



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

AMOXICILINA- ACIDO CLAVULANICO

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos betalactámicos, penicilinas.

Código ATC: J01CR.02

3.1. Farmacodinamia

La Amoxicilina es un antibiótico betalactámico del grupo de las aminopenicilinas con actividad bactericida. Actúa inhibiendo la síntesis de la barrera de peptidoglicano de la pared celular bacteriana al unirse e inactivar a la enzima transpeptidasa involucrada en el proceso. Dicha interferencia genera una estructura defectuosa y osmóticamente inestable que provoca la muerte del microorganismo mediada por autolisinas endógenas.

El ácido clavulánico es un antibiótico betalactámico con actividad antimicrobiana intrínseca insignificante y elevada afinidad por enzimas betalactamasas producidas por algunas bacterias que degradan por hidrólisis a la Amoxicilina. Actúa uniéndose irreversiblemente al sitio activo de dichas enzimas inactivándolas e impidiendo así su acción sobre la Amoxicilina. Como resultado, el espectro de acción de la Amoxicilina se amplía incluyendo ahora a microorganismos productores de betalactamasa, usualmente resistentes a la Amoxicilina sola.

La combinación ha demostrado actividad in vitro y en infecciones clínicas frente a bacterias Gram (+) y Gram (-) productoras y no productoras de betalactamasa, como:

Gram (+): Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis y Streptococcus spp. (incluyendo S. pneumoniae y S. pyogenes) y Corynebacterium spp.

Gram (-): Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Neisseria gonorrhoeae, Pasteurella mutocida, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Salmonella spp. y Shigella spp.

3.2. Farmacocinética

Ambos fármacos se absorben bien y casi completamente en el tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones plasmáticas pico a las 1-2.5 horas de su administración oral. La presencia de alimentos no afecta la absorción.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La Amoxicilina se une a proteínas plasmáticas en un 17-20% y el ácido clavulánico en un 22-30%. Se distribuyen ampliamente a los tejidos y fluidos corporales, excepto al sistema nervioso central donde sólo ocurre penetración (parcial) en presencia de meninges inflamadas. Ambos principios se distribuyen en la leche materna y atraviesan la placenta.

La Amoxicilina se metaboliza parcialmente por hidrólisis a ácido penicilóico (metabolito inactivo) que se excreta, junto a un 50-75% de fármaco inalterado, por la orina mediante secreción tubular y filtración glomerular y en muy escasa proporción por las heces. El ácido clavulánico se metaboliza a, por lo menos, un producto inactivo que se excreta, junto a un 25-45% de fármaco inalterado, por la orina mediante filtración glomerular principalmente y el resto con las heces y por expiración.

La vida media de eliminación de la Amoxicilina es de 1 hora y la del ácido clavulánico de 0.8-1.2 horas, prolongándose ambas en pacientes con insuficiencia renal.

Edad

La semivida de eliminación de Amoxicilina es similar en niños de 3 meses a 2 años de edad y adultos. Para niños muy pequeños en la primera semana de vida el intervalo de administración no debe exceder la administración de dos veces al día (cada 12 horas) debido a la inmadurez de la vía de eliminación renal.

Dado que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan alteraciones de la función renal, se debe tener precaución al seleccionar la dosis, y monitorizar la función renal.

Insuficiencia renal

El aclaramiento sérico total de Amoxicilina – ácido clavulánico disminuye proporcionalmente cuando disminuye la función renal. La reducción en el aclaramiento del fármaco es más pronunciada de Amoxicilina que para ácido clavulánico, ya que se excreta una mayor cantidad de Amoxicilina por vía renal.

La dosis en casos de insuficiencia renal debe por tanto prevenir la acumulación indebida de Amoxicilina mientras que se mantienen unos niveles adecuados de ácido clavulánico.

Insuficiencia hepática

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

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No existen estudios que evalúen el potencial carcinogénico de la Amoxicilina y el ácido clavulánico. En ensayos de mutagenicidad con la combinación los resultados fueron negativos. En estudios de reproducción con animales no se evidenció teratogénesis.

