para cada paciente.

Para las instrucciones sobre la reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, o 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 (por ejemplo a cefalosporina, carbapenem o monobactam).

Pacientes con antecedentes de ictericia o insuficiencia hepática debida a amoxicilina/ácido clavulánico (ver sección 4.8).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico, se debe revisar 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 penicilina. Las reacciones de hipersensibilidad también puede progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio (ver sección 4.8). Estas reacciones suelen ocurrir en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas y en pacientes atópicos. Si ocurriera una reacción alérgica, se debe suprimir el tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico y establecer una terapia alternativa adecuada.
Se ha notificado síndrome de enterocolitis inducido por fármaco (DIES) principalmente en niños que reciben amoxicilina/ácido clavulánico (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. 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 se debe considerar cambiar de amoxicilina/ácido clavulánico a amoxicilina de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Esta presentación de amoxicilina/ácido clavulánico puede que no sea adecuada para usarse cuando haya un alto riesgo de que los presuntos patógenos tengan resistencia a beta-lactámicos que no sea mediada por beta-lactamasas sensibles a inhibición por ácido clavulánico. Ya que no hay datos específicos disponibles para T>CMI y los datos de presentaciones orales comparables son límites, esta presentación (sin amoxicilina adicional) puede no ser adecuada 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 con 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 emplear 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 adversos pueden ser graves, y en circunstancias extremadamente

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

raras, se han notificado muertes. Éstos casi siempre han ocurrido en pacientes con enfermedades subyacentes graves o tomando medicación concomitante que se conoce que tenga efectos hepáticos potenciales (ver sección 4.8).

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluida 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 prescriban anticoagulantes de forma concomitante. Se deben hacer ajustes de dosis en los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación (ver sección 4.5 y 4.8).

En pacientes con insuficiencia renal es necesario ajustar la pauta posológica de acuerdo 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 la permeabilidad del catéter (ver seccióones 4.8 y 4.9).

Durante el tratamiento con amoxicilina, se deben usar métodos enzimáticos glucosa oxidasa para el análisis de glucosa en orina ya que pueden aparecer resultados falsos positivos con métodos no enzimáticos.

La presencia de ácido clavulánico en amoxicilina/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 de Laboratorios Platelia Bio-Rad en pacientes que recibieron amoxicilina /ácido clavulánico en los que posteriormente se vió que no estaban infectados por Aspergillus. Se han notificado reacciones cruzadas con polisacáridos no-Aspergillus y polifuranosas con este test. Por tanto, los resultados positivos deben ser interpretados con cautela y confirmados mediante otros métodos diagnósticos.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 62,9 mg de sodio por vial equivalente a 3,1 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 1,01 mmol (39,3 mg) de potasio por vial, 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 warfarina o acenocumarol y a los que se prescribe amoxicilina. Si es necesaria la co-administración se deben controlar el tiempo de protrombina o el INR tras

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

la administración y tras la retirada de amoxicilina. Además, pueden ser necesarios ajustes en la dosis de los anticoagulantes orales (ver secciones 4.4 y 4.8).

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

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

Micofenolato de mofetilo
En pacientes que reciben micofenolato de mofetilo, se ha notificado una reducción de la concentración del metabolito activo ácido micofenólico de aproximadamente un 50%, tras el comienzo de la administración oral de amoxicilina con ácido clavulánico. Esta reducción puede no representar cambios en la exposición global al ácido micofenólico. Por tanto, normalmente no será necesario un cambio en la dosis de micofenolato de mofetilo en ausencia de evidencia clínica de rechazo del injerto.
Sin embargo, se debe realizar una monitorización clínica durante la combinación y después del tratamiento antibiótico.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales no han demostrado efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Los datos limitados sobre el uso de amoxicilina/ácido clavulánico durante el embarazo en humanos no indican un mayor riesgo de malformaciones congénitas. En un 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. Se debe evitar 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 de ácido clavulánico en lactantes). Por tanto, se podrían producir diarrea e infección fúngica de las mucosas en el lactante y la lactancia debería ser interrumpida.

Amoxicilina/ácido clavulánico sólo se debe usar 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 (por ejemplo reacciones alérgicas, mareos, convulsiones) que pueden afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se notificaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas y vómitos.

