
The logo for AUGMENTIN features the word "AUGMENTIN" in a bold, italicized, sans-serif font. A thick, black, curved line arches over the letters, starting from the left side of the 'A' and ending to the right of the 'N'.

AUGMENTIN

Versión Ene2020 - MHRA - PA Exc



Amoxicilina sódica - Clavulanato de potasio

1.- Nombre del Medicamento

- **AUGMENTIN** I.V. (1 G + 0.2 G/VIAL) POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE I.V. O INFUSIÓN I.V.
- **AUGMENTIN** I.V. 500MG-100 MG POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

2.- Composición Cualitativa y Cuantitativa

500 mg/100 mg Polvo para Solución para Inyección/Infusión.

Cada vial contiene amoxicilina sódica equivalente a 500 mg de amoxicilina y clavulanato de potasio equivalente a 100 mg de ácido clavulánico.

El contenido de sodio de cada vial es de 31.4 mg (1.4 mmol).

El contenido de potasio de cada vial es de 19.6 mg (0.5 mmol), que a menos de 39 mg (1 mmol) se considera esencialmente 'libre de potasio'.

1000 mg/200 mg Polvo para Solución Inyectable /Infusión

Cada vial o frasco contiene amoxicilina sódica equivalente a 1000 mg de amoxicilina y clavulanato de potasio equivalente a 200 mg de ácido clavulánico.

El contenido de sodio de cada vial o frasco es de 62.9 mg (2.7 mmol).

El contenido de potasio de cada vial o frasco es de 39.3 mg (1.0 mmol).

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

3.- Forma Farmacéutica

500 mg/100 mg Polvo para Solución Inyectable /Infusión

Polvo para solución inyectable /infusión.

Viales que contienen un polvo estéril de color blanco a casi blanco.

1000 mg/200 mg Polvo para Solución Inyectable /Infusión

Polvo para solución inyectable /infusión.

Viales o botellas que contengan un polvo estéril de color blanco a casi blanco.

4.- Particularidades Clínicas

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):

- Infecciones graves del oído, nariz y garganta (como mastoiditis, infecciones peri tonsilares, epiglotitis y sinusitis cuando se acompaña de signos y síntomas sistémicos graves)
- Exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica (diagnosticada adecuadamente)
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Cistitis
- Pielonefritis
- Infecciones cutáneas y de tejidos blandos en particular celulitis, mordeduras de animales, absceso dental severo con celulitis diseminada
- Infecciones óseas y articulares, en particular osteomielitis
- Infecciones intraabdominales
- Infecciones genitales femeninas .

Profilaxis contra infecciones asociadas con procedimientos quirúrgicos importantes en adultos, tales como los que involucran:

- Tracto gastrointestinal
- Cavidad pélvica
- Cabeza y cuello
- Cirugía del tracto biliar.

Se debe tener en cuenta la orientación oficial sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2.- Posología y Método de Administración

Posología

Las dosis se expresan en todo caso en términos de contenido de amoxicilina/ ácido clavulánico excepto cuando las dosis se indican en términos de un componente individual.

La dosis de **AUGMENTIN** que se selecciona para tratar una infección individual debe tener en cuenta:

Los patógenos esperados y su sensibilidad probable a los agentes antibacterianos (ver sección 4.4)

La gravedad y el sitio de la infección

La edad, el peso y la función renal del paciente como se muestra a continuación.

El uso de presentaciones alternativas de **AUGMENTIN** (por ejemplo, aquellos que proporcionen dosis más altas de amoxicilina o diferentes proporciones de amoxicilina al ácido clavulánico) deben considerarse necesarios (ver secciones 4.4 y 5.1).

Este **AUGMENTIN** polvo para solución inyectable /perfusión proporciona una dosis diaria total de 3000 mg de amoxicilina y 600 mg de ácido clavulánico cuando se administra como se recomienda a continuación. Si se considera necesaria una dosis diaria más alta de amoxicilina, se recomienda que se seleccione una formulación intravenosa

alternativa de **AUGMENTIN** para evitar la administración de dosis diarias innecesariamente altas de ácido clavulánico.

La duración del tratamiento debe determinarse con la respuesta del paciente. Algunas infecciones (por ejemplo, osteomielitis) requieren períodos más largos de tratamiento. El tratamiento no debe extenderse más allá de los 14 días sin revisión (ver sección 4.4 con respecto al tratamiento prolongado).

Se deben tener en cuenta las directrices locales sobre la dosificación adecuada de las frecuencias de amoxicilina/ácido clavulánico.

Adultos y Niños de ≥ 40 kg

Para el tratamiento de infecciones como se indica en la sección 4.1: 1000 mg/ 200 mg cada 8 horas.

