

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amoxicilina/ Ácido clavulánico MERCK 125/31,25 mg polvo para suspensión oral EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de suspensión reconstituida (correspondiente a 0,09 g de polvo) contiene:

Amoxicilina, 25 mg

(equivalente a amoxicilina trihidrato, 28,7 mg)

Ácido clavulánico, 6,25 mg

(equivalentes a ácido clavulánico, sal de potasio, 7,44 mg)

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral.

Polvo blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de infecciones bacterianas causadas por microorganismos gram-negativos y gram-positivos resistentes a la amoxicilina, cuya resistencia se debe a β -lactamasas, y que sin embargo son sensibles a la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico. No es necesaria la administración adicional de amoxicilina en infecciones mixtas por microorganismos sensibles y microorganismos resistentes a la amoxicilina pero sensibles a amoxicilina + clavulánico.

En caso de que existan motivos para sospechar que los microorganismos mencionados son la causa de una infección concreta, la terapia con esta asociación puede iniciarse antes de disponer de los resultados de las pruebas de sensibilidad.

Amoxicilina/ Ácido clavulánico MERCK es adecuado para el tratamiento de las siguientes indicaciones:

Infecciones:

- *Tracto respiratorio superior e inferior*
 - otitis media
 - sinusitis aguda
 - exacerbación aguda de bronquitis crónica
 - neumonía
- *Tracto genito-urinario*
- *Piel y tejidos blandos*

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

4.2. Posología y forma de administración

La posología de Amoxicilina/ Ácido clavulánico 125/31,25 mg polvo para suspensión oral depende de la edad, peso y función renal del paciente, así como de la gravedad, lugar de la infección y de los agentes causales sospechados o confirmados.

Niños menores de 2 años:

Entre 37,5 mg y 50 mg de los principios activos al día y por kilo de peso repartidos en tres tomas (es decir entre 30 mg amoxicilina + 7,5 mg ácido clavulánico / kg / día y 40 mg amoxicilina + 10 mg ácido clavulánico / kg / día)

Niños entre 2 y 12 años:

Entre 37,5 mg y 75 mg de los principios activos al día y por kilo de peso repartidos en tres tomas(es decir entre 30 mg amoxicilina + 7,5 mg ácido clavulánico / kg / día y 60 mg amoxicilina + 15 mg ácido clavulánico / kg / día)

Adultos:

Los adultos, jóvenes y niños mayores de 12 años de peso superior a 40 kg y sin insuficiencia renal recibirán 500 mg de amoxicilina + 125 mg de ácido clavulánico tres veces al día, correspondientes a 4 cucharadas de Amoxicilina/ Ácido clavulánico MERCK 125/31,25 mg polvo para suspensión oral, tres veces al día.

Se halla disponible una forma farmacéutica y dosis adecuada para adultos, jóvenes y niños de más de 12 años.

Las dosis deben administrarse a intervalos regulares a lo largo del día; si es posible el preparado se tomará cada 8 horas, es decir tres veces al día.

Ejemplos de dosificación:

(1 cuchara dosificadora = 5 ml = 125 mg amoxicilina + 31,25 mg ácido clavulánico)

Peso	Edad	Dosis estándar/día
6 - 12 kg	6 - 24 meses	3 x 62,5-125 mg amoxicilina + 15,63-31,25 mg ácido clavulánico (correspondiente a 3 x ½-1 cuchara dosificadora conteniendo 5 ml de Amoxicilina/ Ácido clavulánico MERCK 125/31,25 mg polvo para suspensión oral)
12 - 20 kg	2 - 6 años	3 x 125-250 mg amoxicilina + 31,25-62,5 mg ácido clavulánico (correspondiente a 3 x 1-2 cuchara dosificadora conteniendo 5 ml de Amoxicilina/ Ácido clavulánico MERCK 125/31,25 mg polvo para suspensión oral)

La administración de suspensiones orales a niños con fenilcetonuria requiere precaución especial (ver 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo)