Tras los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización con amoxicilina/ácido clavulánico se han notificado las reacciones adversas listadas a continuación, clasificadas en base al Sistema MedDRA.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Para clasificar la frecuencia de reacciones adversas se han utilizado los siguientes términos:
Muy frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras (<1/10.000)
Frecuencia 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 inmunológico[10]	
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
Convulsiones[2]	No conocida
Meningitis aséptica	No conocida
Trastornos cardiacos	
Síndrome de Kounis	No conocida
Trastornos vasculares	
Tromboflebitis[3]	Rara
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	Frecuente
Náuseas	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente
Indigestión	Poco frecuente
Síndrome de enterocolitis inducido por fármaco[4]	No conocida
Pancreatitis aguda	No conocida
Trastornos hepatobiliares	
Aumento de los niveles de AST y/o ALT [5]	Poco frecuente
Hepatitis[6]	No conocida
Ictericia colestásica[6]	No conocida
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo [7]	
Erupción cutánea	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente
Urticaria	Poco frecuente
Eritema multiforme	Rara

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Síndrome de Stevens-Johnson	No conocida
Necrolisis epidérmica tóxica	No conocida
Dermatitis exfoliativa bullosa	No conocida
Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)[9]	No conocida
Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	No conocida
Exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos (SDRIFE) (síndrome	No conocida
Enfermedad por IgA lineal	No conocida
Trastornos renales y urinarios	
Nefritis intersticial	No conocida
Cristaluria(incluyendo lesión renal aguda)	No conocida

[1] Ver sección 4.4
[2] Ver sección 4.4
[3] En el lugar de inyección.
[4] Incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica (ver sección 4.4)
[5] Se ha notificado un aumento moderado en AST y/o ALT en pacientes tratados con antibióticos beta-lactámicos, pero se desconoce si esto es significativo.
[6] Estos efectos se han notificado con otras penicilinas y cefalosporinas (ver sección 4.4).
[7] Si apareciera una reacción de dermatitis por hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).
[8] Ver sección 4.9
[9] Ver sección 4.4
[10] Ver secciones 4.3 y 4.4

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar 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).

Se ha observado cristaluria debido a la amoxicilina que en algunos casos ha provocado fallo renal (ver sección 4.4).

Tratamiento de la intoxicación

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Amoxicilina/ácido clavulánico se puede eliminar 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

Modo 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, normalmente 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 no ejerce por sí mismo un efecto antibacteriano útil en la práctica clínica.

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 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 de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) para amoxicilina/ácido clavulánico y se enumeran en el siguiente enlace:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Especies frecuentemente sensibles
Microorganismos aerobios Gram-positivos *Enterococcus faecalis* *Gardnerella vaginalis* *Staphylococcus aureus* (sensible a meticilina)£ Estafilococos coagulasa negativos (sensible a meticilina)£ *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus pneumoniae* [1] *Streptococcus pyogenes* y otros estreptococos beta-hemolíticos *Streptococcus viridans* group Microorganismos aerobios Gram-negativos *Actinobacilus actinomycetemcomitans* *Capnocytophaga spp.* *Eikenella corrodens* *Haemophilus influenzae*[2] *Moraxella catarrhalis* *Neisseria gonorrhoeae§* *Pasteurella multocida* Microorganismos anaerobios *Bacteroides fragilis* *Fusobacterium nucleatum* *Prevotella* spp.
Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Microorganismos aerobios Gram-positivos *Enterococcus faecium* $ Microorganismos aerobios Gram-negativos *Escherichia coli* *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae* *Proteus mirabilis* *Proteus vulgaris*
Microorganismos intrínsecamente resistentes
Microorganismos aerobios Gram-negativos
Acinetobacter sp. *Citrobacter freundii Enterobacter* sp. *Legionella pneumophila* *Morganella morganii* *Providencia* spp. *Pseudomonas* sp. *Serratia* sp. *Stenotrophomonas maltophilia* Otros microorganismos *Chlamydia trachomatis* *Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* *Coxiella burnetti* *Mycoplasma pneumoniae*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

$ Sensibilidad intermedia en ausencia de mecanismo de resistencia adquirido.
£ Todos los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico.
§ Todas las cepas con resistencia a amoxicilina no mediada por beta-lactamasas son resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico.
[1] Esta presentación de amoxicilina/ácido clavulánico puede no ser adecuada para el tratamiento de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina (ver secciones 4.2 y 4.4).
[2] Se han reportado cepas con sensibilidad disminuida en algunos países de la UE con una frecuencia mayor del 10%.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Los resultados farmacocinéticos de los estudios en los cuales amoxicilina/ácido clavulánico fue administrado a grupos de voluntarios sanos ya sea 500 mg/100 mg o 1.000 mg/200 mg administrados como inyección por bolus intravenoso se presentan a continuación.

Parámetros farmacocinéticos medios (±SD)

Inyección Bolus intravenoso

Dosis administrada	Amoxicilina				
	Dosis	Media de los picos de conc sérica (µg/ml)	T 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Recuperación urinaria (%, 0 - 6 h)
Amox./Clav. 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
Amox./Clav. 1.000 mg/200 mg	1.000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
	Ácido clavulánico				
Amox./Clav. 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
Amox./Clav. 1.000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8

Amox.– amoxicilina, Clav. – Ácido clavulánico

Distribución

Alrededor de un 25% de ácido clavulánico plasmático total y un 18% de amoxicilina plasmática total se une a proteínas. El volumen de distribución aparente es aproximadamente de 0,3-0,4 l/kg para amoxicilina y 0,2 l/kg para ácido clavulánico.

