



**Versión May 2023 - MHRA**



## 1.- Nombre del Medicamento

AUGMENTIN BID 400mg-57 mg /5 mL POLVO PARA SUSPENSION ORAL

## 2.- Composición Cualitativa y cuantitativa

Al reconstituir, cada 5 mL contienen 400 mg de amoxicilina (como amoxicilina trihidratada) y 57 mg de ácido clavulánico (como clavulanato de potasio).

### Excipientes con Efecto Conocido

Contiene 2.5 mg de aspartamo (E951) por mL.

Contiene maltodextrina (glucosa).

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

## 3.- Forma Farmacéutica

Polvo para suspensión oral.

Polvo seco de blanco a blancuzco para reconstituirse en agua y formar una suspensión blancuzca con sabor a frutas mixtas.

## 4.- Datos Clínicos

### 4.1.- Indicaciones Terapéuticas

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

- Sinusitis bacteriana aguda (diagnosticada adecuadamente)
- Otitis media aguda
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica (diagnosticada adecuadamente)
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Cistitis
- Pielonefritis
- Infecciones de piel y tejidos blandos, en particular celulitis, mordedura de animales, abscesos dentales graves con celulitis diseminada
- Infecciones óseas y articulares, en particular osteomielitis.

AUGMENTIN debe utilizarse de conformidad con las directrices locales oficiales sobre prescripción de antibióticos y datos locales sobre sensibilidad.

### 4.2.- Posología y método de Administración

#### Posología

Las dosis se expresan en todo momento en términos de contenido de amoxicilina/ácido clavulánico, excepto cuando se expresan en términos de un componente individual.

La dosis de Augmentin que se seleccione para tratar una infección individual debe tomar en cuenta:

- Los patógenos previstos y su posible susceptibilidad a los agentes antibacterianos (véase sección 4.4)
- La gravedad y el sitio de infección
- La edad, peso y función renal del paciente como se muestra a continuación.

El uso de presentaciones alternativas de Augmentin (por ejemplo, las que proporcionan una mayor dosis de amoxicilina y/o diferentes proporciones de amoxicilina y ácido clavulánico) deben de considerarse necesarias (véanse las secciones 4.4 y 5.1).

Para niños < 40 kg, esta formulación de Augmentin proporciona una dosis máxima diaria de 1000-2800 mg de amoxicilina/143-400 mg de ácido clavulánico, cuando se administra como se recomienda a continuación. Si se considera que es necesaria una mayor dosis diaria de amoxicilina, se recomienda elegir otra formulación de Augmentin a fin de evitar la administración de dosis diarias innecesariamente elevadas de ácido clavulánico (véase secciones 4.4 y 5.1).

La duración del tratamiento debe determinarse en función de la respuesta del paciente. Algunas infecciones (por ejemplo, la osteomielitis) requieren períodos de tratamiento más largos. El tratamiento no debe prolongarse más de 14 días sin revisión (véase la sección 4.4 relativa a terapia prolongada).

Adultos y niños ≥ 40 kg deben tratarse con las formulaciones de Augmentin para adultos.

#### Niños < 40 kg

- Dosis más baja: 25 mg/3.6 mg/kg/día a 45 mg/6.4 mg/kg/día administrados en dos dosis divididas;
  - Dosis más alta: 45 mg/6.4 mg/kg/día hasta 70 mg/10 mg/kg/día administrados en dos dosis divididas
- puede considerarse para algunas infecciones (como la otitis media, la sinusitis y las infecciones del tracto respiratorio inferior).

Peso corporal (kg)	25 mg/3.6 mg/kg/día. Dosis en ml, administrar cada 12 horas	45 mg/6.4 mg/kg/día. Dosis en ml, administrar cada 12 horas	70 mg/10 mg/kg/día. Dosis en ml, administrar cada 12 horas	Peso corporal (kg)	25 mg/3.6 mg/kg/día. Dosis en ml, administrar cada 12 horas	45 mg/6.4 mg/kg/día. Dosis en ml, administrar cada 12 horas	70 mg/10 mg/kg/día. Dosis en ml, administrar cada 12 horas
4.0	0.6	1.2	NR	22.0	3.4	6.2	9.6
5.0	0.8	1.4	NR	23.0	3.6	6.6	10.2