Posología en insuficiencia hepática funcional

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

Posología en insuficiencia renal funcional

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

Adultos y jóvenes:

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

TFG	Creatinina	Dosis única	Intervalo de
-----	------------	-------------	--------------

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

(modificado según Hoeffler)

Fórmula para la conversión basada en el peso del paciente (según Hoeffler):

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

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

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

REAL = Peso del paciente en Kg

Niños:

Las pautas posológicas que se indican a continuación están basadas en consideraciones teóricas y en datos farmacocinéticos. No se han realizado estudios de búsqueda de dosis con estos pacientes. En niños con función renal alterada (a partir de una TFG- tasa de filtración glomerular- < 30 ml/min.) la dosis única máxima es de 15 mg amoxicilina + 3,75 mg ácido clavulánico por kilo de peso. El intervalo de dosis es de 12 horas en caso de una tasa de filtración glomerular de 30-10ml/min. y de 24 horas en caso de una tasa de filtración glomerular < 10 ml/min.

Posología en pacientes hemodializados

Adultos y jóvenes:

A los pacientes hemodializados se les administrarán 500 mg amoxicilina + 125 mg ácido clavulánico cada 24 horas. También recibirán esta dosis durante y al final del programa de diálisis.

Niños:

Las pautas posológicas que se indican a continuación están basadas en consideraciones teóricas y en datos farmacocinéticos. No se han realizado estudios de búsqueda de dosis con estos pacientes. A los niños se les administrarán 15 mg amoxicilina + 3,75 mg ácido clavulánico por kilo de peso cada 24 horas. También recibirán esta dosis durante y al final del programa de diálisis.

Forma de administración

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

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

Duración del tratamiento

Como norma general Amoxicilina/ Ácido clavulánico MERCK se administrará durante 3 o 4 días más a partir de la mejoría o regresión de los síntomas.

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

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

4.3. Contraindicaciones

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

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

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

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

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

La posibilidad de hipersensibilidad cruzada con cefalosporinas debe ser tenida en cuenta.

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

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

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

En caso de fenilcetonuria, debe tenerse en cuenta que Amoxicilina/ Ácido clavulánico 125/31,25 mg MERCK polvo para suspensión oral contiene aspartamo como edulcorante (1 dosis contiene 4,77 mg de fenilalanina/5 ml). Para pacientes fenilcetonúricos existen

comprimidos con cubierta pelicular de Amoxicilina/ Ácido clavulánico MERCK sin aspartamo.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Amoxicilina-ácido clavulánico / otros antibióticos o quimioterápicos

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

Amoxicilina-ácido clavulánico / probenecid

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

Amoxicilina-ácido clavulánico / alopurinol

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

Amoxicilina-ácido clavulánico / digoxina

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

Amoxicilina-ácido clavulánico / disulfiram

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

Amoxicilina-ácido clavulánico / anticoagulantes

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

Amoxicilina-ácido clavulánico / anticonceptivos hormonales

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

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

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

Influencia sobre las pruebas de diagnóstico bioquímico

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

4.6. Embarazo y lactancia

No se han observado efectos adversos de la combinación amoxicilina/ ácido clavulánico en el feto o en el neonato tras el uso en mujeres embarazadas.

Sin embargo, en un único estudio en mujeres con rotura prematura del saco amniótico se observó, tras el tratamiento profiláctico con Amoxicilina/ Ácido clavulánico MERCK, un incremento del riesgo de enterocolitis necrosante en neonatos.

Como precaución, Amoxicilina/ Ácido clavulánico MERCK sólo debe utilizarse en el embarazo si, a criterio médico, los beneficios potenciales compensan los posibles riesgos.

Las dos sustancias pasan al embrión/ feto a través de la placenta y se eliminan con la leche materna. Consecuentemente, es posible la aparición de diarrea y colonización de la mucosa por levaduras en el lactante, de forma que en algunos casos será necesario retirar la lactancia. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de sensibilización.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

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

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

4.8. Reacciones adversas

Reacciones de hipersensibilidad:

Frecuentes (> 1/100, < 1/10)

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

Ocasionalmente también pueden aparecer enantemas, y en particular en la región de la boca. También son posibles la sequedad de boca y alteraciones del sentido del gusto.

Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)

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

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

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

Muy raras (< 1/10.000), incluyendo informes aislados

Coloración negra de la lengua

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

Reacciones gastrointestinales:

Frecuentes (> 1/100, < 1/10)

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

Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)

Candidiasis intestinal

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

En un único estudio en mujeres con rotura prematura del saco amniótico se observó, tras el tratamiento profiláctico con Amoxicilina/ Ácido clavulánico MERCK, un incremento del riesgo de enterocolitis necrosante en neonatos.

Hígado:

Frecuentes (> 1/100, < 1/10)

Incremento moderado en la concentración de enzimas hepáticas.

Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)

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

Perfil hematológico:

Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)

Trombocitosis.

Muy raras (< 1/10.000), incluyendo informes aislados

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

Alteraciones del sistema nerviosos central:

Muy raras (< 1/10.000), incluyendo informes aislados

Se han comunicado casos de hiperactividad, ansiedad, insomnio, confusión mental, agresividad y convulsiones (ver a continuación).

Otros efectos adversos:

Frecuentes (> 1/100, < 1/10)

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

Muy raras (< 1/10.000), incluyendo informes aislados

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

Colitis pseudomembranosa:

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

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

En este caso el tratamiento con Amoxicilina/ Ácido clavulánico MERCK polvo para suspensión oral debe interrumpirse inmediatamente y deben tomarse las medidas de emergencia correspondientes (p.e. adrenalina-epinefrina- 1/1000 (0,3-0,5 ml SC o IM en adultos y 0,01 ml/kg SC o IM en niños) es la terapia de elección, antihistamínicos, corticosteroides, simpaticomiméticos y, en caso necesario, respiración artificial).

Aparición de convulsiones (epileptiformes):

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

4.9. Sobredosis

a) Síntomas de intoxicación

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

b) Tratamiento en caso de intoxicación

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Antibiótico/quimioterápico (Penicilinas con amplio espectro de acción)

Código ATC J01 CR 02

Amoxicilina:

Amoxicilina es una aminobencil penicilina semisintética (p-hidroxi ampicilina) con acción bactericida. Su lugar de acción es la pared celular bacteriana. La amoxicilina inhibe los enlaces cruzados de la estructura de la pared celular mediante su unión a transpeptidasas. La inestabilidad resultante da lugar, mediante lisis, a la muerte celular.

Ácido clavulánico:

El ácido clavulánico es un producto natural de *Streptomyces clavuligerus* cuya estructura es similar al núcleo penicilánico. Tiene únicamente una ligera actividad antibacteriana pero inhibe de forma irreversible las betalactamasas codificadas cromosómicamente de las clases II, IV y VI de Richmond y las betalactamasas codificadas por plásmidos de las clases III y V de Richmond.

Mediante la administración concomitante de ácido clavulánico y amoxicilina ésta es protegida de la degradación por beta-lactamasas. Como consecuencia, la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico es activa frente a numerosas cepas bacterianas amoxicilina-resistentes.

Límites

Los límites CMI se expresan en concentración de amoxicilina. Las bacterias se consideran, en general, sensibles a $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ y resistentes a $\geq 8 \mu\text{g/ml}$, mientras que *M. catarrhalis* β -lactamasa negativa se considera sensible a $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$ y resistente a $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$ y *H. influenzae* β -lactamasa negativo se considera susceptible a $\leq 2 \mu\text{g/ml}$. *Str. pneumoniae* se considera sensible entre A/C a CMI $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ y resistente a $\geq 8 \mu\text{g/ml}$.

Espectro de acción de amoxicilina/ ácido clavulánico:

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

Sensibles

Aerobios gram positivos

Bacillus anthracis

Corynebacterium sp.

