
The logo for AUGMENTIN features a large, stylized, bold letter 'A' on the left. A thick, black, curved line arches over the 'A' and extends to the right, ending above the word 'AUGMENTIN'. The word 'AUGMENTIN' is written in a bold, black, sans-serif font, positioned to the right of the 'A' and partially under the arching line.

Versión Nov 2022 – Health Canada – PA Exc



500 mg de amoxicilina (como trihidrato) y 125 mg de ácido clavulánico (como clavulanato de potasio)

875 mg de amoxicilina (como trihidrato) y 125 mg de ácido clavulánico (como clavulanato de potasio)

1.- Indicaciones

AUGMENTIN (amoxicilina/clavulanato de potasio) está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones cuando son causadas por cepas sensibles a AUGMENTIN de las bacterias designadas:

- Sinusitis cuando es causada por cepas productoras de β -lactamasa de *H. influenzae* o *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.
- Otitis Media cuando es causada por cepas productoras de β -lactamasas de *H. influenzae* o *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.
- Infecciones del Tracto Respiratorio Inferior cuando son causadas por cepas productoras de β -lactamasas de *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* o *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos cuando son causadas por cepas de *S. aureus* productoras de β -lactamasas.
- Infecciones del tracto urinario cuando son causadas por cepas de *E. coli* productoras de β -lactamasas
- Infecciones dentales, p.ej., abscesos dento-alveolares.

Si bien AUGMENTIN está indicado solo para las condiciones enumeradas anteriormente, las infecciones causadas por organismos sensibles a la ampicilina (amoxicilina) también son susceptibles de tratamiento con AUGMENTIN debido a su contenido de amoxicilina. Además, las infecciones mixtas causadas por organismos sensibles a la ampicilina (amoxicilina) y organismos productores de β -lactamasa sensibles a AUGMENTIN no deben requerir la adición de otro antibiótico.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos y mantener la eficacia de AUGMENTIN y otros medicamentos antibacterianos, AUGMENTIN debe usarse solo para tratar infecciones que se compruebe o se sospeche fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando la información de cultivo y susceptibilidad esté disponible, se debe considerar al seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. En ausencia de tales datos, los datos epidemiológicos locales, los patrones de susceptibilidad y las pautas locales oficiales de prescripción de antibióticos pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

1.1.- Pediatría

Pediatría (< 18): (Ver 3.1 Dosis recomendada y ajuste de dosis).

1.2.- Geriatría

Geriatría: Ver 6 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hepático/Biliar/Pancreático.

2.- Contraindicaciones

AUGMENTIN está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina, o al grupo de las cefalosporinas de los β -lactámicos, o a cualquier ingrediente contenido en la preparación o componente del envase. Para obtener una lista completa, consulte 5 FORMAS DE DOSIFICACIÓN, CONCENTRACIONES, COMPOSICIÓN Y ENVASADO.

AUGMENTIN está contraindicado en pacientes con sospecha o confirmación de mononucleosis infecciosa.

AUGMENTIN está contraindicado en pacientes con antecedentes de ictericia/disfunción hepática asociada a AUGMENTIN.

3.- Dosificación y Administración

3.1.- Dosis Recomendada y Ajuste de Dosis

Adultos

Para infecciones leves a moderadas, la dosis habitual para adultos es una tableta de AUGMENTIN de 500 mg cada 12 horas. Para infecciones más severas, la dosis debe ser una tableta de AUGMENTIN 875 mg cada 12 horas o una tableta de AUGMENTIN 500 mg cada 8 horas.

La duración normal del tratamiento fue de 7 a 10 días. Sin embargo, en general, el tratamiento debe continuarse durante un mínimo de 48 a 72 horas más allá del momento en que el paciente se vuelve asintomático o se obtiene evidencia de erradicación bacteriana. Se recomienda que haya al menos 10 días de tratamiento para cualquier infección causada por estreptococos β -hemolíticos para prevenir la aparición de fiebre reumática aguda o glomerulonefritis.

Los niños mayores de 12 años deben recibir la dosis de acuerdo con las recomendaciones para adultos y no excederlas.

Insuficiencia Renal

El ajuste de dosis en insuficiencia renal se basa en el nivel máximo recomendado de amoxicilina. Las presentaciones de AUGMENTIN con una proporción de 7:1 de amoxicilina: clavulanato (es decir, las tabletas AUGMENTIN -875 y las suspensiones orales AUGMENTIN -200 y -400) deben usarse solo en pacientes con una excreción de creatinina de más de 30 ml/min.

Adultos

Aclaramiento de creatinina > 30 ml/min	No es necesario ningún ajuste.
Aclaramiento de creatinina 10 - 30 ml/min	500/125 mg administrados dos veces al día.
Aclaramiento de creatinina < 10 ml/min	500/125 mg administrados una vez al día.
Hemodiálisis	Una tableta de 500F (500/125 mg) cada 24 h, MÁS una tableta de 500F durante la diálisis, para repetir al final de la diálisis (a medida que disminuyen las concentraciones séricas de amoxicilina y ácido clavulánico).

Las tabletas de 875 (875/125 mg) (proporción 7:1 de amoxicilina: clavulanato) solo deben utilizarse en pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min.

4.- Sobredosis

Se puede administrar carbón activado para ayudar a eliminar el fármaco no absorbido. También se recomiendan medidas generales de apoyo.

Muchos pacientes han permanecido asintomáticos después de una sobredosis o han experimentado principalmente síntomas gastrointestinales, incluidos dolor estomacal y abdominal, vómitos y diarrea. También se han observado sarpullido, hiperactividad o somnolencia en un pequeño número de pacientes. Se ha observado cristalluria por amoxicilina, que en algunos casos conduce a insuficiencia renal (ver 6 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En caso de sobredosis, suspenda AUGMENTIN, trate sintomáticamente e instituya medidas de apoyo según sea necesario. Si los síntomas gastrointestinales y la alteración del equilibrio de líquidos y electrolitos son evidentes, pueden tratarse sintomáticamente. AUGMENTIN puede eliminarse de la circulación mediante hemodiálisis. Un estudio prospectivo de 51 pacientes pediátricos en un centro de toxicología sugirió que las sobredosis de menos de 250 mg/kg de amoxicilina no están asociadas con síntomas clínicos significativos y no requieren vaciamiento gástrico.

Se ha informado nefritis intersticial que resultó en insuficiencia renal oligúrica en un pequeño número de pacientes después de una sobredosis de amoxicilina. La insuficiencia renal parece ser reversible con el cese de la administración del fármaco. Los niveles sanguíneos altos pueden ocurrir más fácilmente en pacientes con función renal alterada debido a la disminución de la depuración renal tanto de amoxicilina como de clavulanato. Tanto la amoxicilina como el clavulanato se eliminan de la circulación mediante hemodiálisis.

Para el manejo de una sospecha de sobredosis de fármacos, comuníquese con su Centro regional de control de intoxicaciones

5.- Formas de Dosificación, Concentraciones, Composición y Envasado

Tabla 1.- Vía de administración, formas farmacéuticas, potencias e ingredientes no medicinales

Ruta de administración	Forma de dosificación/Potencia/Composición	Ingredientes no medicinales
Oral	Tabletas AUGMENTIN -875: 875 mg de amoxicilina como trihidrato y 125 mg de ácido clavulánico como sal de potasio (en una proporción de 7:1)	Sílice coloidal, dimeticona, hidroxipropilmetilcelulosa (metocel E5), hidroxipropilmetilcelulosa (metocel E15), estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polietilenglicol 4000, polietilenglicol 6000, almidón glicolato de sodio y dióxido de titanio.