Peso corporal (kg)	25 mg/3.6 mg/kg/día. Dosis en ml, administrar cada 12 horas	45 mg/6.4 mg/kg/día. Dosis en ml, administrar cada 12 horas	70 mg/10 mg/kg/día. Dosis en ml, administrar cada 12 horas	Peso corporal (kg)	25 mg/3.6 mg/kg/día. Dosis en ml, administrar cada 12 horas	45 mg/6.4 mg/kg/día. Dosis en ml, administrar cada 12 horas	70 mg/10 mg/kg/día. Dosis en ml, administrar cada 12 horas
6.0	1.0	1.8	NR	24.0	3.8	6.8	10.6
7.0	1.2	2.0	NR	25.0	4.0	7.0	11.0
8.0	1.4	2.4	NR	26.0	4.2	7.4	11.4
9.0	1.4	2.6	NR	27.0	4.2	7.6	11.8
10.0	1.6	2.8	NR	28.0	4.4	8.0	12.4
11.0	1.8	3.2	NR	29.0	4.6	8.2	12.8
12.0	2.0	3.4	5.4	30.0	4.8	8.4	13.2
13.0	2.0	3.8	5.8	31.0	4.8	8.8	13.6
14.0	2.2	4.0	6.2	32.0	5.0	9.0	14.0
15.0	2.4	4.2	6.6	33.0	5.2	9.4	14.4
16.0	2.6	4.6		34.0	5.4	9.6	
17.0	2.8	4.8	7.4	35.0	5.6	9.8	15.4
18.0	2.8	5.2	8.0	36.0	5.6	10.2	15.8
19.0	3.0	5.4	8.4	37.0	5.8	10.4	16.2
20.0	3.2	5.6	8.8	38.0	6.0	10.8	16.6
21.0	3.4	6.0	9.2	39.0	6.2	11.0	17.2

NR - No se recomienda. No se dispone de datos clínicos para las formulaciones de Augmentin 7:1 con respecto a dosis superiores a 45 mg/6.4 mg por kg y día en niños menores de 2 años.

No hay datos clínicos para las formulaciones de Augmentin 7:1 para pacientes menores de 2 meses de edad. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones de dosificación en esta población.

Se deben considerar formulaciones orales alternativas de Augmentin para ofrecer recomendaciones de dosis prácticas.

Los niños pueden tratarse con tabletas, suspensiones o sobres pediátricos de Augmentin. Los niños de 6 años o menos deben tratarse preferentemente con Augmentin suspensión o sobres pediátricos.

La dosis (ml) que se debe administrar al paciente dos veces al día también se puede calcular utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis (ml) dada dos veces al día} = \frac{\text{Dosis recomendada de amoxicilina } (\text{mg/Kg/día}) \times \text{peso (Kg)}}{\text{Amoxicilina reconstituida } (\text{mg/ml}) \times 2 \text{ (dosis divididas)}}$$

\* Para este cálculo solo se requiere tener en cuenta el componente de amoxicilina.

Por ejemplo, un niño de 14 Kg tratado con 25mg/ 3.6 mg/Kg/día:

$$\text{Dosis (ml) dada dos veces al día} = \frac{\text{Dosis recomendada de amoxicilina } (\text{mg/Kg/día}) \times \text{peso (Kg)}}{\text{Amoxicilina reconstituida } (\text{mg/ml}) \times 2 \text{ (dosis divididas)}}$$

$$\text{Dosis (ml) dada dos veces al día} = \frac{350 \text{ (mg)}}{160 \text{ (mg/ml)}}$$

$$\text{Dosis (ml) dada dos veces al día} = 2.2 \text{ ml}$$

#### Anciano

No se considera necesario ajustar la dosis. Los pacientes de edad avanzada deben ser tratados con formulaciones para adultos de Augmentin.

#### Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) mayor a 30 ml/min.

En pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, no se recomienda el uso de las presentaciones de Augmentin con una relación amoxicilina/ácido clavulánico de 7:1, ya que no se dispone de recomendaciones para ajustar la dosis.

#### Insuficiencia Hepática

Dosificar con precaución y vigilar la función hepática a intervalos regulares (véase la sección 4.3 y 4.4).

#### Método de Administración

Augmentin es para uso oral.

Administrar al inicio de una comida para minimizar la posible intolerancia gastrointestinal y optimizar la absorción de amoxicilina/ácido clavulánico.

La terapia puede iniciarse parenteralmente y continuar con una preparación oral.

Agitar para desprender el polvo, añadir agua según las instrucciones, invertir y agitar.

Agitar el frasco antes de cada dosis (ver sección 6.6).

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

#### 4.3.- Contraindicaciones

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

Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad grave e inmediata (por ejemplo, anafilaxia) a otro agente betalactámico (por ejemplo, a cefalosporina, carbapenem o monobactam).