Listeria monocytogenes

Nocardia asteroides

*Staphylococcus aureus** (1 - 43%)

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

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

*Streptococcus pyogenes**#

Streptococcus sp.

Streptococcus viridans

Aerobios gram negativos

Bordetella pertussis#

Brucella sp.#

Gardnerella vaginalis

*Haemophilus influenzae** (0 - 0,3%)

Legionella sp.

*Moraxella catarrhalis**

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis#

Pasteurella multocida

Proteus mirabilis

Vibrio cholerae

Anaerobios

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

Clostridium sp.

Fusobacterium sp.
Peptococcus sp. #
Peptostreptococcus sp. #
Intermedios
Aerobios gram positivos
*Enterococcus faecalis**
Enterococcus faecium
Aerobios gram negativos
*Escherichia coli** (5 - 20%)
*Klebsiella sp.** (7%)
Proteus vulgaris
Salmonella sp. (cepas amoxicilina resistentes)
Shigella sp. (cepas amoxicilina resistentes)
Yersinia enterocolitica (cepas amoxicilina resistentes)

Resistentes
Aerobios gram positivos
Staphylococci resistentes a la meticilina
Aerobios gram negativos
Acinetobacter
Citrobacter
Enterobacter
Serratia
Proteus rettgeri
Morganella morganii
Providencia
Pseudomonas aeruginosa
Otros
Chlamydia
Mycoplasma
Rickettsia

Hasta el momento no se ha comunicado la existencia de cepas productoras de β -lactamasas para estas especies.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Amoxicilina:

La biodisponibilidad absoluta de la amoxicilina depende de la dosis y oscila entre aproximadamente un 72 y un 94%. En el rango de dosis entre 250 mg y 750 mg la biodisponibilidad (parámetro AUC y/o recuperación en orina) es linealmente proporcional a la dosis. A dosis elevadas la tasa de absorción disminuye. La absorción no está afectada por la ingesta de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas aparecen a las 1 ó 2 horas tras la administración de amoxicilina. El volumen aparente de distribución se encuentra entre aproximadamente 0,3 y 0,4 l/kg y la unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 17 - 20%. La amoxicilina difunde a través de la barrera placentaria y una pequeña fracción se excreta en la leche materna.

La amoxicilina se excreta principalmente vía renal ($52 \pm 15\%$ de una dosis de forma inalterada en 7 horas) y una pequeña fracción se excreta vía biliar. El aclaramiento total

varia aproximadamente entre 250 y 370 ml/min. La vida media plasmática en sujetos con función renal intacta es de aproximadamente 1 hora (0,9 - 1,2 h), en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min. es de aproximadamente 6 horas y en caso de anuria oscila entre 10 y 15 horas. Tras una dosis oral única de 500/125 mg de amoxicilina / ácido clavulánico la media de las concentraciones plasmáticas mínimas (a las 8 horas) de amoxicilina alcanzó los 0,3 mg/ml. La sustancia es hemodializable.

Ácido clavulánico:

La biodisponibilidad absoluta del ácido clavulánico es de aproximadamente un 60% y tiene una elevada variabilidad interindividual. La absorción no se ve afectada por la ingesta de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas de ácido clavulánico aparecen aproximadamente a las 1 ó 2 horas. El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 0,2 l/kg y la tasa de unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 22%. El ácido clavulánico difunde a través de la barrera placentaria. No hay datos disponibles por lo que respecta a la excreción en la leche materna.

El ácido clavulánico es parcialmente metabolizado (aproximadamente un 50 - 70%) y aproximadamente un 40% se elimina vía renal (18 - 38% de la dosis de forma inalterada). El aclaramiento total es aproximadamente de 260 ml/min. La vida media plasmática en individuos con función renal intacta es de aproximadamente 1 hora, en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 20 y 70 ml/min. es de aproximadamente 2,6 horas y en caso de anuria oscila entre 3 y 4 horas. Tras una dosis oral única de 500/125 mg de amoxicilina /ácido clavulánico la media de las concentraciones plasmáticas mínimas (a las 8 horas) alcanzó los 0,08 mg/ml. La sustancia es hemodializable.