Para profilaxis quirúrgica	Para procedimientos de menos de 1 hora de duración, la dosis recomendada de AUGMENTIN es de 1000 mg/200 mg a 2000 mg/200 mg administrados a la inducción de la anestesia (se pueden lograr dosis de 2000 mg/200 mg mediante el uso de una formulación intravenosa alternativa de AUGMENTIN). Para procedimientos de más de 1 hora de duración, la dosis recomendada de AUGMENTIN es de 1000 mg/200 mg a 2000 mg/200 mg administrados a la inducción de la anestesia, con hasta 3 dosis de 1000 mg/200 mg en 24 horas. Los signos clínicos claros de infección requieren un curso normal de terapia intravenosa u oral postoperatoria.
----------------------------	---

Niños < 40 kg

Dosis recomendadas:

Niños a partir de 3 meses: : 25 mg/5 mg por kg cada 8 horas

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

Ancianos

No se considera necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia Renal

Los ajustes de dosis se basan en el nivel máximo recomendado de amoxicilina. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) superior a 30 ml/min.

Adultos y Niños de 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	Dosis inicial de 1000 mg/200 mg y luego 500 mg/100 mg administrados dos veces al día
CrCl < 10 ml/min	Dosis inicial de 1000 mg/200 mg y luego 500 mg/100 mg administrados cada 24 horas
Hemodiálisis	Dosis inicial de 1000 mg/200 mg y luego seguida de 500 mg/100 mg cada 24 horas, más una dosis de 500 mg/100 mg al final de la diálisis (a medida que disminuyen las concentraciones séricas de amoxicilina y ácido clavulánico)

Niños < 40 kg

CrCl: 10 a 30 ml/min	25 mg/5 mg por kg administrados cada 12 horas
CrCl < 10 ml/min	25 mg/5 mg por kg administrados cada 24 horas
Hemodiálisis	25 mg/5 mg por kg administrados cada 24 horas, más una dosis de 12.5 mg/2.5 mg por kg al final de la diálisis (a medida que disminuyen las concentraciones séricas de amoxicilina y ácido clavulánico).

Insuficiencia Hepática

Dosis con precaución y monitorizar la función hepática a intervalos regulares (ver secciones 4.3 y 4.4).

Método de Administración

AUGMENTIN se administra por vía intravenosa.

AUGMENTIN puede administrarse mediante inyección intravenosa lenta durante un período de 3 a 4 minutos directamente en una vena o mediante un tubo de goteo o por perfusión durante 30 a 40 minutos. **AUGMENTIN** no es adecuado para la administración intramuscular.

A los niños menores de 3 meses deben administrarse **AUGMENTIN** solo por perfusión. El tratamiento con **AUGMENTIN** puede iniciarse mediante el uso de una preparación intravenosa y completarse con una presentación oral adecuada según se considere apropiado para el paciente individual.

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

4.3.- Contraindicaciones

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

Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad inmediata grave (por ejemplo, anafilaxia) a otro agente beta-lactámico (por ejemplo, una cefalosporina, carbapenem o monobactam).

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

4.4.- Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

Antes de iniciar el tratamiento con amoxicilina/ ácido clavulánico, se debe realizar una consulta cuidadosa con respecto a las reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros agentes beta-lactámicos (ver secciones 4.3 y 4.8).

Se ha notificado reacciones graves y ocasionalmente mortales de hipersensibilidad (incluyendo anafilácticas y reacciones adversas cutáneas graves) en pacientes en tratamiento con penicilina. Estas reacciones son más propensas a ocurrir en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina y en individuos atópicos. Si se produce una reacción alérgica, se debe interrumpir la terapia con amoxicilina/ácido clavulánico y establecer el tratamiento alternativo adecuado.

Dado el caso de que se demuestre que una infección es causada por organismos sensibles a la amoxicilina, se debe tener en cuenta el cambio de amoxicilina/ácido clavulánico a amoxicilina de acuerdo con las pautas oficiales.

Esta presentación de **AUGMENTIN** puede no ser adecuada para uso cuando existe un alto riesgo de que los patógenos presuntivos tengan resistencia a los agentes beta-lactámicos que no está mediada por beta-lactamasas susceptibles a la inhibición por ácido clavulánico. Dado que no hay datos específicos para T>MIC disponibles y los datos para presentaciones orales comparables son límite, esta presentación (sin amoxicilina adicional) puede no ser adecuada para el tratamiento de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina.

Pueden ocurrir convulsiones en pacientes con insuficiencia renal o en aquellos que reciben dosis altas (ver sección 4.8).