Antecedentes de ictericia/deterioro hepático causada por amoxicilina/ácido clavulánico (véase sección 4.8).

#### 4.4.- Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

Antes de iniciar una terapia con amoxicilina/ácido clavulánico, se debe investigar cuidadosamente las reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas u otros agentes betalactámicos (véanse las secciones 4.3 y 4.8).

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (incluidas la anafilaxia y reacciones adversas cutáneas severas) en pacientes tratados con penicilina. Es más probable que estas reacciones adversas se presenten en sujetos con un historial de hipersensibilidad a la penicilina y pacientes atópicos. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio. Los síntomas de presentación de estas reacciones pueden incluir dolor torácico asociado a una reacción alérgica a amoxicilina/ácido clavulánico (ver sección 4.8). Si se produce una reacción alérgica, se debe suspender la terapia de amoxicilina/ácido clavulánico y utilizar una terapia alternativa.

En caso de que se demuestre que una infección se debe a microorganismo(s) susceptible(s) a amoxicilina, se debe considerar el cambio de amoxicilina/ácido clavulánico a amoxicilina, de acuerdo con la guía oficial.

Esta presentación de Augmentin no es adecuada para uso cuando existe un alto riesgo de que los presuntos patógenos tienen resistencia a los agentes betalactámicos, no mediada por beta-lactamasas sensibles a inhibición por ácido clavulánico. Esta presentación no debe utilizarse para tratar la *S. pneumoniae* resistente a la penicilina.

Pueden producirse convulsiones en pacientes con una función renal deteriorada o en aquellos que reciben altas dosis (véase la sección 4.8).

Se debe evitar el uso de amoxicilina/ácido clavulánico en caso de sospecha de mononucleosis infecciosa, ya que la aparición de erupción morbilliforme se ha asociado con esta condición después del uso de la amoxicilina.

El uso concomitante de allopurinol durante el tratamiento con amoxicilina puede aumentar la probabilidad de reacciones alérgicas en la piel.

El uso prolongado puede ocasionalmente causar un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles.

La aparición, al inicio del tratamiento, de un eritema febril generalizado asociado a pústula puede ser un síntoma de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEG) (véase la sección 4.8). Esta reacción requiere la interrupción del tratamiento con Augmentin y queda contraindicada la administración posterior de amoxicilina.

Amoxicilina/ácido clavulánico debe utilizarse con precaución en pacientes con evidente deficiencia hepática (véanse las secciones 4.2, 4.3 y 4.8).

Los eventos hepáticos se han reportado predominantemente en hombres y adultos mayores y pueden estar asociados a tratamientos prolongados. Estos eventos han sido reportados muy raramente en niños. En todas las poblaciones, los signos y síntomas suelen aparecer durante o poco después del tratamiento; sin embargo, en algunos casos podrían no ser evidentes hasta varias semanas después de terminado el tratamiento. Generalmente son reversibles. Los eventos hepáticos pueden ser graves y en circunstancias extremadamente raras, se han reportado muertes. Estos han ocurrido casi siempre, en pacientes con una enfermedad subyacente grave o que tomaban medicamentos concomitantes conocidos con potenciales efectos hepáticos (véase la sección 4.8).

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo amoxicilina, se ha notificado colitis asociada al uso de antibióticos cuya gravedad puede oscilar entre leve y mortal (véase sección 4.8). Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de cualquier antibiótico. Si se presenta una colitis asociada a antibióticos, amoxicilina/ácido clavulánico debe interrumpirse inmediatamente, consultar al médico e iniciar tratamiento adecuado. Los medicamentos antiperistálticos están contraindicados en esta situación.

Se aconseja que en tratamientos prolongados se haga una evaluación periódica de las funciones sistémicas, incluyendo la renal, hepática y hematopoyética.

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

En pacientes con insuficiencia renal, se debe ajustar la la dosis, de acuerdo al grado de deterioro (véase la sección 4.2).

En muy raras ocasiones, se ha observado cristaluria 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 adecuada a fin de reducir la posibilidad de aparición de cristaluria a causa de amoxicilina. En pacientes con catéteres en la vejiga se debe realizar un control periódico para comprobar que no se produzca una obstrucción (ver sección 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 Augmentin puede causar una unión no específica de IgG y albúmina por las membranas de los glóbulos rojos que llevan a un falso positivo en la prueba de Coombs.