*ver sección 6 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES. General

Disponibilidad de Formas Farmacéuticas

Tabletas

Las tabletas de AUGMENTIN -875 / 125 son de color blanco a blanquecino con forma de cápsula. Las tabletas están grabadas con "AC" en ambos lados y una línea marcada en un solo lado.

Las tabletas de AUGMENTIN -500 / 125 son de color blanco a blanquecino con forma ovalada. Las tabletas están grabadas con "AC" en ambos lados y una línea marcada en un solo lado

6.- Advertencias y Precauciones

General

Se debe tener en cuenta la posibilidad de sobreinfecciones con patógenos micóticos o bacterianos durante la terapia con AUGMENTIN. Si ocurriera una sobreinfección (generalmente con *Aerobacter*, *Pseudomonas* o *Candida*), se debe interrumpir la administración de AUGMENTIN e instituir la terapia adecuada.

El uso prolongado también puede ocasionalmente resultar en un crecimiento excesivo de organismos no sensibles.

La aparición de una erupción morbiliforme tras el uso de ampicilina en pacientes con mononucleosis infecciosa está bien documentada. Esta reacción también se ha informado después del uso de amoxicilina. También se esperaba una reacción similar con AUGMENTIN.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta, esto es, esencialmente "exento de sodio".

Enfermedad Asociada a *Clostridium difficile*

La enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) ha sido reportada con el uso de muchos agentes antibacterianos, incluyendo AUGMENTIN. La CDAD puede variar en severidad desde diarrea leve hasta colitis fatal. Es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea o síntomas de colitis, colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico o perforación del colon posterior a la administración de cualquier agente antibacteriano. Se ha informado que CDAD ocurre más de 2 meses después de la administración de agentes antibacterianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos puede alterar la flora normal del colon y puede permitir el crecimiento excesivo de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* produce toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de CDAD. CDAD puede causar morbilidad y mortalidad significativas. CDAD puede ser refractario a la terapia antimicrobiana.

Si se sospecha o se confirma el diagnóstico de CDAD, se deben iniciar las medidas terapéuticas adecuadas. Los casos leves de CDAD generalmente responden a la interrupción de los agentes antibacterianos que no están dirigidos contra *Clostridium difficile*. En casos moderados a severos, se debe considerar el manejo con líquidos y electrolitos, suplementos proteicos y tratamiento con un agente antibacteriano clínicamente efectivo contra *Clostridium difficile*. Se debe instituir una evaluación quirúrgica según esté clínicamente indicado, ya que puede ser necesaria una intervención quirúrgica en ciertos casos graves (ver 7 REACCIONES ADVERSAS).

Cardiovascular

Se ha informado una prolongación anormal del tiempo de protrombina (aumento del índice internacional normalizado (INR)) en pacientes que reciben AUGMENTIN y anticoagulantes orales. Se debe realizar un control adecuado cuando se prescriben anticoagulantes al mismo tiempo. Pueden ser necesarios ajustes en la dosis de anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

Síndrome de Kounis

(ver 6 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Reacciones de hipersensibilidad).

Hepático/Biliar/Pancreático

En raras ocasiones se han notificado casos de hepatitis transitoria e ictericia colestásica. Estos eventos se han observado con otras penicilinas y cefalosporinas. Los eventos de daño hepático asociados con AUGMENTIN pueden ser graves y ocurrir predominantemente en hombres y pacientes de edad avanzada y pueden estar asociados con un tratamiento prolongado. Estos eventos se han informado muy raramente en niños. Los signos y síntomas generalmente ocurren durante o poco después del tratamiento, pero en algunos casos pueden no ser evidentes hasta varias semanas después de que el tratamiento ha terminado. La toxicidad hepática asociada con el uso de AUGMENTIN suele ser reversible. En raras ocasiones, se han notificado muertes (menos de 1 muerte notificada por cada 4 millones de prescripciones estimadas en todo el mundo). En general, estos han sido casos asociados con enfermedades subyacentes graves o medicamentos concomitantes (ver [2 CONTRAINDICACIONES](#) y [7.2 Reacciones adversas posteriores a la comercialización, Hígado](#)).

AUGMENTIN debe usarse con precaución en pacientes con evidencia de disfunción hepática.

Inmune

Reacciones de Hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente fatales, que incluyen:

- angioedema
- Reacciones anafilácticas/anafilactoides
- Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) (p. ej., pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)). Estos han sido reportados en pacientes en terapia con penicilina, incluyendo AUGMENTIN (amoxicilina/clavulanato de potasio).
- Síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio. Los síntomas de presentación de dichas reacciones pueden incluir dolor torácico asociado con una reacción alérgica a la amoxicilina-clavulanato.

(Consulte [7.2 Reacciones adversas posteriores a la comercialización](#))

Aunque estas reacciones son más frecuentes después de la terapia parenteral, han ocurrido en pacientes que reciben penicilinas por vía oral. Estas reacciones son más propensas a ocurrir en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Ha habido informes de personas con antecedentes de hipersensibilidad a las cefalosporinas que han experimentado reacciones graves cuando se les trata con penicilinas. Antes de iniciar la terapia con AUGMENTIN, se debe realizar una investigación cuidadosa sobre las reacciones de hipersensibilidad previas a las penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos (ver [2 CONTRAINDICACIONES](#)).

Si ocurre una reacción alérgica, se debe suspender la administración de AUGMENTIN y se debe instituir una terapia alternativa adecuada. Las reacciones anafilácticas/anafilactoides graves requieren tratamiento de emergencia inmediato con epinefrina. El oxígeno, los esteroides intravenosos y el manejo de las vías respiratorias, incluida la intubación, también deben usarse según lo indicado.

Monitoreo y Pruebas de Laboratorio

Se debe realizar una evaluación periódica de la función renal, hepática y hematopoyética durante la terapia prolongada con AUGMENTIN.

Renal

AUGMENTIN se excreta principalmente por vía renal. En caso de insuficiencia renal, los ajustes de dosis deben hacerse en función del nivel máximo recomendado de amoxicilina (ver [3 Dosis recomendada y ajuste de dosis, Insuficiencia renal](#)).

En pacientes con diuresis reducida, muy raramente se ha observado cristalluria, predominantemente con terapia parenteral. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas para reducir la posibilidad de cristalluria por amoxicilina (ver [4 SOBREDOSIS](#)).

Sensibilidad/Resistencia

Es poco probable que la prescripción de AUGMENTIN en ausencia de una infección bacteriana probada o fuertemente sospechada brinde beneficios al paciente y corre el riesgo de desarrollar bacterias resistentes a los medicamentos.

Piel

Se han informado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) con AUGMENTIN (ver [6 ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES, Reacciones de hipersensibilidad](#)).

6.1.- Poblaciones Especiales

6.1.1.- Mujeres Embarazadas

En un único estudio en mujeres con rotura prematura de las membranas fetales prematura (pPROM), se informó que el tratamiento profiláctico con AUGMENTIN puede estar asociado con un mayor riesgo de enterocolitis necrosante en los recién nacidos. Debe evitarse su uso durante el embarazo, a menos que el médico lo considere esencial.

6.1.2.- Lactancia

Se ha demostrado que las penicilinas (incluida la ampicilina) se excretan en la leche materna humana. No se sabe si el ácido clavulánico se excreta en la leche materna. Se debe tener precaución si se va a administrar AUGMENTIN a una madre lactante.

7.- Reacciones Adversas

7.1.- Reacciones Adversas de Ensayos Clínicos

Los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy específicas, por lo tanto, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, puede no reflejar las tasas observadas en la práctica y no debe compararse con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco. La información sobre reacciones adversas de los ensayos clínicos puede ser útil para identificar y aproximar las tasas de reacciones adversas a los medicamentos en el uso real.