Debe evitarse la amoxicilina/ácido clavulánico si se sospecha de mononucleosis infecciosa, ya que se ha asociado la aparición de exantema morbiliforme con esta afección tras el uso de 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 dar lugar a un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles.

La aparición al iniciar el tratamiento de un eritema generalizado febril asociado con pústulas puede ser un síntoma de pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP por sus siglas en inglés) (ver sección 4.8). Esta reacción requiere la interrupción de **AUGMENTIN** y contraindica cualquier administración posterior de amoxicilina.

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

Se ha notificado acontecimientos hepáticos predominantemente en varones y pacientes de edad avanzada y pueden estar asociados con reacciones prolongadas. Estos eventos se han reportado muy raramente en niños. En todas las poblaciones, los signos y síntomas suelen aparecer durante o poco después del tratamiento, pero en algunos casos pueden no ser evidentes hasta varias semanas después de cesar el tratamiento. Estos son generalmente reversibles. Los acontecimientos hepáticos pueden ser graves y en circunstancias extremadamente raras se han notificado muertes. Casi siempre se han producido en pacientes con enfermedad subyacente grave o con la administración de medicamentos concomitantes que se sabe que tienen posibles efectos hepáticos (ver sección 4.8).

Se ha notificado colitis asociada a antibióticos con casi todos los agentes antibacterianos, incluida la amoxicilina, y puede variar en gravedad de leve a potencialmente mortal (ver sección 4.8). Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de cualquier antibiótico. En caso de que se produzca colitis asociada a antibióticos, se debe interrumpir inmediatamente la amoxicilina/ácido clavulánico, consultar a un médico e iniciar una terapia adecuada. Los productos farmacéuticos antiperistálticos están contraindicados en esta situación.

Se recomienda la evaluación periódica de las funciones de los órganos del sistema, incluida la función renal, hepática y hematopoyética durante el tratamiento prolongado.

Rara vez se ha notificado prolongación del tiempo de protrombina en pacientes tratados con amoxicilina/ácido clavulánico. El control apropiado debe llevarse a cabo cuando se prescriban de forma concomitante los anticoagulantes. Pueden ser necesarios ajustes en la dosis de anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación (ver secciones 4.5 y 4.8).

En pacientes con deterioro de la función renal, la dosis debe ajustarse según el grado de deterioro (ver sección 4.2).

En pacientes con disminución de la producción de orina se ha observado cristaluria muy raras veces, predominantemente con terapia parenteral. Durante la administración de altas dosis de amoxicilina es aconsejable mantener una ingesta adecuada de líquidos y producción urinaria con el fin de reducir la posibilidad de cristaluria por amoxicilina. En pacientes con catéteres vesicales, se debe mantener un control regular de la persistencia (ver sección 4.9).

Durante el tratamiento con amoxicilina, se deben utilizar métodos de glucosa oxidasa enzimática siempre que se realicen pruebas para detectar la presencia de glucosa en la orina, ya que pueden producirse resultados falsos positivos con métodos no enzimáticos.

La presencia de ácido clavulánico en **AUGMENTIN** puede causar una unión inespecífica de IgG y albúmina por la membrana de los eritrocitos que conduce a una prueba de Coombs falso positivo.

Se ha notificado resultados positivos de las pruebas utilizando la prueba Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA en pacientes tratados con amoxicilina/ácido clavulánico que posteriormente se encontraron libres de infección por *Aspergillus*. Se ha notificado reacciones cruzadas de polisacáridos y polifuranosidosis no *Aspergillus* con la prueba de laboratorios Bio-Rad Platelia *Aspergillus* EIA. Por lo tanto, los resultados de la prueba positiva en pacientes que reciben amoxicilina/ácido clavulánico deben interpretarse con cautela y confirmarse mediante otros métodos de diagnóstico.

500 mg/100 mg Polvo para Solución para Inyección/Infusión

Este producto medicinal contiene 31.4 mg (1.4 mmol) de sodio por vial, equivalente al 1.6% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto. Debe tomarse en cuenta por los pacientes con una dieta de sodio controlada.

1000 mg/200 mg Polvo para Solución Inyectable /Infusión

Este producto medicinal contiene en 62.9 mg (2.7 mmol) de sodio por vial o frasco, equivalente al 3.2% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto. Debe tomarse en cuenta por los pacientes con una dieta de sodio controlada.

Este producto medicinal contiene 39.3 mg (1.0 mmol) de potasio por vial o frasco. Debe tomarse en cuenta por pacientes con función renal reducida o pacientes con una dieta de potasio controlada.