Se han notificado resultados positivos utilizando el test de *Aspergillus* de Laboratorios Platelat Bio- Rad en pacientes que recibieron amoxicilina/ácido clavulánico en los que posteriormente se vio que no estaban infectados por *Aspergillus*. Se han notificado reacciones cruzadas con polisacáridos no-*Aspergillus* y polifuranosas con esta prueba. Por tanto, los resultados positivos deben ser interpretados con cautela y confirmados mediante otros métodos diagnósticos.

El Augmentin 400 mg-57 mg/5 ml polvo para suspensión oral contiene 2.5 mg de aspartato (E951) por ml, una fuente de fenilalanina. Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con fenilcetonuria. No se dispone de datos clínicos ni no clínicos para evaluar el uso de aspartato en lactantes menores de 12 semanas de edad.

Este medicamento contiene maltodextrina (glucosa). Los pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa no deberían tomar este medicamento.

#### 4.5.- Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

##### Anticoagulantes Orales

Los anticoagulantes orales y los antibióticos de penicilina se han utilizado ampliamente en la práctica clínica sin reportes de interacción. Sin embargo, en la literatura hay casos de aumento de la proporción internacional normalizada en pacientes en tratamiento con warfarina o acenocumarol, a quienes se prescribió amoxicilina. De ser necesaria la administración conjunta, el tiempo de protrombina se deben monitorear cuidadosamente con la administración o retirada de amoxicilina. Además, pueden requerirse ajustes en la dosis de los anticoagulantes (véanse las secciones 4.4 y 4.8).

##### Metotrexato

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

##### Probenecid

No se recomienda el uso concomitante de probenecida. Probenecida disminuye secreción tubular renal de amoxicilina. El uso concomitante de probenecida puede dar lugar a aumento y prolongación de los niveles en sangre de amoxicilina pero no de ácido clavulánico.

##### Mofetil Micofenolato

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 el 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 Augmentin puede conllevar un mayor riesgo de aparición de enterocolitis necrosante en neonatos. Debe evitarse el uso durante el embarazo, salvo que el médico lo considere esencial.

##### Lactancia

Ambas sustancias se excretan en la leche materna (no se conocen los efectos de ácido clavulánico en lactantes). Por tanto, podrían producirse diarrea e infección fúngica de las mucosas en el lactante y la lactancia debe interrumpirse. Se debe tener en cuenta la posibilidad de sensibilización. Amoxicilina/ácido clavulánico sólo debe usarse durante el período de lactancia, tras la evaluación riesgo/beneficio del médico.

#### 4.7.- Efectos en la Capacidad de Conducir y Utilizar Máquinas

No se han realizado estudios sobre efectos en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, pueden producirse efectos indeseables (por ejemplo, reacciones alérgicas, mareos, convulsiones), que pueden influir en la capacidad de conducir y utilizar máquinas (véase la sección 4.8).

#### 4.8.- Efectos No Deseados

Las reacciones adversas reportadas (ADRs) más comunes son diarrea, náuseas y vómitos.

A continuación las ADRs derivadas de estudios clínicos y vigilancia posterior a la comercialización de Augmentin, de acuerdo a la Clasificación por Órganos y Sistemas MedDRA.

Se han utilizado los siguientes términos para clasificar la ocurrencia de efectos no deseados.

Muy frecuente	(≥1/10)
Frecuente	(≥1/100 a <1/10)
Poco frecuente	(≥1/1.000 a <1/100)
Rara	(≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy rara	(<1/10.000)

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

Infecciones e infestaciones	
Cándidasis mucocutánea	Frecuente
Sobrecrecimiento de organismos no susceptibles	No conocida
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	
Leucopenia reversible (incluyendo neutropenia)	Rara
Trombocitopenia	Rara
Agranulocitosis reversible	No conocida
Anemia hemolítica	No conocida
Prolongación del tiempo de hemorragia y tiempo de protrombina <sup>1</sup>	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico <sup>2</sup>	
Edema angioneurótico	No conocida
Anafilaxia	No conocida
Síndrome similar a la enfermedad del suero	No conocida
Vasculitis por hipersensibilidad	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	Poco frecuente
Cefalea	Poco frecuente
Meningitis aséptica	No conocida
Hiperactividad reversible	No conocida
Convulsiones <sup>1</sup>	No conocida
Trastornos cardíacos	
Síndrome de Kounis <sup>1</sup>	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	Frecuente
Náuseas <sup>3</sup>	Frecuente
Vómitos	Frecuente
Indigestión	Poco frecuente
Colitis asociada a antibióticos <sup>3</sup>	No conocida
Lengua pilosa negra	No conocida

Infecciones e infestaciones	
Decoloración de dientes <sup>9</sup>	No conocida
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Aumento de niveles de AST y/o ALT <sup>4</sup>	Poco frecuente
Hepatitis <sup>5</sup>	No conocida
Ictericia colestásica <sup>5</sup>	No conocida
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo<sup>6</sup></b>	
Eruzión cutánea	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente
Urticaria	Poco frecuente
Eritema multiforme	Rara
Necrólisis epidérmica tóxica	No conocida
Dermatitis exfoliativa vesicular	No conocida
Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEAG) <sup>1</sup> (PEGA) <sup>9</sup>	No conocida
Síndrome de Stevens-Johnson	No conocida
Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sintémicos (DRESS) y síntomas sistémicos (DRESS)	No conocida
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Nefritis intersticial	No conocida
Cristaluria <sup>7</sup>	No conocida

1 Ver sección 4.4

2 Las náuseas se asocian más frecuentemente con altas dosis por vía oral. Si aparecen reacciones gastrointestinales, pueden reducirse tomando amoxicilina/ácido clavulánico al comienzo de las comidas.

3 Incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica (ver sección 4.4)

4 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.

5 Estos efectos se han reportado con otras penicilinas y cefalosporinas. (ver sección 4.4)

6 Si apareciera una reacción de dermatitis por hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

7 Ver sección 4.9

8 Ver secciones 4.3 y 4.4.

9 Decoloración superficial de dientes se reportó muy rara vez en niños. Una buena higiene oral puede ayudar a prevenir la decoloración de dientes, ya que normalmente se puede eliminar con el cepillado.

Organismo	Puntos de corte / Sensibilidad (µg/ml)	
	Susceptible	Resistente
Haemophilus influenzae	≤ 0,001 <sup>1</sup>	> 1 <sup>1</sup>
Moraxella catarrhalis	≤ 1 <sup>1</sup>	> 1 <sup>1</sup>
Estafilococos spp.	Nota <sup>2a,3a,3b,4</sup>	Nota <sup>2a,3a,3b,4</sup>
Enterococos spp <sup>7</sup>	≤ 4 <sup>1,5</sup>	> 8 <sup>1,5</sup>
Estreptococos A, B, C, G5 (Otra indicación diferente a meningitis)	Nota <sup>2b</sup>	Nota <sup>2b</sup>
Estreptococos pneumoniae <sup>8</sup>	≤ 0,5 <sup>1,6</sup>	> 1 <sup>1,6</sup>
Enterobacteriales en UTIs no complicadas	≤ 32 <sup>1</sup>	> 32 <sup>1</sup>
Aerobios Gram-negativos	≤ 4 <sup>1</sup>	> 8 <sup>1</sup>
Aerobios Gram positivos (excepto Clostridium difficile)	≤ 4 <sup>1</sup>	> 8 <sup>1</sup>
Puntos de corte de especies no relacionadas <sup>1</sup>	≤ 2 <sup>1</sup>	> 8 <sup>1</sup>
Estreptococos del grupo Viridans <sup>8</sup>	Nota <sup>2a,9</sup>	Nota <sup>2a,9</sup>
Pasteurella multocida	≤ 1 <sup>1</sup>	> 1 <sup>1</sup>
Burkholderia pseudomallei	≤ 0,001 <sup>1</sup>	> 8 <sup>1</sup>

1 A efectos de las pruebas de sensibilidad, la concentración de ácido clavulánico se fija en 2 mg/l.

2a Los valores de los puntos de interrupción de la tabla se basan en los puntos de interrupción de la bencipenicilina. La susceptibilidad se infiere de la susceptibilidad a la bencipenicilina.

2b La susceptibilidad de los estreptococos de los grupos A, B, C y G a las penicilinas se infiere de la susceptibilidad a las bencipenicilinas (indicaciones distintas de la meningitis), con la excepción de la fenoximetylpenicilina y las isoxazolilpenicilinas para los estreptococos del grupo B.

3a La mayoría de los estafilococos son productores de penicilinasa y algunos son resistentes a la meticilina. Cualquier de los dos mecanismos los hace resistentes a la bencipenicilina, la fenoximetylpenicilina, la ampicilina, la amoxicilina, la piperacilina y la ticarcilina. Los estafilococos que son susceptibles a la bencipenicilina y a la cefoxitina pueden ser reportados como susceptibles a todas las penicilinas. Los estafilococos resistentes a la bencipenicilina, pero susceptibles a la cefoxitina son susceptibles a las combinaciones de inhibidores de betalactamasas, las isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y flucloxacilina) y la nafcilina. En el caso de los agentes administrados por vía oral, se debe tener cuidado de lograr una exposición suficiente en el lugar de la infección. Los estafilococos resistentes a la cefoxitina son resistentes a todas las penicilinas.