Hasta el momento no se han observado interacciones relevantes desde un punto de vista farmacológico entre amoxicilina y ácido clavulánico.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

a) Toxicidad aguda

Las investigaciones sobre toxicidad aguda (DL₅₀) de amoxicilina y ácido clavulánico en animales adultos y en neonatos han confirmado su muy bajo potencial tóxico. La DL₅₀ del ácido clavulánico (sal potásica) viene determinada por el contenido en potasio. La administración de ácido clavulánico (sal potásica) junto con amoxicilina no da lugar a toxicidad inesperada o sinérgica.

b) Toxicidad crónica / toxicidad subcrónica

Se han realizado estudios exhaustivos de toxicidad crónica en base a estándares internacionales. Únicamente tras dosis elevadas (correspondientes a 20- 50 veces la dosis máxima en humanos) se observaron cambios hematológicos y bioquímicos en la sangre que remitieron por completo al discontinuar la terapia.

c) Potencial mutagénico y tumorigénico

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

d) Toxicidad reproductiva

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido cítrico
Citrato de trisodio
Aspartamo, talco
Goma guar
Dióxido de silicio
Aroma de limón
Aroma de melocotón-albaricoque
Aroma de naranja.

6.2. Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3. Periodo de validez

3 años

La suspensión reconstituida es estable durante 7 días si se almacena entre 2°C y 8°C

6.4. Precauciones especiales de conservación

Polvo para suspensión oral: no conservar a temperatura superior a 25° C.

Suspensión reconstituida: conservar entre 2°C y 8°C (en nevera). Utilizar en los 7 días siguientes a su preparación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El material de acondicionamiento primario consiste en:

- Frasco de vidrio topacio de 60 ml; 100 ml y 120 ml, respectivamente, con ranura anular.
- Tapón de rosca con membrana de sellado
- Cuchara dosificadora (5 ml) de polipropileno

Envase original: 2 frascos con 5,4 g de polvo (para preparar 2 x 60 ml de suspensión)

Envase original: 1 frasco con 9 g de polvo (para preparar 100 ml de suspensión)

Envase original: 1 frasco con 5,4 g de polvo (para preparar 60 ml de suspensión)

Envase original: 1 frasco con 10,8 g de polvo (para preparar 120 ml de suspensión)

No se comercializan todos los formatos.

6.6. Instrucciones de uso/manipulación

Preparación de las suspensiones:

Abrir el frasco, retirar la membrana, y tirarla antes de reconstituir el preparado.

Llenar el frasco con agua hasta debajo de la ranura anular y agitar inmediatamente.

Añadir agua hasta la ranura anular y agitar de nuevo enérgicamente.

Agitar bien el frasco antes de cada extracción.

60 ml de suspensión lista para usar se obtienen añadiendo 57 ml de agua a 5,40 g de polvo.

100 ml de suspensión lista para usar se obtienen añadiendo 95 ml de agua a 9,00 g de polvo.

120 ml de suspensión lista para usar se obtienen añadiendo 114 ml de agua a 10,8 g de polvo.

Se obtienen 60 ml de suspensión lista para usar tras añadir 57 ml de agua a 5,40 gramos de polvo.

Se obtienen 100 ml de suspensión lista para usar tras añadir 95 ml de agua a 9,00 gramos de polvo.

Se obtienen 120 ml de suspensión lista para usar tras añadir 114 ml de agua a 10,80 gramos de polvo.

Después de su reconstitución, la suspensión lista para usar es blanquecina.

- 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
MERCK Genéricos, S.L.
Polígono MERCK
08100- Mollet del Vallés (Barcelona)

- 8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
63.212

- 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**
Fecha de la primera autorización: 11/07/2000
Fecha de la renovación de la autorización: 27/11/05

- 10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**
Septiembre 2007