Los datos de dos estudios fundamentales en 1191 pacientes tratados por infecciones del tracto respiratorio inferior o infecciones urinarias complicadas compararon un régimen de tabletas de 875 mg de AUGMENTIN cada 12 horas con tabletas de 500 mg de AUGMENTIN cada 8 horas. El evento adverso informado con mayor frecuencia fue la diarrea; las tasas de incidencia fueron similares (14,9 % y 14,3 % respectivamente) para los regímenes de dosificación de 875 mg cada 12 horas y 500 mg cada 8 horas. Sin embargo, hubo una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de diarrea moderada/grave entre los regímenes: 3,4 % para la dosis de 875 mg cada 12 horas versus 5,9 % para la dosis de 500 mg cada 8 horas.

7.1.1.- Reacciones adversas de Ensayos Clínicos

Pediatría

Un ensayo clínico de EE. UU./Canadá comparó un AUGMENTIN de 10 días b.i.d. régimen (45/6,4 mg/kg/día q12h) con una dosis de 10 días de AUGMENTIN t.i.d. régimen (40/10 mg/kg/día q8h) en 575 pacientes con otitis media aguda, de 2 meses a 12 años. La incidencia de diarrea fue significativamente menor en los pacientes que recibieron b.i.d. régimen en comparación con los pacientes que recibieron el tratamiento t.i.d. régimen (9,6 % frente a 26,7 %; p<0,001). Significativamente menos pacientes que recibieron el b.i.d. el régimen se retiró debido a la diarrea en comparación con los pacientes que recibieron el tratamiento t.i.d. régimen (2,8 % frente a 7,6 %; p=0,009). La incidencia de dermatitis del pañal relacionada/posiblemente relacionada también fue menor en los pacientes que recibieron la dosis dos veces al día. régimen en comparación con los pacientes que recibieron el tratamiento t.i.d. régimen (3,1 % frente a 6,6 %; p = 0,054).

7.2.- Reacciones Adversas Posteriores a la Comercialización

Se han observado las siguientes reacciones adversas durante la terapia con AUGMENTIN.

Muy raramente se ha informado lengua negra vellosa. Muy raramente se ha notificado decoloración de los dientes en niños y adultos. Una buena higiene bucal puede ayudar a prevenir la decoloración de los dientes, ya que a menudo se puede eliminar con el cepillado.

Efectos del Sistema Nervioso Central

Meningitis aséptica.

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

Gastrointestinal

La diarrea se ha informado con mucha frecuencia en adultos y comúnmente en niños. Se han informado náuseas y vómitos con frecuencia en adultos y niños. La candidiasis mucocutánea se ha informado con frecuencia. En raras ocasiones se han notificado calambres abdominales, flatulencia, estreñimiento, anorexia, dolor cólico, acidez estomacal, candidiasis intestinal, colitis asociada a antibióticos (incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica). Si las reacciones gastrointestinales son evidentes, pueden reducirse tomando AUGMENTIN al comienzo de la comida.

Sistemas Hemático y Linfático

Al igual que con otros betalactámicos, rara vez se han notificado casos de anemia, anemia hemolítica, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, eosinofilia, leucopenia, linfocitopenia, basofilia, ligero aumento de plaquetas, neutropenia y agranulocitosis durante el tratamiento con penicilinas. Estas reacciones suelen ser reversibles al interrumpir el tratamiento y se cree que son fenómenos de hipersensibilidad. También se ha informado prolongación del tiempo de sangrado y prolongación del tiempo de protrombina.

Inmune

Nota: Si ocurre alguna reacción de dermatitis por hipersensibilidad, se debe suspender el tratamiento con AUGMENTIN (ver [6 ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES, Reacciones de hipersensibilidad](#)).

Reacciones Generales de Hipersensibilidad

Erupción macropapular eritematosa, urticaria, anafilaxia, vasculitis por hipersensibilidad y prurito.

Reacciones Adversas Cutáneas Graves (SCAR)

En raras ocasiones se han notificado eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson (SJS). En raras ocasiones se han observado otras reacciones, como angioedema, necrólisis epidérmica tóxica (NET), dermatitis exfoliativa ampollosa y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEAG), como en el caso de otros antibióticos betalactámicos. También se han notificado reacciones al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Otros Trastornos del Sistema Inmunitario

Rupción morbiliforme en pacientes con mononucleosis, nefritis intersticial raramente puede ocurrir, síndrome de Kounis, síndrome similar a la enfermedad del suero.

Hígado

En raras ocasiones se han notificado casos de hepatitis transitoria e ictericia colestásica. Estos eventos se han observado con otras penicilinas y cefalosporinas. Se han observado aumentos moderados de AST (SGOT), fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica y/o ALT (SGPT) en pacientes tratados con antibióticos de la clase de la ampicilina. Se desconoce el significado de estos hallazgos.

Otro

Vaginitis, dolor de cabeza, mal sabor de boca, mareos, malestar general, glositis y estomatitis.

Trastornos renales y del tracto urinario

Muy raras: cristalluria y nefritis intersticial (ver [4 SOBREDOSIS](#)).

8.- Interacciones con la Drogas

8.1.- Interacciones Fármaco-Fármaco

Al igual que otros antibióticos de amplio espectro, la amoxicilina-clavulanato puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales combinados al alterar la flora intestinal para reducir la reabsorción de estrógenos. No se recomienda el uso concomitante de probenecid, ya que puede resultar en un aumento y prolongación de los niveles sanguíneos de amoxicilina, pero no de ácido clavulánico.

Se han informado aumentos en el tiempo de protrombina, INR o sangrado en pacientes que se mantuvieron con anticoagulantes cumarínicos, como acenocumarol y warfarina, y luego se les coadministró amoxicilina o AUGMENTIN. Si es necesaria la coadministración, se debe monitorear cuidadosamente el tiempo de protrombina o el INR al agregar o retirar el antibiótico.

Se ha notificado una reducción de la mediana de la concentración previa a la dosis del ácido micofenólico (MPA), el metabolito activo del micofenolato mofetil, de aproximadamente un 54 % en receptores de trasplante renal en los días inmediatamente posteriores al inicio de la administración oral de amoxicilina-ácido clavulánico.

Estas reducciones en las concentraciones de MPA previas a la dosis desde el inicio (micofenolato mofetil solo) tendieron a disminuir con el uso continuo de antibióticos y cesaron después de la interrupción. Es posible que el cambio en el nivel previo a la dosis no represente con precisión los cambios en la exposición general al MPA; por lo tanto, la relevancia clínica de estas observaciones no está clara.

8.2.- Interacciones entre Medicamentos y Alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

8.3.- Interacciones de Drogas y Hierbas

No se han establecido interacciones con productos herbales.

8.4.- Interacciones entre Fármacos y Pruebas de Laboratorio

No se han establecido interacciones con pruebas de laboratorio.

9.- Farmacología Clínica

9.1.- Mecanismo de Acción

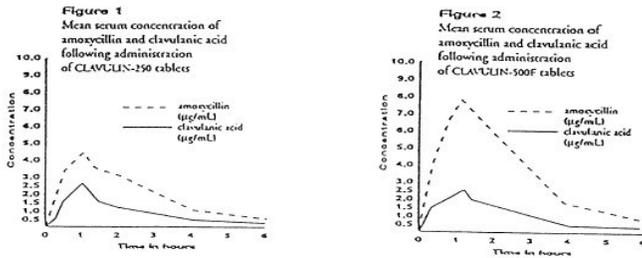
La amoxicilina ejerce una acción bactericida contra los organismos sensibles durante la etapa de multiplicación activa a través de la inhibición de la biosíntesis de mucopéptidos de la pared celular bacteriana. El ácido clavulánico inhibe las β -lactamasas específicas de algunos microorganismos y permite que la amoxicilina inhiba los organismos resistentes a la amoxicilina (ampicilina) que producen β -lactamasas sensibles al ácido clavulánico.

9.2.- Farmacocinética

No hay diferencia significativa entre las absorciones de amoxicilina y ácido clavulánico, ya sea que se administren por separado o como una combinación en AUGMENTIN.

Adultos

Perfiles séricos de amoxicilina y ácido clavulánico después de dosis orales únicas de AUGMENTIN -250 tabletas (250 mg de amoxicilina y 125 mg de ácido clavulánico; una preparación en proporción 2:1) o AUGMENTIN -500F tabletas (500 mg de amoxicilina y 125 mg de ácido clavulánico); ácido; una preparación en proporción 4:1 se muestran en las Figuras 1 y 2 a continuación.



Algunos parámetros farmacocinéticos y la excreción urinaria de estas dos preparaciones se dan en la Tabla 2 y la Tabla 3.

Tabla 2.- Parámetros farmacocinéticos

parámetro*	AUGMENTIN -250 Tabletas		AUGMENTIN -500 Tabletas	
	Amoxicilina	Ácido clavulánico	Amoxicilina	Ácido clavulánico
C _{max} (µg/mL)	4.45 ± 0.91	2.27 ± 0.76	7.66 ± 1.65	2.33 ± 0.73
T _{max}	1.39 ± 40.65	1.08 ± 0.32	1.35 ± 0.31	1.22 ± 0.40
AUC (µg/mL.h)	11.39 ± 1.60	4.73 ± 1.67	20.15 ± 3.31	5.24 ± 1.63

* C_{max} - concentración sérica máxima ± DE
T_{max} - tiempo para alcanzar la concentración sérica máxima ± DE
AUC - área bajo la curva ± DE

Tabla 3.- Excreción urinaria de amoxicilina (mg) y de ácido clavulánico (mg)

Período de recolección	AUGMENTIN -250 Tabletas		AUGMENTIN -500 Tabletas	
	Amoxicilina	Ácido clavulánico	Amoxicilina	Ácido clavulánico
0 a 2 horas	77.72 ± 44.69	19.71 ± 15.00	228.84 ± 141.87	18.07 ± 8.47
2 a 4 horas	65.00 ± 40.65	11.22 ± 7.77	131.41 ± 63.93	11.76 ± 5.99
4 a 6 horas	15.80 ± 11.82	2.24 ± 1.40	40.17 ± 22.81	4.19 ± 3.75
Total excretado	158.72 ± 54.48	33.18 ± 16.61	391.30 ± 194.01	33.27 ± 13.68
% Excretado	63.5%	26.5%	78.3%	26.6%

N. B. La excreción es en términos de fármaco activo.

El perfil farmacocinético de 24 horas de amoxicilina y ácido clavulánico después de un régimen de dosificación de AUGMENTIN-875 tabletas cada 12 horas, AUGMENTIN-500F cada 8 horas, AUGMENTIN-500F cada 12 horas y AUGMENTIN-250 cada 8 horas, con una comida ligera fue en comparación con voluntarios sanos. Algunos parámetros farmacocinéticos para estas preparaciones se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4.- Concentraciones plasmáticas de amoxicilina y ácido clavulánico

Dosis* y Régimen	AUC _{0-24 hr} (mcg/mL.hr.) ± SD		Concentración plasmática máxima media† (mcg/mL) ± SD	
(amoxicilina/ácido clavulánico)	Amoxicilina	Acido clavulánico	Amoxicilina	Acido clavulánico
250/125 mg t.i.d.	26.77 ± 4.56	12.63 ± 3.25	3.32 ± 1.12	1.47 ± 0.70
500/125 mg b.i.d.	33.43 ± 6.76	8.60 ± 1.95	6.51 ± 1.41	1.75 ± 0.61
500/125 mg t.i.d.	53.35 ± 8.87	15.72 ± 3.86	7.19 ± 2.26	2.40 ± 0.83
875/125 mg b.i.d.	53.52 ± 12.31	10.16 ± 3.04	11.64 ± 2.78	2.18 ± 0.99

* Administrado al comienzo de una comida ligera.
† Valores medios de 16 voluntarios normales. Las concentraciones máximas ocurrieron aproximadamente 1,5 horas después de la dosis.

El AUC (0-24h) para la amoxicilina fue comparable entre el AUGMENTIN -875 b.i.d. y AUGMENTIN -500F t.i.d. regímenes y entre el AUGMENTIN -500F b.i.d. y AUGMENTIN -250 t.i.d. regímenes. Aunque los valores de TMIC

(tiempo por encima de la MIC de 1 mcg/mL) se redujeron ligeramente para la administración b.i.d. régimen, no se observaron diferencias para la vida media o C_{max} después de la normalización de las dosis de amoxicilina y ácido clavulánico.

La vida media de la amoxicilina cuando se administra sola es de 1,2 horas y de 1,3 horas cuando se administra en forma de AUGMENTIN. La vida media del ácido clavulánico solo es de 1,0 hora. Se ha demostrado que el tiempo por encima de la concentración inhibitoria mínima de 1,0 mcg/mL para la amoxicilina es similar después de la dosis correspondiente dos veces al día. y t.i.d. regímenes de dosificación de AUGMENTIN en adultos y niños.

La administración concomitante de probenecid retrasa la excreción de amoxicilina pero no retrasa la excreción renal de ácido clavulánico.

Ninguno de los componentes de AUGMENTIN se une en gran medida a las proteínas; Se ha encontrado que el ácido clavulánico se une aproximadamente en un 30 % a la proteína sérica humana y que la amoxicilina se une en aproximadamente un 20%.

Poblaciones y Condiciones Especiales

Pediatría

Las concentraciones plasmáticas de amoxicilina y ácido clavulánico después de dosis únicas de una suspensión oral que contiene amoxicilina y ácido clavulánico en una proporción de 4:1 se dan en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5.- Concentraciones plasmáticas medias de amoxicilina y ácido clavulánico

No. de Niños	Edad Media (Años)	Droga	Dosis* (mg/kg)	Concentraciones plasmáticas medias (mg/mL) en el tiempo indicado (h) después de la dosificación					
				1/3	2/3	1	2	3	4
17	3.5	amoxicilina	6.6	0.91	1.58	2.11	2.16	1.23	0.71
		ácido clavulánico	1.7	0.29	0.72	0.67	0.47	0.20	0.04
17	4.1	amoxicilina	13.3	1.80	3.56	4.67	3.31	1.95	1.14
		ácido clavulánico	3.3	0.42	1.12	1.45	1.02	0.52	0.25

*Una dosis única de 6,6 mg/kg de amoxicilina más 1,7 mg/kg de ácido clavulánico equivale a un tercio de la dosis diaria de 25 mg/kg de AUGMENTIN suspensión oral (proporción 4:1). Una dosis única de 13,3 mg/kg de amoxicilina más 3,3 mg/kg de ácido clavulánico equivale a un tercio de la dosis diaria de 50 mg/kg de AUGMENTIN suspensión oral (proporción 4:1).

Algunos parámetros farmacocinéticos para estos niños se dan en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6.- Parámetro farmacocinético

Número de niños	Droga	Dosis (mg/kg)	Vida media plasmática (h)	AUC (mg/mL.h)	Volumen de distribución (mL/kg)	Volumen de distribución (mL/min/1,73 m ²)
17	amoxicilina	6.6	1.25	6.11	1950	504
	ácido clavulánico	1.7	1.10	1.66	1622	478
17	amoxicilina	13.3	1.46	12.90	2172	481
	ácido clavulánico	3.3	1.17	3.54	1575	435

Los perfiles farmacocinéticos en estado estacionario de amoxicilina y ácido clavulánico se compararon después de administrar AUGMENTIN suspensión oral a una dosis de 45/6,4 mg/kg/día (relación 7:1) cada 12 h y 40/10 mg/kg/día (relación 4:1). q8h en pacientes pediátricos con rangos de edad de 1 mes a 12 años. La cinética de eliminación de amoxicilina y ácido clavulánico en b.i.d. o t.i.d. Los regímenes para pacientes pediátricos de 4 meses o más fueron similares a los de los adultos. Sin embargo, en lactantes menores de 4 meses, la semivida se retrasó debido a la relativa inmadurez de la función renal en estos lactantes.

10.- Almacenamiento, Estabilidad y Eliminación

Tabletas

Conservar en un lugar seco a temperatura ambiente por debajo de 30°C.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

11.- Instrucciones Especiales de Manejo

No hay instrucciones especiales de manejo.

12.- Información Científica

12.1.- Información Farmacéutica

Grupo terapéutico ATC: J01CR02

Substancia farmacológica

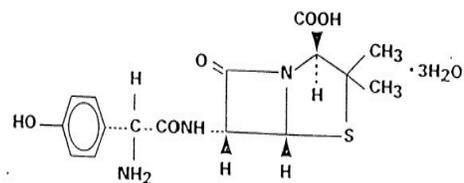
Nombre propio: amoxicilina/clavulanato de potasio

Amoxicilina

Nombre químico: Trihidrato de ácido 6-[(1- α -amino-4-hidroxi-fenilacetamido)]penicilánico

Fórmula molecular y masa molecular: C₁₆H₁₉N₃O₅·3H₂O / 419.47 (trihidrato) y 365.41 (anhidro)

Fórmula estructural



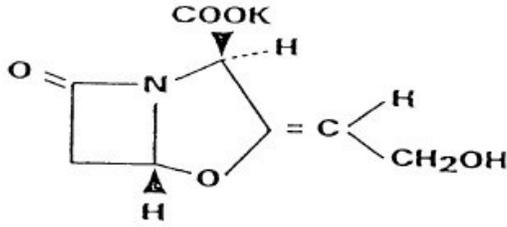
Propiedades fisicoquímicas: El trihidrato de amoxicilina es un polvo blanco o ligeramente blanquecino altamente higroscópico.

Clavulanato de Potasio

Nombre químico: (Z)-(2R,5R)-3-(2-hidroxiethylideno)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3,2,0]heptano-2-carboxilato de potasio

Fórmula molecular y masa molecular: C₈H₈NO₅K / 199,16 (ácido libre) y 237,25 (sal potásica)

Fórmula estructural:



Propiedades fisicoquímicas: Un polvo blanco a amarillo pálido

12.2.- Ensayos Clínicos

La información del ensayo clínico no se incluyó en la monografía del producto en el momento de la autorización inicial.

12.3.- Microbiología

En la siguiente lista, los organismos se clasifican de acuerdo con su susceptibilidad in vitro a la amoxicilina clavulanato basándose principalmente en estudios publicados durante 2001-2011.

Tabla 7. Susceptibilidad in vitro de los microorganismos a la amoxicilina-clavulanato

Cuando se ha demostrado la eficacia clínica de amoxicilina-clavulanato en ensayos clínicos, se indica con un asterisco (*). Se identifican los organismos que no producen betalactamasa (con †). Si un aislado es sensible a la amoxicilina, puede considerarse sensible a la amoxicilina-clavulanato.
Especies comúnmente susceptibles
Aerobios grampositivos
Enterococcus faecalis Streptococcus bovis Streptococcus pyogenes† Streptococcus agalactiae† Streptococcus spp. (otro β-hemolítico) † Staphylococcus aureus (susceptible a la meticilina)* Staphylococcus saprophyticus (susceptible a la meticilina) Coagulase negative staphylococcus (susceptible a la meticilina)
Aerobios gramnegativos
Haemophilus influenzae* Haemophilus parainfluenzae Moraxella catarrhalis* Pasteurella multocida Proteus mirabilis
Anaerobios Gram positivos
Clostridium spp. Peptostreptococcus spp.
Anaerobios gramnegativos
Eikenella corrodens Fusobacterium spp. Porphyromonas spp. Prevotella spp.
Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Aerobios grampositivos
Streptococcus pneumoniae† Streptococcus del grupo de Viridans
Aerobios gramnegativos
Escherichia coli* Klebsiella oxytoca Klebsiella pneumoniae* Klebsiella spp. Proteus vulgaris Salmonella spp. Shigella spp.
Anaerobios gramnegativos
Bacteroides fragilis Bacteroides spp. Bacteroides thetaiotamicron
Organismos inherentemente resistentes
Aerobios grampositivos
Enterococcus faecium
Aerobios grampositivos
Acinetobacter spp. Aeromonas spp. Citrobacter spp. Enterobacter spp. Hafnia alvei Morganella morganii Providencia rettgeri Providencia stuartii Pseudomonas spp. Serratia marcescens

Criterios de Interpretación de las Pruebas de Susceptibilidad para las Pruebas de Dilución y Difusión en Disco

Los resultados de MIC y difusión en disco deben interpretarse de acuerdo con la Tabla 8 y se basan en las metodologías CLSI (CLSI M7-A910 y M2-A1011). El patrón de dilución recomendado utiliza una proporción constante

de amoxicilina/clavulanato de potasio de 2 a 1 en todos los tubos con cantidades variables de amoxicilina. Las CIM se expresan en términos de la concentración de amoxicilina en presencia de ácido clavulánico en una proporción constante de 2 partes de amoxicilina por 1 parte de ácido clavulánico. El procedimiento de disco utiliza discos de papel impregnados con 30 mcg de amoxicilina/clavulanato de potasio (20 mcg de amoxicilina más 10 mcg de clavulanato de potasio).

Un informe de S ("Susceptible") indica que es probable que el antimicrobiano inhiba el crecimiento del patógeno si el compuesto antimicrobiano en la sangre alcanza la concentración que normalmente se puede lograr. Un informe de I ("Intermedio") indica que el resultado debe considerarse equívoco y, si el microorganismo no es completamente susceptible a los antimicrobianos alternativos clínicamente factibles, la prueba debe repetirse. Esta categoría implica una posible aplicabilidad clínica en sitios del cuerpo donde el fármaco se concentra fisiológicamente o en situaciones en las que se pueden utilizar dosis altas de antimicrobiano. Esta categoría también proporciona una zona de amortiguamiento que evita que pequeños factores técnicos no controlados causen grandes discrepancias en la interpretación. Un informe de R ("Resistente") indica que es poco probable que el antimicrobiano para inhibir el crecimiento del patógeno si el compuesto antimicrobiano en la sangre alcanza la concentración normalmente alcanzable; debe seleccionarse otra terapia.