Tras la administración intravenosa, se han detectado amoxicilina y ácido clavulánico en la 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 pueden detectar trazas de ácido clavulánico en la leche materna (ver sección 4.6).

Biotransformación
Amoxicilina se excreta parcialmente en la orina en la forma inactiva ácido peniciloico en cantidades equivalentes hasta 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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% de ácido clavulánico se excretan inalterados por la orina durante las primeras 6 horas tras la administración de una única inyección intravenosa en bolus de 500 mg/100 mg o 1.000 mg/200 mg de amoxicilina/ácido clavulánico. 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 de ácido clavulánico, la mayor parte del medicamento 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 de ácido clavulánico (ver sección 4.5).

Datos de farmacocinética/farmacodinamia(s)

Edad
La semivida de eliminación de amoxicilina es similar en niños de 3 meses a 2 años, y 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 de 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.

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).

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de 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

No contiene excipientes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos, excepto aquellos indicados en la sección 6.6. De manera general se recomienda no mezclarlo con ningún otro producto en la misma jeringa o frasco de perfusión. La asociación de amoxicilina y ácido clavulánico es incompatible con:
- sangre y plasma,
- hidrocortisona succinato,
- soluciones de aminoácidos,
- hidrolizados de proteínas,
- emulsiones de lípidos,
- fenilefrina ClH,
- soluciones de manitol (a concentraciones diuréticas).

No se deben utilizar como disolventes soluciones inyectables de glucosa (dextrosa), bicarbonato sódico o dextrano.

En caso de prescripción conjunta de amoxicilina/ácido clavulánico y un aminoglucósido, no deben mezclarse los antibióticos en la misma jeringa o frasco de perfusión, ya que en estas condiciones se puede producir una pérdida de actividad del aminoglucósido.

6.3. Periodo de validez

Viales cerrados: 2 años.

Estabilidad de las disoluciones preparadas:

Viales reconstituidos (para inyección intravenosa o antes de su dilución para perfusión)
La disolución obtenida tras la reconstitución del vial con 20 ml de agua para inyectables Ph. Eur., se ha demostrado que es estable desde el punto de vista químico y físico durante 15 minutos a 25 °C ± 2°C/ 60% ±5% HR.

El producto reconstituido debe ser administrado en los 15 minutos siguientes tras su preparación.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debería ser utilizado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes de la administración son responsabilidad del usuario y no deben exceder normalmente de 24 h entre 2 a 8°C, a no ser que la reconstitución, la dilución etc. hayan tenido lugar en condiciones asépticas validadas.

Viales reconstituidos y diluidos para perfusión
Reconstitución del vial (ver epígrafe anterior)
La disolución obtenida al diluir inmediatamente el vial reconstituido, con 100 ml de agua para inyectables Ph. Eur. o NaCl 0,9% o lactato de sodio 1/6M o solución de Ringer o solución de Hartmann se ha demostrado que es estable desde el punto de vista químico y físico durante 60 minutos a 25°C ± 2°C/ 60% ±5% HR.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debería ser utilizado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes de la administración son responsabilidad del usuario y no deberían exceder normalmente de 24 h 2 a 8°C, a no ser que la reconstitución, dilución etc. hayan tenido lugar en condiciones asépticas validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC.
Para las condiciones de conservación tras la reconstitución, ver sección 6.3.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases de 1 ó 10 viales de 20 ml.
Envase clínico: 100 viales.
Envases de vidrio transparente tipo II de 20 ml con tapón y cápsula flip-off.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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.

Preparación de soluciones para inyección intravenosa

El solvente habitual es agua para preparaciones inyectables Ph.Eur. amoxicilina/ácido clavulánico 1.000 mg/200 mg debe disolverse en 20 ml de solvente. Esto resulta en aproximadamente 20,9 ml de solución para uso en dosis única. Se puede observar una coloración rosa pálido durante la reconstitución. Las soluciones reconstituidas son normalmente incoloras o con un color paja pálido.
Amoxicilina/ácido clavulánico debe administrarse dentro de los 15 minutos después de la reconstitución.

Preparación de soluciones para perfusión intravenosa

Los viales de amoxicilina/ácido clavulánico no son adecuados para uso en dosis múltiples.

Amoxicilina/ácido clavulánico debe ser reconstituido tal y como se describe arriba para la inyección. Inmediatamente la solución reconstituida debe añadirse a 100 ml de fluido de perfusión usando una minibolsa o bureta en línea.

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

65136

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

Fecha de la primera autorización: 20/12/2002
Fecha de la renovación de la autorización: 23/07/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2026

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios