

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amoxicilina/Ácido clavulánico Sandoz 600 mg/42,9 mg/5 ml polvo para suspensión oral EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de suspensión reconstituida (equivalente a 0,3 g de polvo) contiene 120 mg de amoxicilina (como amoxicilina trihidrato) y 8,58 mg de ácido clavulánico (como clavulanato de potasio).

Cada 5 ml de suspensión reconstituida contiene 600 mg de amoxicilina (como amoxicilina trihidrato) y 42,9 mg de ácido clavulánico (como clavulanato de potasio).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada ml de suspensión reconstituida (equivalente a 0,3 g de polvo) contiene 0,0034 mg de alcohol bencílico, menos de 0,0008 mg de etanol y menos de 0,0000034 mg de sulfito.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral.

Polvo de color blanco a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Amoxicilina/ácido clavulánico está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones en niños de al menos 3 meses y menos de 40 kg de peso corporal, causadas o se cree que pueden ser causadas por *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1):

- Otitis aguda media
- Neumonía extrahospitalaria

Se debe tener en consideración la guía oficial para el uso apropiado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las dosis son expresadas en términos de contenido de amoxicilina/ácido clavulánico excepto cuando las dosis son indicadas en términos de un componente individual.

Para seleccionar la dosis de amoxicilina/ácido clavulánico para el tratamiento de una infección individual, se debe tener en cuenta:

- Los patógenos esperados y su probable susceptibilidad a agentes antibacterianos (ver secciones 4.4)
- La gravedad y el lugar de la infección
- La edad, peso y la función renal del paciente como se muestra debajo.

El tratamiento no se debe extender más allá de los 14 días sin una revisión (ver sección 4.4 referente a tratamientos prolongados).

Adultos y niños ≥ 40 kg

No hay experiencia con amoxicilina/ácido clavulánico en adultos y niños ≥ 40 kg, y por lo tanto, ninguna recomendación de dosis puede ser dada.

Niños < 40 kg (edad ≥ 3 meses)

La dosis recomendada de amoxicilina/ácido clavulánico es de 90/6,4 mg/kg/día en dos dosis separadas.

No se dispone de datos clínicos sobre amoxicilina/ácido clavulánico en niños menores de 3 meses de edad.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) mayor que 30 ml/min.

En pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, el uso de amoxicilina/ácido clavulánico no está recomendado, por lo tanto no se dispone de ningún ajuste de dosis recomendado.

Insuficiencia hepática

Dosificación con precaución y monitorización de la función hepática en intervalos regulares (ver sección 4.3 y 4.4).

Forma de administración

Amoxicilina/ácido clavulánico es para uso por vía oral.

Administrar al inicio de la comida para minimizar una potencial intolerancia gastrointestinal. Los pacientes deben beber un vaso de agua después de tomar la suspensión.

Agitar para que desprender el polvo, añadir agua como es indicado, invertir y agitar.
Agitar el frasco antes de cada dosis.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a alguna penicilina 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 betalactámico (p. ej. cefalosporina, carbapenem o monobactam).

Antecedentes de ictericia/insuficiencia hepática debido a amoxicilina/ácido clavulánico (ver sección 4.8).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico, se debe realizar una investigación cuidadosa para confirmar si ha habido una reacción de hipersensibilidad previa 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 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 se debe establecer una terapia alternativa.

Se ha notificado síndrome de enterocolitis inducido por fármaco (DIES) principalmente en niños que reciben amoxicilina/clavulanato (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.

En el caso de que una infección sea probada que ha sido debida a un organismo(s) sensible a amoxicilina, se debe considerar cambiar el tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico al de amoxicilina de acuerdo con la guía oficial.

Pueden aparecer convulsiones en pacientes con insuficiencia renal o en aquellos que han recibido altas dosis (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 con alopurinol durante el tratamiento con amoxicilina puede incrementar la probabilidad de reacciones alérgicas en la piel.

El uso prolongado puede ocasionalmente resultar en la proliferación de organismos no sensibles.

La ocurrencia 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 de amoxicilina/ácido clavulánico y cualquier administración posterior está contraindicada.

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

Se han reportado reacciones hepáticas predominantemente en hombres y en población de edad avanzada y puede estar asociado a tratamientos prolongados. Estos eventos han sido reportados muy rara vez en niños. En todas las poblaciones, los signos y síntomas ocurren usualmente durante o un corto periodo de tiempo después del tratamiento, pero en algunos casos pueden no aparecer hasta varias semanas de haber terminado el tratamiento. Estos suelen ser reversibles. Las reacciones adversas hepáticas pueden ser graves y, en circunstancias extremadamente raras, se han reportado muertes. Estas han ocurrido casi siempre en pacientes con enfermedades subyacentes graves o que tomaban medicación concomitante que puede provocar reacciones adversas hepáticas (ver sección 4.8).

Se han reportado casos de colitis asociada a antibióticos con casi todos los agentes antibacterianos incluyendo amoxicilina y puede variar en gravedad desde leve a amenazante para la vida (ver sección 4.8). Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después

de la administración de antibióticos. Si sucede una colitis asociada a antibióticos el tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico debe ser inmediatamente interrumpido, se debe contactar con un médico e iniciar el tratamiento apropiado. Los medicamentos anti-peristálticos están contraindicados en esta situación.

Se aconseja revisiones periódicas de funciones sistémicas de órganos, incluyendo función renal, hepática y hematopoyética durante tratamientos prolongados.

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 secciones 4.5 y 4.8).

En muy raras ocasiones, se ha observado cristaluria (incluyendo lesión renal aguda) en pacientes con diuresis reducida, predominantemente con el tratamiento 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 la 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).

Durante el tratamiento con amoxicilina, se deben usar métodos enzimáticos glucosa oxidasa cuando se evalúe la glucosa en orina debido a que se pueden producir falsos positivos con métodos no enzimáticos.

La presencia de ácido clavulánico en Amoxicilina/Ácido clavulánico Sandoz puede causar una unión no específica con IgG y albúmina en la membrana de los eritrocitos que llevan a un falso positivo en los test Coombs.

Se han reportado resultados positivos en test usando el test EIA *Aspergillus* Bio-Rad Laboratories Platelia en pacientes que recibían amoxicilina/ácido clavulánico que resultaron ser libres de infección por *Aspergillus*. Se ha reportado una reacción cruzada entre los polisacáridos y polifuranos no-*Aspergillus* con el test EIA *Aspergillus* Bio-Rad Laboratories Platelia. Por lo tanto, resultados positivos en pacientes que reciben amoxicilina/ácido clavulánico deben ser interpretados con precaución y confirmados con otros métodos diagnósticos.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis máxima diaria; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene 0,017 mg de alcohol bencílico en cada 5 ml (equivalente a 1,5 g de polvo) de suspensión. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas. El riesgo aumenta, debido su acumulación, en niños (menores de 3 años). Se deben utilizar con precaución grandes volúmenes, y sólo si es necesario, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal, en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, debido al riesgo de acumulación y toxicidad (acidosis metabólica).

Este medicamento contiene menos de 0,004 mg de alcohol (etanol) por cada 5 ml (que se corresponde con 1,5 g de polvo) de suspensión. Esta cantidad en 5 ml de medicamento es equivalente a menos de 1 ml de cerveza o 1 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol en este medicamento no tiene ningún efecto notable.

Este medicamento contiene menos de 0,000017 mg de sulfitos por cada 5 ml (que se corresponden con 1,5 g de polvo) de suspensión. Raramente puede provocar reacciones de hipersensibilidad graves y broncoespasmo.

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 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.

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 pero no de ácido clavulánico.

Micofenolato de mofetilo

En pacientes que están tomando micofenolato de mofetilo, se han reportado reducciones en la concentración pre-dosis del metabolito activo de ácido micofenólico (MPA) de aproximadamente el 50% desde el comienzo del tratamiento oral con amoxicilina y ácido clavulánico. El cambio en el nivel pre-dosis puede no representar de manera precisa los cambios en la exposición global a MPA. Por lo tanto, un cambio en la dosis de micofenolato de mofetilo puede no ser necesario normalmente en ausencia de evidencias clínicas de disfunción del injerto. Sin embargo, se debe realizar una monitorización cercana durante la combinación y poco tiempo después del tratamiento con 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 5.5). Los datos limitados sobre el uso de amoxicilina/ácido clavulánico en el embarazo en humanos no indican un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. En un único estudio realizado en mujeres con parto pretérmino, ruptura prematura de la membrana fetal se ha reportado que el tratamiento profiláctico con amoxicilina/ácido clavulánico se puede asociar a un aumento en el riesgo de enterocolitis necrotizante en neonatos. Se debe evitar su uso durante el embarazo a no ser que sea considerado esencial por un médico.

Lactancia

Ambas sustancias son excretadas por la leche humana (no se sabe nada de los efectos de ácido clavulánico en el lactante). Por tanto, pueden aparecer en el lactante diarrea e infección fúngica de las membranas mucosas, por lo que la lactancia se podría tener que interrumpir. La posibilidad de sensibilización debe ser tenida en cuenta. Sólo se debe administrar amoxicilina/ácido clavulánico durante la lactancia tras haberse evaluado el beneficio/riesgo 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 aparecer 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 a fármacos (RAFs) que se comunicaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas y vómitos.

Tras los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización se han notificado las reacciones adversas listadas a continuación, agrupadas según la clasificación por órganos y sistemas de 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 ($< 1/10.000$).

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 protrombina ¹	No conocida
Trastornos cardíacos	
Síndrome de Kounis	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico²	
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
Lengua pilosa negra	No conocida
Decoloración de los dientes ⁵	No conocida
Síndrome de enterocolitis inducido por fármaco	No conocida
Pancreatitis aguda	No conocida
Trastornos hepato biliares	
Aumento de los niveles de AST y/o ALT ⁶	Poco frecuente
Hepatitis ⁷	No conocida
Ictericia colestática ⁷	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo⁸	
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 aguda generalizada (PEAG) ¹	No conocida
Reacción adversa al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	No conocida
Enfermedad por IgA lineal	No conocida
Trastornos renales y urinarios	
Nefritis intersticial	No conocida
Cristaluria ⁹ (incluyendo lesión renal aguda)	No conocida
¹ Ver sección 4.4 ² Ver secciones 4.3 y 4.4 ³ Las náuseas se asocian más frecuentemente con altas dosis por vía oral. Si aparecen reacciones gastrointestinales, se pueden reducir tomando Amoxicilina/Ácido clavulánico con las comidas. ⁴ Incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica (ver sección 4.4) ⁵ 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. ⁶ 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. ⁷ Estos efectos se han notificado con otras penicilinas y cefalosporinas. (ver sección 4.4). ⁸ Si apareciera una reacción de dermatitis por hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4). ⁹ Ver sección 4.9	

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos de sobredosis

Se pueden observar 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 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: Antibióticos para uso sistémico. 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 de las enzimas beta-lactamasas y previene la inactivación de amoxicilina. Ácido clavulánico por sí mismo no ejerce 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 (PBPs) 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 la amoxicilina/ácido clavulánico son del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Organism	Puntos de corte / Sensibilidad (µg/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
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁴	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2

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 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
<u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina)£ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> y otros estreptococos beta-hemolíticos
<u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i>
Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema
<u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Microorganismos intrínsecamente resistentes
<u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u> <i>Legionella pneumophila</i>
<u>Otros microorganismos</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i>

Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

‡ Todos los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico

¹ Esta presentación de amoxicilina/ácido clavulánico es adecuada para el tratamiento de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina únicamente en las indicaciones aprobadas (ver secciones 4.1).

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

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. 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.

Los parámetros farmacocinéticos medios (\pm SD) se presentan debajo para amoxicilina/ácido clavulánico administrado a la dosis de 45 mg/3,2 mg/kg cada 12 h en pacientes pediátricos.

Parámetros farmacocinéticos medios (\pm SD)				
Principio(s) activo(s) administrados	C_{max}	T_{max} *	AUC (0-24h)	T 1/2
	(microgramo (μ g)/ml)	(h)	(microgramo (μ g).h/ml)	(h)
Amoxicilina				
amoxicilina/ácido clavulánico dosis de 45 mg/kg AMX y 3,2 mg/kg CA cada 12- horas	15,7 \pm 7,7	2,0 (1,0-4,0)	59,8 \pm 20,0	1,4 \pm 0,35
Ácido clavulánico				
amoxicilina/ácido clavulánico dosis de 45 mg/kg AMX y 3,2 mg/kg CA cada 12- horas	1,7 \pm 0,9	1,1 (1,0-4,0)	4,0 \pm 1,9	1,1 \pm 0,29
AMX – amoxicilina, CA – 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

En torno al 25% de ácido clavulánico plasmático total y un 18% de amoxicilina plasmática total se unen a proteínas. El volumen de distribución aparente está en torno a 0,3-0,4 l/kg para amoxicilina y en torno a 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).

Tanto amoxicilina como ácido clavulánico atraviesan la barrera placentaria (ver sección 4.6).

Biotransformación

Amoxicilina se excreta parcialmente en orina en la forma inactiva de ácido peniciloico en cantidades equivalentes a un 10 - 25% de la dosis inicial. En el hombre, ácido clavulánico se metaboliza ampliamente, y se eliminan 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 de un 60 a un 70% de amoxicilina y de un 40 a un 65% de 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 de 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 de 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 los 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.

Sexo

Tras la administración oral de amoxicilina/clavulánico a voluntarios sanos, hombres o mujeres, el sexo no tiene un impacto significativo en la farmacocinética de amoxicilina o ácido clavulánico.

Insuficiencia renal

El aclaramiento sérico total de la 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 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 cítrico

Citrato de sodio

Celulosa microcristalina

Carmelosa sódica

Goma de xantano

Sílice coloidal anhidra

Dióxido de silicio

Saborizante de frambuesa (contiene aroma artificial, maltodextrina de maíz, propilenglicol, glicerol triacetato, alcohol bencílico, etanol y sodio)

Saborizante de naranja (contiene aroma natural y artificial, maltodextrina de maíz, almidón de maíz, sodio y sulfito)

Saborizante de caramelo (contiene aroma artificial, maltodextrina de maíz, trietil citrato, etanol y sodio)

Sacarina sódica (E954)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Polvo seco: 2 años

Suspensión reconstituida: 10 días

La suspensión reconstituida se debe conservar en nevera (entre 2°C y 8°C) y ser usada en 10 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25° C. Conservar en el embalaje original para protegerla de la humedad.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos ámbar de cristal (tipo III) de 100 o 180 ml cerrados con un tapón de rosca de polipropileno sellados con una anillo de polipropileno/polietileno y una jeringa dosificadora de polipropileno, con un émbolo y tapón de polietileno. El rango total de la jeringa dosificadora es de 0,5 a 5 ml. Cada marca negra representa 0,1 ml.

1 frasco de 17,7 g de polvo (para preparar 50 ml de suspensión)

1 frasco de 33,8 g de polvo (para preparar 100 ml de suspensión)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Comprobar que el cierre está intacto antes de usar el producto. Agitar el frasco hasta que el polvo fluya libremente. Añadir aproximadamente 2/3 de la cantidad total de agua para reconstitución (ver tabla debajo) y agitar vigorosamente para suspender el polvo. Añadir el agua remanente y agitar vigorosamente otra vez. Reconstitución alternativa: agitar el frasco hasta que el polvo fluya libremente. Llenar con agua hasta justo por debajo de la marca en la etiqueta del frasco. Cierre el tapón otra vez, gire el frasco y agite vigorosamente.

Luego añada agua en el frasco exactamente hasta la marca. Cierre el tapón otra vez, gire el frasco y agite vigorosamente

Después de la reconstitución el medicamento es una suspensión homogénea y de color casi blanco a amarillo.

Concentración	Volumen de agua a añadir para la reconstitución (ml)	Volumen final de la suspensión oral reconstituida (ml)
600 mg/42,9 mg/5 ml	46	50
600 mg/42,9 mg/5 ml	88	100

Agite el frasco correctamente antes de cada dosis.

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.

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

86.066

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

Julio 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2023

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/>.