Tabla 8. Resultado de la prueba de susceptibilidad Criterios de interpretación para amoxicilina/clavulanato de potasio

Patógeno	Concentración inhibitoria mínima (mcg/mL)			Difusión de disco (diámetro de zona en mm)		
	S	I	R	S	I	R
Haemophilus influenzae (Nota 1)	≤ 4/2	No aplica (NA)	≥ 8/4	≥ 20	NA	≤ 19
Enterobacteriaceae	≤ 8/4	16/8	≥ 32/16	≥ 18	14 a 17	≤ 13
Staphylococcus aureus (Nota 2)	≤ 4/2	NA	≥ 8/4	≥ 20	NA	≤ 19
Streptococcus pneumoniae (aislados de no meningitis)	≤ 2/1	4/2	≥ 8/4	(Nota 3)		

Nota 1: Los aislamientos de H. influenzae resistentes a ampicilina y β-lactamasa negativos deben considerarse resistentes a amoxicilina/clavulanato de potasio
 Nota 2: Los estafilococos que son sensibles a amoxicilina/clavulanato de potasio pero resistentes a meticilina u oxacilina deben considerarse resistentes
 Nota 3: La susceptibilidad de S. pneumoniae debe determinarse utilizando un disco de oxacilina de 1 mcg. Los aislamientos con zonas de oxacilina de ≥ 20 mm son susceptibles a la amoxicilina/clavulanato de potasio. Se debe determinar una CIM de amoxicilina/clavulanato de potasio en aislamientos de S. pneumoniae con zonas de oxacilina de ≤ 19 mm.

Rangos de Referencia de Control de Calidad

Los procedimientos de prueba de susceptibilidad estandarizados requieren el uso de microorganismos de control de calidad para determinar el rendimiento de los procedimientos de prueba. Los resultados de control de calidad esperados basados en CLSI MIC y métodos de difusión en disco se muestran en la Tabla 9 (CLSI M100-S21).

Tabla 9. Intervalos de control de calidad aceptables para amoxicilina/clavulanato de potasio

Organismo de Control de Calidad	Rango mínimo de concentración inhibitoria (mcg/mL)	Difusión de disco (rango de diámetro de zona en mm)
Escherichia coli ATCC 35218	4/2 a 16/8	17 a 22
[H. influenzae quality control (Note 1)]		
Escherichia coli ATCC 25922	2/1 a 8/4	18 a 24
Haemophilus influenzae ATCC 49247	2/1 a 16/8	15 a 23
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0.12/0.06 a 0.5/0.25	No aplica (NA)
Staphylococcus aureus ATCC 25923	NA	28 a 36
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619	0.03/0.015 a 0.12/0.06	NA

ATCC es una marca registrada de American Type Culture Collection.
 Nota 1: Cuando se usa Medio de prueba Haemophilus (HTM)

12.4.- Toxicología No Clínica

Toxicología General

Monodosis

La toxicidad aguda del trihidrato de amoxicilina y el clavulanato de potasio, formulados en una proporción de 2:1 y 4:1, se determinó en ratones y ratas dosificados por vía oral e intravenosa. Los LD50 se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Toxicidad aguda

Especies	Ruta	Sexo	Proporción de drogas	LD50 (mg/kg)**
Ratas	Oral	M	2:1	>5000
		F	2:1	>5000
Ratones	Oral	M	2:1	>5000
		F	2:1	>5000
Ratas	Oral	M	4:1	>5000
		F	4:1	>5000
	i.v.	M	4:1	1850
		F	4:1	1960

Especies	Ruta	Sexo	Proporción de drogas	LD50 (mg/kg)**
Ratones	Oral	M	4:1	>5000
		F	4:1	>5000
	i.v.	M	4:1	1715-2450*
		F	4:1	1715-2450*
* estimado				
**calculado en términos de amoxicilina y ácido clavulánico.				

Todos los animales fueron observados durante 14 días. Las heces blandas que se observaron en ratas al comienzo del período de observación recuperaron un buen estado general al final del período de observación. Todos los ratones mostraron una ligera pérdida de condición relacionada con la dosis hasta 72 horas después de la administración, permaneciendo a partir de entonces en buenas condiciones durante la duración del estudio. Se observó que los animales que sobrevivieron a los que se les administró la dosis por vía intravenosa tuvieron convulsiones leves y marcha anormal 2-3 minutos después de la dosis. Los que no sobrevivieron, convulsionaron inmediatamente después de la dosificación y murieron en 1 minuto.

Se determinó que la LD50 de clavulanato de potasio administrado por vía oral a ratas de 4 días de edad era de 1360 mg/kg. Esto se compara con una LD50 oral de más de 10 000 mg/kg para ratas adultas. En estos recién nacidos, se observaron con frecuencia pérdida de peso, diarrea y distensión abdominal después de la administración.

Dosis Repetidas

Ratas

Amoxicilina trihidrato y clavulanato de potasio formulados en una proporción de 2:1 se administraron por vía oral por sonda a 3 grupos de ratas cada uno compuesto por 10 machos y 10 hembras en dosis de 20/10, 60/30 o 180/90 mg/kg/día durante 4 semanas. Un cuarto grupo sirvió como control. Se controló el estado clínico y las determinaciones de laboratorio y se realizaron determinaciones post mortem e histopatológicas. No hubo muertes durante el estudio. Aparte del paso de heces ligeramente blandas en todos los grupos tratados, no hubo signos clínicos adversos. El aumento de peso corporal y la ingesta de alimentos fueron comparables a los controles. La ingesta de agua aumentó en el grupo masculino de dosis alta (8%, 16,3% y 12,2% durante las semanas 1, 2, 3 y 4, respectivamente). Las ratas hembra mostraron un aumento general en el consumo de agua del 22%, 11% y 13% para los grupos de dosis baja, intermedia y alta, respectivamente. Los parámetros de hematología y química sanguínea fueron comparables a los controles y dentro de los límites normales aceptados. Hubo un aumento estadísticamente significativo en la producción de orina en los grupos masculinos de dosis baja y alta en comparación con los controles. El examen macroscópico reveló una mayor incidencia de agrandamiento cecal en todos los grupos tratados y fue marginalmente mayor en el nivel de dosis alta. Hubo una disminución estadísticamente significativa en el peso relativo del hígado en ambos sexos (-9%, -14% y -9% para los grupos masculinos de dosis alta, intermedia y baja, respectivamente y -12%, -16% y -6% para el equivalente). Grupos femeninos). El peso medio relativo del timo en el grupo masculino de dosis alta también se redujo significativamente en un 21% y el peso relativo del corazón en el grupo femenino de dosis intermedia se redujo significativamente en un 12% en comparación con el control. El examen histológico de los riñones reveló una infiltración celular inflamatoria crónica mínima en una proporción de animales de todos los grupos y se asoció con túbulos distendidos ocasionales y túbulos caracterizados por tinción basófila de las células del epitelio.

Amoxicilina trihidrato y clavulanato de potasio formulados en una proporción de 2:1 se administraron por vía oral por sonda a cuatro grupos de ratas Sprague-Dawley, cada uno compuesto por 15 machos y 15 hembras, en dosis de 20/10, 40/20, 100/50 u 800/400 mg/kg/día durante 26 semanas. Un quinto grupo sirvió como control. Se agregaron cinco ratas macho y 5 hembras a cada uno de los grupos de dosis alta y de control para determinar el efecto de la abstinencia del fármaco. Al final del período de tratamiento, estos dos grupos se dejaron sin dosificar durante un período de cuatro semanas antes del sacrificio. Se controló el estado clínico y las determinaciones de laboratorio y se realizaron determinaciones post mortem e histopatológicas.

Hubo 4 muertes durante el período de tratamiento: un hombre y dos mujeres en el grupo de 20/10 mg/kg/día y una mujer en el grupo de 40/20 mg/kg/día. No hubo muertes durante el período de retiro. Inmediatamente después de la dosificación, se observó salivación en los grupos de dosis alta de hombres y mujeres. Para los hombres que recibieron 800/400 mg/kg/día, se registraron ganancias de peso corporal un 21% más bajas desde la semana 3 en adelante y se registraron ganancias de peso corporal un 10% más bajas en el grupo de 100/50 mg/kg/día. Las mujeres que recibieron 800/400 mg/kg/día tuvieron un aumento de peso corporal menor del 62% registrado a partir de la semana 13.

Volúmenes de orina disminuidos (hombres - 30%, mujeres - 54%) se registraron en el grupo de 800/400 mg/kg/día. Se observó un aumento estadísticamente significativo en la osmolalidad en el grupo de mujeres con dosis alta en comparación con los controles.

Hubo un aumento en el recuento total de glóbulos blancos asociado con un aumento en los linfocitos en ratas macho del grupo de dosis alta. Este grupo también tuvo APTT más corto (Activado tiempo de tromboplastina parcial), mientras que se observó un PT (tiempo de protrombina) acortado no relacionado con la dosis para los hombres que recibieron 800/400, 100/50 o 40/20 mg/kg en varios intervalos durante el tratamiento, y para todos los hombres tratados después de 24 semanas. Al final del período de retiro, los valores de todos los parámetros fueron similares a los controles. Las investigaciones químicas sanguíneas revelaron niveles más bajos de albúmina sérica (5 a 16%) y niveles más altos de globulina (16 a 30%) durante las semanas 12 y 24 para animales machos que recibieron 800/400 mg/kg, con una disminución asociada en las proporciones A/G.

Se observó un efecto similar en la semana 24 para los machos que recibieron 100/50 mg/kg. Las ratas hembra de dosis alta tenían niveles de globulina y relaciones A/G similares a los controles. Sin embargo, los niveles de proteína total fueron más bajos que los controles, con una disminución asociada en los niveles de albúmina sérica. Al final del período de retiro, la única diferencia con los controles fue una reducción en la proteína sérica total en las hembras.

En el examen post-mortem, se observó una cresta limitante prominente en los estómagos de casi todas las ratas del grupo de dosis alta y 1 macho que recibió una dosis de 100/50 mg/kg. Se observó distensión del ciego en todos los niveles de dosis de forma relacionada con la dosis. Al final del período de retiro, estos hallazgos ya no se observaron. Aumento significativo del peso del hígado (hombres - 40%; mujeres - 22%), peso del bazo (mujeres - 23%) y el peso de los riñones (hombres - 10%) se registraron para el grupo de dosis alta. Hubo un aumento del 30% en el peso del hígado en las mujeres que recibieron la dosis alta y un aumento del 26% en el peso de los riñones de los hombres que recibieron la dosis alta al final del período de retiro. Se observaron efectos microscópicos relacionados con el tratamiento en ratas de ambos sexos que recibieron dosis altas.

Estos fueron agrandamiento de los hepatocitos en las áreas centrolobulillar y zonal media del hígado, hiperplasia del epitelio no glandular del estómago en la región de la cresta limitante y distensión de la luz del ciego. El único cambio persistente presente después del período de retiro fue el agrandamiento de los hepatocitos en todos los machos tratados previamente.

Se llevó a cabo un estudio de diseño similar en el que se administraron dosis idénticas únicamente del componente de ácido clavulánico de la combinación descrita anteriormente. En general, los resultados fueron similares a los informados anteriormente para la combinación.

Perros

Amoxicilina trihidrato y clavulanato potásico formulados en una proporción 2:1 se administraron por vía oral por sonda a 3 grupos de perros Beagle, cada uno compuesto por 2 machos y 2 hembras, en dosis de 20/10, 60/30 o 180/90 mg/kg/ día durante 28 días. Un cuarto grupo sirvió como control. Se controló el estado clínico y las determinaciones de laboratorio y se realizaron determinaciones post mortem e histopatológicas. No hubo muertes durante el estudio. Los animales que recibieron dosis altas mostraron signos inmediatos de salivación excesiva y se observaron vómitos severos hasta 2-1/2 horas después de la administración de la dosis. El vómito estuvo presente pero menos severo en el grupo femenino de dosis intermedia. El aumento de peso corporal, el consumo de alimentos y agua y la hematología no se vieron afectados por el tratamiento. El nivel de glucosa en sangre de los perros machos que recibieron dosis de 60/30 mg/kg aumentó un 25% el día 13 y un 11% el día 27. Estos dos perros también mostraron aumentos en el BUN medio (70%), proteína total (5%) y concentraciones de albúmina (10%) en el sangrado terminal. El grupo de dosis alta tuvo niveles reducidos de proteína total (11%) y albúmina (10%) el día 27. Las perras que recibieron una dosis de 180/90 mg/kg tuvieron niveles de proteína total reducidos en un 4% y niveles de albúmina total reducidos en un 12% y 10% en sangrados intermedios y terminales.

Todos los grupos de dosis tuvieron una actividad SGOT ligeramente reducida en los días 13 y 27. Se observó una enzimuria pronunciada y proteinuria menor en un perro macho del grupo de dosis baja. Todos los grupos dosificados tuvieron una ligera elevación en la osmolalidad y la excreción de electrolitos. El grupo de hembras de dosis baja tuvo una ligera elevación en la actividad de la fosfatasa alcalina urinaria (UAP), mientras que la capacidad de concentración de orina de los animales de prueba aumentó marginalmente. Los exámenes macroscópicos post-mortem no revelaron ningún cambio relacionado con el tratamiento. El examen histológico reveló que en el colon de dos perras en el grupo de dosis alta, las glándulas distendidas eran prominentes y estaban asociadas con cambios inflamatorios crónicos tanto en el colon como en la mucosa del duodeno en un caso. No se observaron otros cambios que pudieran considerarse relacionados con la administración del compuesto de ensayo.

Amoxicilina trihidrato y clavulanato de potasio formulados en una proporción de 2:1 se administraron por vía oral por sonda a cuatro grupos de perros Beagle, cada uno compuesto por 4 hembras y 4 machos, en dosis de 10/5, 20/10, 40/20 o 100/50 mg/kg/día durante 26 semanas. Un quinto grupo sirvió como control. Se agregaron tres perros machos y 3 hembras a cada uno de los grupos de control y de dosis alta para determinar el efecto de la abstinencia del fármaco. Al final del período de tratamiento, estos dos grupos se dejaron sin dosificar durante un período de 30 días antes del sacrificio. Se controló el estado clínico y las determinaciones de laboratorio y se realizaron determinaciones post mortem e histopatológicas.

No hubo muertes durante el estudio. En los grupos de dosis alta se observaron salivación y emesis, incluida la presencia ocasional de vetas de sangre (1 ml) en el vómito. Se observó una baja incidencia de sangre oculta en heces tanto en los animales tratados como en los de control, pero la mayor incidencia se produjo en el grupo de dosis alta después de 3 meses de tratamiento. Las granulaciones anormales en los neutrófilos segmentados se observaron con mayor frecuencia en los animales del grupo de dosis alta.

Se encontró que los niveles de glucosa en suero en los machos de todos los grupos tratados y en las hembras de los grupos de dosis baja y alta eran entre un 8 y un 29% más altos que en los controles en algunas de las ocasiones de evaluación durante el tratamiento. Del mismo modo, los machos y hembras que recibieron dosis altas habían disminuido los niveles de proteínas totales en un 9 - 13% en varias ocasiones durante el tratamiento. En ambos casos, la magnitud absoluta del cambio fue pequeña y los valores observados no se salieron de los rangos normales para los perros Beagle. El enrojecimiento focal y la ptequia de la mucosa del antro pilórico, la presencia de áreas parcheadas blancas en el hígado y la presencia de rayas blancas a lo largo de las uniones córtico-medulares de los riñones se registraron con mayor frecuencia en los animales de los grupos tratados que en los animales de control. Al final de la recuperación

Permanecieron cambios renales y algunos efectos gastrointestinales. Los estudios histopatológicos revelaron cambios hepáticos y renales en forma de disminución o desaparición del glucógeno citoplasmático y vacuolización tubular. Los cambios renales y hepáticos identificados en los perros sacrificados después de 6 meses de tratamiento no se observaron en los perros del grupo de regresión. El examen histopatológico del tracto GI reveló congestión capilar y alguna extravasación de eritrocitos en la mucosa superficial del fondo y el píloro en los perros tratados y de control.

Se llevó a cabo un estudio de diseño similar en el que se administraron dosis idénticas únicamente del componente de ácido clavulánico de la combinación descrita anteriormente. En general, los resultados fueron similares a los informados anteriormente para la combinación.

Fertilidad y Rendimiento Reproductivo General

Toxicología Reproductiva y del Desarrollo

Amoxicilina trihidrato y clavulanato de potasio en una proporción de 2:1 se administraron por vía oral por sonda a 3 grupos de ratas, cada uno compuesto por 24 machos y 24 hembras, a dosis de 20/10, 100/50 o 800/400 mg/kg/día. Un cuarto grupo sirvió como control. Las ratas macho recibieron dosis diarias durante un mínimo de 63 días antes del apareamiento y continuaron hasta el destete de las crías el día 21. Las ratas hembra se trataron durante 15 días antes del apareamiento hasta el destete o hasta que fueron seleccionadas para una cesárea al final de la gestación. El día 20 de gestación se sacrificaron 10 hembras/grupo, se realizó una cesárea y las 14 hembras/grupo restantes se dejaron parir normalmente. Dos machos que recibieron dosis altas murieron, uno durante la semana 11 y 15 del estudio. La necropsia indicó impactación del contenido cecal en uno mientras que el otro mostró hemorragia pulmonar. Los efectos relacionados con el tratamiento en los hombres que recibieron dosis altas incluyeron un ligero aumento de las sibilancias y la caída del cabello, una disminución del aumento medio del peso corporal (21%) y un aumento moderado de las heces blandas.

Se observó un ligero aumento en la pérdida de cabello en las hembras 100/50 y 800/400 mg/kg/día. La fertilidad y el rendimiento reproductivo general no se vieron afectados por el tratamiento según lo evaluado por la tasa de embarazo y la duración de la gestación. Los pesos corporales medios de las crías de machos y hembras fueron significativamente mayores desde el punto de vista estadístico en el grupo de 100/50 mg/kg/día en comparación con el control. Aunque no estadísticamente significativa, se observó una disminución, que tendió a estar relacionada con la dosis, con respecto a los fetos viables, las implantaciones totales y los cuerpos lúteos por madre. Dos fetos F1, del grupo de dosis de 800/400 mg/kg, tenían malformaciones (uno tenía una escápula malformada y el otro una cola filiforme y un ano pequeño). El tamaño de la camada, la pérdida fetal y el desarrollo y el comportamiento de las crías no se vieron afectados negativamente por el tratamiento.

Se llevó a cabo un estudio de diseño similar en el que se administraron dosis idénticas únicamente del componente de ácido clavulánico de la combinación descrita anteriormente. Los resultados fueron generalmente similares a los informados anteriormente para la combinación con la adición de que 2 fetos del grupo de dosis de 400 mg/kg/día exhibieron escoliosis.

Teratología

Tres grupos de 30 ratas hembra fueron apareados y amoxicilina trihidrato y clavulanato de potasio en una proporción de 2:1 desde el día 6 hasta el día 15 de gestación en dosis de 20/10, 100/50 o 800/400 mg/kg/día. Un cuarto grupo sirvió como control. El día 20 de gestación, se sacrificaron 20 hembras/grupo y se realizó una cesárea, mientras que las 10 hembras restantes/grupo se dejaron parir normalmente. Murió una madre en el grupo de 100/50 mg/kg/día; sin embargo, la presa era normal internamente. Las observaciones maternas revelaron una pérdida de cabello relacionada con la dosis, una reducción (11 a 23%) en el aumento de peso corporal materno promedio para los días 6 a 20 de gestación y una disminución en el consumo de alimentos. Se observaron ligeros aumentos en las pérdidas posteriores a la implantación en los grupos tratados, pero no estuvieron relacionados con la dosis ni fueron estadísticamente significativos. La tasa de embarazo, el tamaño de la camada, la pérdida fetal y el peso medio de las crías no se vieron afectados por el tratamiento.

La incidencia de costillas dobladas estuvo relacionada con la dosis y se observó escoliosis en tres crías de madres que recibieron dosis de 100/50 y 800/400 mg/kg/día. Otras anomalías de la descendencia incluyeron esternos adicionales (1 cría), numerosas Petequias en el estómago y esternos fuera de lugar (1 cría) y labio hendido con varias anomalías esqueléticas que involucran las vértebras, las costillas, el cráneo y el esternón (1 cría).

Se llevó a cabo un estudio de diseño similar en el que se administraron dosis idénticas únicamente del componente de ácido clavulánico de la combinación descrita anteriormente. Los resultados fueron generalmente similares a los informados anteriormente para la combinación con la adición de que también se observó una reducción relacionada con la dosis en la osificación y una disminución estadísticamente significativa en el peso corporal medio de las crías.

Estudios Perinatales y Postnatales

Amoxicilina trihidrato y clavulanato de potasio en una proporción de 2:1 se administraron por vía oral por sonda a 3 grupos, cada uno compuesto por 20 ratas preñadas, a dosis de 20/10, 100/50 o 800/400 mg/kg/día desde el día 15 de gestación, durante la lactancia hasta los 21 días posparto. Un cuarto grupo sirvió como control. Entre los animales reproductores, no se observaron muertes, pero hubo una ligera disminución (17 %) del peso corporal medio en el grupo de 800/400 mg/kg/día en los días 15 a 20 de gestación y los días 0 a 4 de lactancia. Entre las camadas, se observaron 6 muertes; 5 en el grupo de 100/50 mg/kg/día y 1 en el grupo de 800/400 mg/kg/día. Se observó una disminución estadísticamente significativa en el número medio de crías viables por camada en el grupo de dosis alta. Hubo una disminución estadísticamente significativa en la supervivencia de las crías en el grupo de dosis de 100/50 mg/kg/día en los días de lactancia 4, 8, 12 y 21 y una pequeña disminución estadísticamente insignificante en el grupo de 800/400 mg/kg/día. En los animales de la generación F1, que fueron apareados, se observó una disminución estadísticamente significativa en las implantaciones totales por madre y cuerpos lúteos para los animales en las madres del grupo de 800/400 mg/kg/día en comparación con el control. Los parámetros de generación F1 no revelaron otras diferencias biológicamente significativas o tendencias relacionadas con la dosis en las observaciones de la camada, los índices de comportamiento y desarrollo, las respuestas neurofarmacológicas o la capacidad reproductiva de cualquier grupo de tratamiento en comparación con el control.

Se llevó a cabo un estudio de diseño similar en el que se administraron dosis idénticas únicamente del componente de ácido clavulánico de la combinación descrita anteriormente. Los efectos maternos observados fueron, en general, similares a los informados anteriormente para la preparación combinada. En la generación F1, 1 cachorro de cada uno de los grupos de dosis de 50 y 400 mg/kg tenía costillas rudimentarias bilaterales y 1 cachorro del grupo de dosis de 400 mg/kg tenía hidrocefalia además de costillas rudimentarias bilaterales.

© 2022 Grupo de empresas GSK

Las marcas registradas son propiedad o están autorizadas para el grupo de empresas GSK

Fabricante: SmithKline Beecham Limited, Reino Unido

Fecha de revisión: Abril 2023

**Basado en la Información para prescribir
aprobado por la Agencia Reguladora de Canadá
(Health Canada), Nov 28, 2022**