3b La mayoría de los estafilococos coagulasa negativos son productores de penicilinasa y algunos son resistentes a la meticilina. Cualquier de los dos mecanismos los hace resistentes a la bencipenicilina, la fenoximetylpenicilina, la ampicilina, la amoxicilina, la piperacilina y la ticarcilina. Ningún método disponible actualmente puede detectar de forma fiable la producción de penicilinasa en estafilococos coagulasa negativos, pero la resistencia a la meticilina puede detectarse con cefoxitina como se describe.

4 S. saprophyticus sensible a la ampicilina es mecA negativo y sensible a la ampicilina, amoxicilina y piperacilina (sin o con un inhibidor de la betalactamasa).

5 La susceptibilidad a la ampicilina, amoxicilina y piperacilina (con y sin inhibidor de la betalactamasa) se puede inferir de la ampicilina. La resistencia a la ampicilina es poco común en E. faecalis (confirmar con MIC) pero común en E. faecium.

6 Se utilizará la prueba de detección de disco de oxacilina de 1 µg o una prueba de CMI de bencipenicilina para excluir los mecanismos de resistencia a los betalactámicos. Cuando el cribado es negativo (zona de inhibición de la oxacilina

≥20 mm, o BENCIPENICILINA CMI ≤0,06 mg/L), todos los agentes betalactámicos para los que se dispone de puntos de corte clínicos pueden notificarse como susceptibles sin necesidad de realizar más pruebas.

7 Los puntos de ruptura de la aminopenicilina en los enterococos se basan en la administración intravenosa. La administración oral es relevante solo para las infecciones del tracto urinario.

8 La adición de un inhibidor de la betalactamasa no añade ningún beneficio clínico.

9 La bencipenicilina (CMI o difusión de disco) se puede utilizar para detectar la resistencia a los betalactámicos en los estreptococos del grupo de los viridans. Los aislados clasificados como negativos en el cribado pueden notificarse como susceptibles a los agentes betalactámicos para los que se enumeran los puntos de corte clínicos. Los aislados clasificados como positivos en el cribado deben someterse a pruebas de susceptibilidad a agentes individuales. En el caso de los aislados negativos para el cribado de bencipenicilina (CMI ≤0,25 mg/L), la susceptibilidad puede inferirse a partir de la bencipenicilina o la ampicilina. En el caso de los aislados positivos para el cribado de bencipenicilina (CMI >0,25 mg/L), la susceptibilidad se infiere a partir de la ampicilina.

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo en el caso de determinadas especies, por lo que es conveniente disponer de información local sobre resistencia, en particular cuando se trata de infecciones graves. Según sea necesario, se debe buscar el asesoramiento de expertos cuando la prevalencia de la resistencia es tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones es cuestionable.

#### Especies frecuentemente susceptibles

##### Microorganismos aeróbicos Gram-positivos

Enterococcus faecalis  
Gardnerella vaginalis  
Staphylococcus aureus (susceptible a la meticilina) E  
Estafilococos coagulasa negativos (susceptibles a la meticilina)  
Streptococcus agalactiae  
Streptococcus pneumoniae<sup>1</sup>  
Streptococcus pyogenes y otros estreptococos beta-hemolíticos  
Grupo de Streptococcus viridans

##### Microorganismos aeróbicos Gram-negativos

Capnocytophaga spp.  
Eikenella corrodens  
Haemophilus influenzae<sup>2</sup>  
Moraxella catarrhalis  
Pasteurella multocida

##### Microorganismos anaeróbicos

Bacteroides fragilis  
Fusobacterium nucleatum  
Prevotella spp.

#### Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema

##### Microorganismos aeróbicos Gram-positivos

Enterococcus faecium S

##### Microorganismos aeróbicos Gram-negativos

Escherichia coli  
Klebsiella oxytoca  
Klebsiella pneumoniae  
Proteus mirabilis  
Proteus vulgaris

## 5.- Propiedades Farmacológicas

### 5.1.- Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: combinaciones de penicilinas, incluyendo inhibidores de beta-lactamasa código ATC: J01CR02.

### Mecanismo de Acción

La amoxicilina es una penicilina semisintética (antibiótico beta-lactámico) que inhibe una o más enzimas (a menudo conocidas como proteínas de unión a 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.

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

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

### Relación Farmacocinética/Farmacodinámica

Se considera que el tiempo por encima de la concentración mínima inhibitoria (T>MIC) es el principal determinante de la eficacia de la amoxicilina

### Mecanismos de Resistencia

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

- La inactivación por las beta-lactamasas bacterianas que no son inhibidas por ácido clavulánico, incluyendo las clases B, C y D.
- Alteración de PBP, que reducen la afinidad del agente antibacteriano por la diana.

La impermeabilidad de las bacterias o los mecanismos de bombeo de eflujo pueden causar o contribuir con la resistencia bacteriana, particularmente en las bacterias Gram-negativas.

### Puntos de corte

Los puntos de corte de amoxicilina/ácido clavulánico son los del Comité Europeo en la Prueba de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST)

Organismos intrínsecamente resistentes					
Microorganismos aeróbicos Gram-negativos					
Acinetobacter sp.					
Citrobacter freundii					
Enterobacter sp.					
Legionella pneumophila					
Morganella Morganii					
Providencia spp.					
Pseudomonas sp.					
Serratia sp.					
Maltofilia de Stenotrophomonas					
Otros microorganismos					
Chlamydophila pneumoniae					
Chlamydophila psittaci					
Coxiella burnetti					
Mycoplasma pneumoniae					
\$ Susceptibilidad natural intermedia en ausencia de un mecanismo adquirido de resistencia.					
£ Todos los estafilococos resistentes a la meticilina son resistentes a la amoxicilina/ácido clavulánico.					
1 Los <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistentes a la penicilina no deben ser tratados con esta presentación de amoxicilina/ácido clavulánico (véanse las secciones 4.2 y 4.4).					
2 Se han reportado cepas de menor susceptibilidad en algunos países de la UE con una frecuencia superior al 10%.					

## 5.2.- Propiedades Farmacocinéticas

### Absorción

La amoxicilina y el ácido clavulánico se disocian completamente en solución acuosa a pH fisiológico. Ambos componentes se absorben bien y rápidamente tras la administración por vía oral. La absorción de amoxicilina/ácido clavulánico se optimiza cuando se toma al comienzo de una comida. Tras la administración oral, la amoxicilina y el ácido clavulánico alcanzan una biodisponibilidad aproximada del 70%. Los perfiles plasmáticos de ambos componentes son similares y el tiempo para alcanzar la concentración máxima (Tmax) en cada caso es de aproximadamente 1 hora.

A continuación se presentan los resultados farmacocinéticos de un estudio en el que se administró amoxicilina/ácido clavulánico (875 mg/125 mg comprimidos dos veces al día) a grupos de voluntarios sanos en ayunas.

Parámetros farmacocinéticos medios (± SD)					
Sustancia(s) activa(s) administradas	Dosis	Cmax	Tmax *	AUC(0-24h)	T 1/2
	(mg)	(g/ml)	(h)	(g.h/ml)	(h)
<b>Amoxicilina</b>					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11.64 ± 2.78	1.50 (1.0-2.5)	53.52± 12.31	1.19± 0.21
<b>Ácido clavulánico</b>					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2.18± 0.99	1.25(1.0-2.0)	10.16± 3.04	0.96± 0.12
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

Alrededor de un 25% del ácido clavulánico plasmático total y un 18% de la amoxicilina plasmática total se unen a proteínas. El volumen de distribución aparente es aproximadamente de 0.3-0.4 l/kg para amoxicilina y aproximadamente 0.2 l/kg para el 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. La amoxicilina no se distribuye adecuadamente al líquido cefalorraquídeo.

Estudios en animales no muestran evidencia de retención tisular significativa para ninguno de los componentes del material derivado del fármaco. La amoxicilina, como la mayoría de penicilinas, se detecta en la leche materna. Trazas de ácido clavulánico también se detectan en la leche materna (ver sección 4.6).

Se ha demostrado que tanto la amoxicilina como el ácido clavulánico atraviesan la barrera placentaria (ver sección 4.6).

### Biotransformación

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

### Eliminación

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

Amoxicilina/ácido clavulánico tiene una semi-vida 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 la amoxicilina y un 40 a un 65% del ácido clavulánico se excretan inalterados por la orina durante las primeras seis horas tras la administración de Augmentin 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 el ácido clavulánico tras un período de 24 horas. En el caso del ácido clavulánico, la mayor parte del fármaco se excreta en las dos primeras horas tras la administración.

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

### Edad

La semi-vida de eliminación de amoxicilina es similar en niños de 3 meses a 2 años, y en los niños de mayor edad y adultos. Para niños muy pequeños (incluyendo neonatos prematuros) en la primera semana de vida el intervalo de administración no debe exceder la administración de dos dosis al día debido a la inmadurez de la vía de eliminación renal. Dado que es más probable que el paciente adulto mayor tenga alteraciones de la función renal, se debe tener precaución al seleccionar la dosis, resulta de utilidad monitorear la función renal.

### Género

Tras la administración oral de amoxicilina/ácido clavulánico a sujetos masculinos y femeninos sanos, el género no tiene un impacto significativo en la farmacocinética de amoxicilina o ácido clavulánico.

### Insuficiencia Renal

El aclaramiento sérico total de amoxicilina/ácido clavulánico disminuye proporcionalmente con la disminución de la función renal. La reducción en el aclaramiento del fármaco es más pronunciada para amoxicilina que para el ácido clavulánico, ya que una mayor proporción de amoxicilina se excreta por vía renal. Por lo tanto, las dosis en casos de insuficiencia renal deben evitar que se produzca la acumulación de amoxicilina, manteniendo al mismo tiempo niveles adecuados de ácido clavulánico (véase sección 4.2).

### Insuficiencia Hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática deben dosificarse con precaución y la función hepática monitoreada a intervalos regulares.

## 5.3.- Datos Preclínicos de Seguridad

Los datos no clínicos no revelan riesgos especiales para humanos con base en estudios de seguridad farmacología, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

Estudios de toxicidad con dosis repetidas realizados en perros con amoxicilina/ácido clavulánico demuestran irritación gástrica, 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

**AUGMENTIN polvo seco para suspensión** contiene: dióxido de silicio (anhidro), hidroxipropilmcelulosa, silice coloidal, goma xantana, aspartame, ácido succínico, y saborizantes secos (jarabe dorado, frambuesa, naranja "1", naranja "2").

### 6.2.- Incompatibilidades

No aplica.

### 6.3.- Vida Útil

Polvo seco: 2 años

Suspensión reconstituida: 7 días

Una vez reconstituida, la suspensión se debe almacenar en un refrigerador (2°C a 8°C) y utilizarse en un lapso de 7 días. No se debe congelar.

### 6.4.- Precauciones Especiales para el Almacenamiento

Mantener en empaque original para protegerlo de la humedad. No almacenar a más de 30°C. Para ver condiciones de almacenamiento después de la reconstitución del medicamento, refiérase a la sección 6.3.

No tome el medicamento después de la fecha de caducidad que se muestra en el empaque.

### 6.5.- Naturaleza y Contenido del Contenedor

Frascos de vidrio transparente que contienen polvo para reconstitución. Los frascos tienen una tapa de tapa de plástico de seguridad a prueba de niños, con un sello de aluminio desprendible. Las líneas de llenado se indican en la etiqueta del frasco. Los frascos pueden incluir un dispositivo dosificador de plástico.

### 6.6.- Precauciones Especiales para la Eliminación y Otros Manejos

Comprobar que el sello de aluminio del frasco esté intacto antes de usar. En el momento de la preparación, agitar el frasco para desprender el polvo y retirar el sello de aluminio. Añadir el volumen de agua (como se indica abajo). Vuelva a colocar la tapa del frasco, invierta y agite bien.

Tamaño del envase (ml)	Volumen de agua a añadir en la reconstitución (ml)
70	62

Alternativamente, llenar el frasco con agua hasta justo debajo de la línea del frasco o etiqueta. Vuelver a colocar la tapa del frasco, invertir y agitar bien, luego llenar con agua exactamente hasta la línea. Vuelver a colocar la tapa del frasco, invertir y volver a agitar bien.

Agitar bien el frasco antes de cada dosis.

Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requisitos locales.

## 7.- Presentaciones

### 8.- Fecha de Revisión del Texto

**22 de mayo del 2023**

**Basado : Resumen características del producto:  
Augmentin 400-57 United Kingdom (MHRA)  
licencia PL 10592/0303 22/05/2023**

<https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/ded11af12615dee3910e6aab16d266edc75003eb>

**Augmentin: Es una marca registrada del grupo de compañías GlaxoSmithKline**

**Manufacturado por: Glaxo Wellcome Production, Mayenne, Francia.**

**Titular: Laboratorie GlaxoSmithKline Francia**

**Exclusiva Costa Rica**