4.5.- Interacción con Otros Productos Farmacéuticos y Otras

Formas de Interacción

Anticoagulantes Orales

Los anticoagulantes orales y los antibióticos de penicilina han sido ampliamente utilizados en la práctica sin informes de interacción. Sin embargo, en la literatura hay casos de aumento de la relación internacional normalizada en pacientes mantenidos con acenocumarol o warfarina y que se les prescribió un curso de amoxicilina. Si fuera necesaria la coadministración, el tiempo de protrombina o la relación internacional normalizada deben controlarse cuidadosamente con la adición o retirada de amoxicilina. Además, pueden ser necesarios ajustes en la dosis de anticoagulantes orales (ver sección 4.4 y 4.8).

Metotrexato

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

Probenecid

No se recomienda el uso concomitante de probenecid. Probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. El uso concomitante de probenecid puede dar lugar a un aumento y prolongado de los niveles sanguíneos de amoxicilina pero no de ácido clavulánico.

Micofenolato Mofetilo

En pacientes que reciben micofenolato mofetilo, se ha notificado una reducción de la concentración predosis del ácido micofenólico metabolito activo (MPA) de aproximadamente el 50% tras el inicio de la amoxicilina oral más el ácido clavulánico. El cambio en el nivel predosis podría no representar con precisión los cambios en la exposición global a MPA. Por lo tanto, un cambio en la dosis de micofenolato mofetilo no debe ser necesario normalmente en ausencia de evidencia clínica de disfunción del injerto. Sin embargo, se debe realizar un seguimiento clínico minucioso durante la combinación y poco después del tratamiento con antibióticos.

4.6.- Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal el parto o el desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Datos limitados sobre el uso de amoxicilina/ácido clavulánico durante el embarazo en humanos no indican un mayor riesgo de malformaciones congénitas. En un solo estudio en mujeres con pretérmino, ruptura prematura de la membrana fetal se informó que el tratamiento profiláctico con amoxicilina/ácido clavulánico puede estar asociado con un mayor riesgo de enterocolitis necrotizante en neonatos. El uso debe evitarse durante el embarazo, a menos que lo considere esencial por el médico.

Lactancia Materna

Ambas sustancias se excretan en la leche materna (no se sabe nada de los efectos del ácido clavulánico en el lactante). En consecuencia, son posibles la diarrea y la infección por hongos de las membranas mucosas en el lactante, por lo que podría tener que discontinuarse la lactancia. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de sensibilización. Amoxicilina/ácido clavulánico sólo debe utilizarse durante la lactancia después de la evaluación del beneficio/riesgo por el médico a cargo.

4.7.- Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Utilizar Maquinaria

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

4.8.- Efectos Indeseables

Las reacciones medicamentosas adversas notificadas con mayor frecuencia (ADR por sus siglas en inglés) son diarrea, náuseas y vómitos.

Las ADR derivadas de estudios clínicos y vigilancia posterior a la comercialización con **AUGMENTIN**, ordenadas según la Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA se enumeran a continuación.

Se ha utilizado la siguiente terminología para clasificar la aparición de efectos indeseables.

Muy frecuentes	(≥1/10)
Frecuentes	(≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes	(≥1/1000 a <1/100)
Raros	(≥1/10000 a <1/1000)
Muy raros	(<1/10000)

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

Infecciones e infestaciones	
Candidiasis mucocutánea	Común
Crecimiento excesivo de organismos no susceptibles	Desconocido
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Leucopenia reversible (incluyendo neutropenia)	Raro
Trombocitopenia	Raro
Agranulocitosis reversible	Desconocido
Anemia hemolítica	Desconocido
Prolongación del tiempo de sangrado y tiempo de protrombina ¹	Desconocido
Trastornos del sistema inmunitario ¹⁰	
Edema angioneurótico	Desconocido
Anafilaxis	Desconocido
Síndrome de enfermedad sérica	Desconocido
Vasculitis por hipersensibilidad	Desconocido
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	Poco frecuente
Cefalea	Poco frecuente
Convulsiones ²	Desconocido
Meningitis aséptica	Desconocido
Trastornos vasculares	
Tromboflebitis ³	Raro
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	Común
Náuseas	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente
Indigestión	Poco frecuente
Colitis asociada a antibióticos ⁴	Desconocido
Trastornos hepato biliares	
Aumentos en AST o ALT ⁵	Poco frecuente
Hepatitis ⁶	Desconocido
Ictericia colestásica ⁶	Desconocido
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo ⁷	
Erupción cutánea	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente
Urticaria	Poco frecuente
Eritema multiforme	Raro
Síndrome de Stevens-Johnson	Desconocido
Necrólisis epidérmica tóxica	Desconocido
Dermatitis bulbosa exfoliante	Desconocido
Pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP) ⁹	Desconocido
Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	Desconocido
Trastornos renales y urinarios	
Nefritis intersticial	Desconocido
Cristaluria ⁸	Desconocido

- 1 Ver sección 4.4
- 2 Ver sección 4.4
- 3 En el lugar de la inyección
- 4 Incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica (ver sección 4.4)
- 5 Se ha observado un aumento moderado de AST o ALT en pacientes tratados con antibióticos de la clase beta-lactámicos, pero se desconoce la importancia de estos hallazgos.
- 6 Estos eventos se han observado con otras penicilinas y cefalosporinas (ver sección 4.4).
- 7 Si se produce cualquier reacción de hipersensibilidad a la dermatitis, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).
- 8 Ver sección 4.9
- 9 Ver sección 4.4
- 10 Ver secciones 4.3 y 4.4

Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud de Panamá: fvigilancia@minsa.gob.pa

4.9.- Sobredosis

Síntomas y Signos de Sobredosis

Los síntomas gastrointestinales y la alteración del equilibrio de fluidos y electrolitos pueden ser evidentes. Se ha observado cristaluria por amoxicilina que en algunos casos conduce a insuficiencia renal (ver sección 4.4).

Pueden producirse convulsiones en pacientes con insuficiencia renal o en aquellos que reciben dosis altas.

Se ha notificado que la amoxicilina se precipita en catéteres vesicales, predominantemente después de la administración intravenosa de grandes dosis. Se debe mantener una verificación periódica de la evidencia (ver sección 4.4).

Tratamiento de la Intoxicación

Los síntomas gastrointestinales pueden tratarse sintomáticamente, prestando atención al equilibrio agua/electrolitos.

Amoxicilina/ácido clavulánico se pueden eliminar de la circulación por hemodiálisis.

5.- Propiedades Farmacológicas

5.1.- Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de penicilinas, incluidos los inhibidores de las beta-lactamasas; Código ATC: J01CR02.

Mecanismo de Acción

La amoxicilina es una penicilina semisintética (antibiótico beta-lactámico) que inhibe una o más enzimas (a menudo denominadas proteínas de enlace a la penicilina, PBP por sus siglas en inglés) en la vía biosintética del peptidoglicano bacteriano, que es un componente estructural integral de la pared celular bacteriana. La inhibición de la síntesis de peptidoglicano conduce al debilitamiento de la pared celular, que generalmente es seguida por la lisis celular y la muerte.

La amoxicilina es susceptible a la degradación por beta-lactamasas producidas por bacterias resistentes y el espectro de actividad de la amoxicilina por sí solo no incluye los organismos que producen estas enzimas.

El ácido clavulánico es un beta-lactámico estructuralmente relacionado con las penicilinas. Inactiva algunas enzimas beta-lactamasas evitando así la inactivación de la amoxicilina. El ácido clavulánico por sí solo no ejerce un efecto antibacteriano clínicamente útil.

Relación Farmacocinética/Farmacodinámica

El tiempo por encima de la concentración inhibitoria mínima (T>MIC) se considera el principal determinante de la eficacia para la amoxicilina.

Mecanismos de Resistencia

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

- Inactivación por aquellas beta-lactamasas bacterianas que no son inhibidas por el ácido clavulánico, incluyendo las clases B, C y D.
- Alteración de las PBP, que reducen la afinidad del agente antibacteriano para el objetivo.

La impermeabilidad de bacterias o mecanismos de la bomba de eflujo puede causar o contribuir a la resistencia bacteriana, particularmente en bacterias Gram-negativas.

Punto de Inflexión

Los puntos de inflexión MIC para amoxicilina/ácido clavulánico son los del Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST por sus siglas en inglés)

Organismo	Puntos de inflexión de la sensibilidad µ(g/ml)		
	Susceptibles	Intermedio	Resistente
Haemophilus influenzae ¹	≤ 1	-	> 1
Moraxella catarrhalis ¹	≤ 1	-	> 1
Staphylococcus aureus ²	≤ 2	-	> 2
Estafilococos coagulasa negativos ²	≤ 0.25	-	> 0.25
Enterococcus ³	≤ 4	8	> 8
Streptococcus A, B, C, G ⁵	≤ 0.25	-	> 0.25
Streptococcus pneumoniae ³	≤ 0.5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ⁴	-	-	> 8
Anaerobios Gram-negativos ¹	≤ 4	8	> 8
Anaerobios Gram-positivos ¹	≤ 4	8	> 8
Puntos de inflexión no relacionados con especies ¹	≤ 2	4-8	> 8

1 Los valores notificados son para concentraciones de amoxicilina. Para las pruebas de sensibilidad, la concentración de ácido clavulánico se fija en 2 mg/l.

2 Los valores notificados son concentraciones de oxacilina.

3 Los valores de punto de inflexión de la tabla se basan en puntos de inflexión de Ampicilina.

4 El punto de inflexión resistente de R>8 mg/l garantiza que todos los aislados con mecanismos de resistencia sean resistentes.

5 Los valores de inflexión de la tabla se basan en puntos de inflexión de Bencilpenicilina.

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies, y la información local sobre la resistencia es deseable, especialmente cuando se tratan infecciones graves. Es necesario buscar el asesoramiento experto cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones es cuestionable.

Especies comúnmente susceptibles
Microorganismos aerobios Grampositivos
Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (susceptible a meticilina)£
Estafilococos coagulasa-negativos (susceptible a meticilina)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae ¹
Streptococcus pyogenes y otros estreptococos hemolíticos
Grupo Streptococcus viridans
Microorganismos aerobios Gramnegativos
Actinobacillus actinomycetemcomitans
Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae ²
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae§
Pasteurella multocida
Microorganismos anaerobios
Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.
Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Microorganismos aerobios Grampositivos
Enterococcus faecium §
Microorganismos aerobios Gramnegativos
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Organismos inherentemente resistentes
Microorganismos aerobios Gramnegativos
Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia
Otros microorganismos
Chlamydia trachomatis
Chlamydomydia pneumoniae
Chlamydomydia psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae
§ Sensibilidad intermedia natural en ausencia de mecanismo adquirido de resistencia.
£ Todos los estafilococos resistentes a la meticilina son resistentes a la amoxicilina/ácido clavulánico.
§ Todas las cepas con resistencia a la amoxicilina que no está mediada por beta-lactamasas son resistentes a la amoxicilina/ácido clavulánico.
1 Esta presentación de amoxicilina/ácido clavulánico puede no ser adecuada para el tratamiento de Streptococcus pneumoniae resistentes a la penicilina (ver secciones 4.2 y 4.4).
2 Se han notificado cepas con menor sensibilidad en algunos países de la UE con una frecuencia superior al 10 %.

5.2.- Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

A continuación se presentan los resultados farmacocinéticos de los estudios en los que se administró amoxicilina/ácido clavulánico a grupos de voluntarios sanos como 500 mg/100 mg o 1000 mg/200 mg administrados en forma de inyección intravenosa en bolo.

Parámetros farmacocinéticos promedio (SD) ± Inyección intravenosa en bolo					
Dosis administrada	Dosis	Conc sérica máxima promedio (µg/ml)	T 1/2 (h)	ABC (h.mg/l)	Recuperación urinaria (% 0 a 6 h)
Amoxicilina					
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32.2	1.07	25.5	66.5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105.4	0.9	76.3	77.4
Ácido clavulánico					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10.5	1.12	9.2	46.0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28.5	0.9	27.9	63.8
AMX – amoxicilina, CA – ácido clavulánico					

Distribución

Alrededor del 25% del ácido clavulánico plasmático total y el 18% del plasma total de amoxicilina se une a la proteína. El volumen aparente de distribución es de alrededor de 0.3-0.4 l/kg para amoxicilina y alrededor de 0.2 l/kg para el ácido clavulánico.

Después de la administración intravenosa, se ha encontrado amoxicilina y ácido clavulánico en la vesícula biliar, tejido abdominal, piel, grasa, tejidos musculares, líquidos sinoviales y peritoneales, bilis y pus. La amoxicilina no se distribuye adecuadamente en el líquido cefalorraquídeo.

De los estudios con animales no hay evidencia de retención significativa de tejido de material derivado del fármaco para cualquiera de los componentes. La amoxicilina, como la mayoría de las penicilinas, se puede detectar en la leche materna. También se pueden detectar trazas de ácido clavulánico en la leche materna (ver sección 4.6).

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

Biotransformación

La amoxicilina se excreta parcialmente en la orina como ácido peniciloico inactivo en cantidades equivalentes de 10 hasta 25% de la dosis inicial. El ácido clavulánico se metaboliza ampliamente en el humano, y se elimina en la orina y las heces, y como dióxido de carbono en el aire expulsado.

Eliminación

La principal vía de eliminación de la amoxicilina es a través del riñón, mientras que para el ácido clavulánico es por mecanismos renales y no renales.

Amoxicilina/ácido clavulánico tiene una semivida de eliminación promedio de aproximadamente una hora y una eliminación total promedio de aproximadamente 25 h en sujetos sanos. Aproximadamente entre el 60 y el 70% de la amoxicilina y aproximadamente el 40 a 65% del ácido clavulánico se excretan sin cambios en la orina durante las primeras 6 horas después de la administración de una sola inyección intravenosa en bolo de 500/100 mg o 1000/200 mg. Varios estudios han encontrado que la eliminación urinaria es 50-85% para amoxicilina y entre 27-60% para el ácido clavulánico durante un período de 24 horas. En el caso del ácido clavulánico, la mayor cantidad de droga se excreta durante las primeras 2 horas después de la administración.

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

Edad

La semivida de eliminación de amoxicilina es similar para niños de unos 3 meses a 2 años y niños mayores y adultos. Para niños muy pequeños (incluidos los recién nacidos prematuros) en la primera semana de vida el intervalo de administración no debe exceder dos veces la administración diaria debido a la inmadurez de la vía renal de eliminación. Debido a que los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener una disminución en la función renal, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y puede ser útil para vigilar la función renal.

Insuficiencia Renal

La eliminación sérica total de amoxicilina/ácido clavulánico disminuye proporcionalmente con la reducción en la función renal. La reducción en la eliminación del fármaco es más pronunciada para la amoxicilina que para el ácido clavulánico, ya que una mayor proporción de amoxicilina se excreta a través de la vía renal. Por lo tanto, las dosis en insuficiencia renal deben prevenir la acumulación indebida de amoxicilina manteniendo al mismo tiempo niveles adecuados de ácido clavulánico (ver sección 4.2).

Insuficiencia Hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser dosificados con precaución y la función hepática vigilada a intervalos regulares.

5.3.- Datos de Seguridad Preclínicos

Los datos no clínicos no revelan algún peligro especial para los seres humanos con base en los estudios de farmacología de la seguridad, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

Los estudios de toxicidad realizados en perros con dosis repetidas de amoxicilina/ácido clavulánico demuestran irritación gástrica y vómito, y lengua decolorada.

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

6.- Particularidades Farmacéuticos

6.1.- Lista de Excipientes

Ninguno.

6.2.- Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros productos farmacéuticos excepto los mencionados en la sección 6.6.

AUGMENTIN Intravenoso no debe mezclarse con productos sanguíneos, otros fluidos proteicos como hidrolizantes proteicos o con emulsiones de lípidos intravenosos.

Si se prescriben de forma concomitante con un aminoglucósido, los antibióticos no deben mezclarse en la jeringa, envase de líquido intravenoso o dar conjuntamente porque la pérdida de actividad del aminoglucósido puede ocurrir en estas condiciones.

Las soluciones de **AUGMENTIN** no deben mezclarse con infusiones que contengan glucosa, dextrano o bicarbonato.

6.3.- Período de Validez

Polvo en Viales o Botellas

2 años

Viales o Frascos Reconstituídos (para Inyección Intravenosa o Antes de la Dilución para Perfusión))

500 mg/100 mg Polvo para Solución para Inyección/Infusión

La solución reconstituída (1 vial con 10 ml de agua para inyecciones Ph. Eur.) debe utilizarse o diluirse inmediatamente, en un plazo de 20 minutos.

1000 mg/200 mg polvo para solución inyectable /Infusión

La solución reconstituída (1 vial o frasco con 20 ml de agua para inyecciones Ph. Eur.) debe utilizarse o diluirse inmediatamente, en un plazo de 20 minutos.

Diluido para perfusión intravenosa

500 mg/100 mg Polvo para Solución para Inyección/Infusión

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 2-3 horas a 25 °C, u 8 horas a 5 °C. Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituída y diluida (1 vial reconstituído en un volumen mínimo de 50 ml de líquido para perfusión) debe utilizarse de forma inmediata

1000 mg/200 mg Polvo para Solución inyectable /Infusión

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 2-3 horas a 25 °C, u 8 horas a 5 °C. Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituída y diluida (1 vial o frasco reconstituído en un volumen mínimo de 100 ml de líquido de perfusión) debe utilizarse inmediatamente.

Las perfusiones intravenosas de amoxicilina/ ácido clavulánico pueden administrarse en una gama de diferentes líquidos intravenosos. Las concentraciones satisfactorias del antibiótico se conservan a 5 °C y a temperatura ambiente (25 °C) en los volúmenes recomendados de los siguientes fluidos para perfusión. Si se reconstituye y se

mantiene a temperatura ambiente (25 °C), las perfusiones deben completarse dentro de los plazos indicados en la siguiente tabla:

Infusión intravenosa	Período de estabilidad a 25 C
Agua para inyección Ph. Eur.	3 horas
0.9% p/v cloruro sódico para infusión intravenosa (9 mg/ml)	3 horas
Inyección de cloruro de sodio compuesto 1959 (Ringer)	2 horas
Compuesto de lactato de sodio para infusión intravenosa (Ringer-Lactato:Hartmann's)	2 horas
0.3% p/v cloruro de potasio y 0.9% p/v cloruro de sodio para infusión intravenosa (3 mg/ml y 9 mg/ml)	2 horas

Para su almacenamiento a 5 °C, se pueden añadir soluciones reconstituidas de **AUGMENTIN** IV a bolsas de perfusión previamente refrigeradas que contengan agua para inyección Ph. Eur. o cloruro de sodio BP (0.9% p/v), que puede almacenarse hasta 8 horas. A partir de entonces, la perfusión se administrará inmediatamente después de alcanzar la temperatura ambiente.

La estabilidad de las soluciones de **AUGMENTIN** IV depende de la concentración. En caso de que se requiera el uso de soluciones más concentradas, el período de estabilidad debe ajustarse en concordancia.

AUGMENTIN IV es menos estable en infusiones que contienen glucosa, dextrano o bicarbonato. Las soluciones reconstituidas de amoxicilina/ ácido /clavulánico se pueden inyectar en el tubo por goteo durante un período de 3 a 4 min.

Se debe desechar cualquier solución antibiótica residual.

6.4.- Precauciones Especiales para el Almacenamiento

No conservar por encima de 25 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

6.5.- Naturaleza y Contenido del Recipiente

500 mg/100 mg Polvo para Solución para Inyección/Infusión

Viales de vidrio transparente de 10 ml (Tipo I) o viales de vidrio de 25 ml transparentes (Tipo I o Tipo III) con tapón de goma de clorobutilo (Tipo I) y anillo de sellado a prueba de adulteración.

Envases de 1, 5 o 10 viales.

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

1000 mg/200 mg Polvo para Solución para Inyección/Perfusión

Viales de vidrio transparente de 25 ml (Tipo I o Tipo III) o botellas de vidrio transparente de 50 ml (Tipo III) con tapón de goma de clorobutilo (Tipo I) y anillo de sellado a prueba de adulteración.

Envases de 1, 5, 10, 25 o 100 viales.

Envases de 5 botellas.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6.- Precauciones especiales para la eliminación y otros manejos

Para un solo uso. Deseche cualquier solución no utilizada.

La reconstitución/dilución se realizará en condiciones asépticas. La solución debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración. La solución solo debe utilizarse si la solución es transparente y está libre de partículas.

Cualquier producto farmacéutico o material de desecho no utilizado debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Preparación de Soluciones para Inyección Intravenosa

500 mg/100 mg Polvo para Solución para Inyección/Infusión

Agua para inyección Ph. Eur. es el solvente normal. **AUGMENTIN** 500 mg/100 mg debe disolverse en 10 ml de solvente. Esto produce aproximadamente 10.5 ml de solución para el uso de dosis únicas.

Una coloración rosa transitoria puede o no desarrollarse durante la reconstitución. Las soluciones reconstituidas son normalmente de color incoloro a amarillo.

AUGMENTIN IV para inyección en bolo debe administrarse dentro de los 20 min de la reconstitución.

1000 mg/200 mg Polvo para Solución Inyectable /Infusión

Agua para inyección Ph. Eur. es el solvente normal. **AUGMENTIN** 1000 mg/200 mg debe disolverse en 20 ml de solvente. Esto produce aproximadamente 20.9 ml de solución para el uso de dosis únicas.

Una coloración rosa transitoria puede o no desarrollarse durante la reconstitución. Las soluciones reconstituidas son normalmente de color incoloro a amarillo.

AUGMENTIN IV para inyección en bolo debe administrarse dentro de los 20 min después de la reconstitución.

Preparación de Soluciones para Perfusión Intravenosa

500 mg/100 mg Polvo para Solución para Inyección/Infusión

AUGMENTIN IV debe reconstituirse como se ha descrito anteriormente para inyección. La solución reconstituída debe añadirse sin demora a 50 ml de líquido de perfusión utilizando una minibolsa o una bureta en línea.

Los viales de **AUGMENTIN** IV no son adecuados para el uso de dosis múltiples.

1000 mg/200 mg Polvo para Solución Inyectable /Infusión

AUGMENTIN IV debe reconstituirse como se ha descrito anteriormente para inyección. La solución reconstituída debe añadirse sin demora a 100 ml de líquido de perfusión utilizando una minibolsa o una bureta en línea.

Los viales o frascos de **AUGMENTIN** IV no son adecuados para el uso en dosis múltiples.

7.- Titular de la Autorización de Comercialización

Beecham Group PLC, Reino Unido

8.- Fabricante

SmithKline Beecham Limited, Reino Unido.

9.- Fecha de Revisión del texto

15/01/2020



Las marcas registradas son propiedad o están bajo licencia del grupo de compañías GSK.

Referencias

Resumen características del producto: MHRA (Organismo Regulador de Medicinas y Productos Sanitarios Reino Unido). Revisión 15-01-2020