4. INDICACIONES

Tratamiento de infecciones causadas por gérmenes productores de betalactamasa sensibles a la combinación de Amoxicilina.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Vía oral:

Neonatos 30 mg/kg/día, dividida cada 12 horas.

Lactantes y niños: 20 - 40 mg/kg/día, dividida cada 8 horas.

5.2. Dosis máxima diaria

1000 mg amoxicilina - 200mg ácido clavulánico por dosis.

Si se considera que es necesaria una mayor dosis diaria de Amoxicilina se recomienda elegir una formulación de Amoxicilina-ácido clavulánico que se ajuste a la Amoxicilina y evitar la administración innecesaria de dosis altas de ácido clavulánico.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia hepática: No se requieren ajustes de dosificación.

Ancianos: No aplica, por tratarse de un producto de uso pediátrico.

Insuficiencia renal: Se debe ajustar la dosificación con base en la tasa de depuración de creatinina del paciente cuando ésta es menor de 30 mL/min.

Para valores de depuración de creatinina de 15-30 mL/min administrar la dosis usual recomendada (250-500 mg) cada 12-18 horas y para valores de 5-15 mL/min administrarla cada 20-36 horas.

Cuando solo se dispone de la concentración sérica de creatinina, las siguientes fórmulas (basadas en el sexo, peso y edad del paciente) permiten calcular aproximadamente la tasa de depuración de creatinina a partir de dicho valor:

$$\text{Depuración (mL/min) en hombres} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{(72) \times \text{creatinina sérica (mg/100 mL)}}$$

$$\text{Depuración (mL/min) en mujeres} = (0.85) \times (\text{depuración en hombres})$$

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Polvo para suspensión oral: Reconstituir con agua y comenzar a usar de inmediato.

Agitar antes de usar para homogeneizar la suspensión.

Se pueden administrar con o sin las comidas. No exceder la dosis prescrita.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

- Muy raras (<1/10.000)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Raras: Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Frecuencia no conocida: Agranulocitosis, anemia hemolítica, prolongación del tiempo de sangrado y del tiempo de protrombina.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea.

Frecuentes, Malestar abdominal.

Poco frecuentes: Náuseas, vómitos, indigestión.

Frecuencia no conocida: Colitis pseudomembranosa, lengua pilosa negra.

Trastornos hepato-biliares

Poco frecuentes: Aumentos moderados de las transaminasas.

Frecuencia no conocida: Hepatitis, ictericia colestática.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Nefritis intersticial, cristaluria.

Trastornos cardiovasculares

Raras: Tromboflebitis.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefaleas, mareo.

Frecuencia no conocida: Hiperquinesia, convulsiones.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Exantema, prurito, urticaria.

Raras: Eritema multiforme.

Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis exfoliativa bulosa.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Angioedema, síndrome similar a enfermedad del suero (erupción cutánea acompañada de artralgia, mialgia y fiebre), vasculitis alérgica, anafilaxia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos generales

Frecuencia no conocida: Candidiasis mucocutánea, vaginitis, sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Con anticonceptivos orales la Amoxicilina podría disminuir la flora bacteriana intestinal que interviene en el proceso de reabsorción de los estrógenos y, con ello, comprometer la eficacia del anticonceptivo y aumentar el riesgo de un embarazo no deseado.

El probenecid podría reducir la secreción tubular de la Amoxicilina y generar aumento de sus concentraciones plasmáticas y enlentecimiento de su eliminación.

La Amoxicilina podría reducir la excreción renal de metotrexato e incrementar su concentración plasmática y riesgo de toxicidad.

El alopurinol incrementa el riesgo de reacciones adversas cutáneas asociado a la Amoxicilina. No se conoce el mecanismo.

La Amoxicilina podría alterar los valores del Cociente Internacional Normalizado (INR) en pacientes que reciben warfarina u otros anticoagulantes orales.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

La combinación de Amoxicilina y ácido clavulánico puede generar falsos positivos en las determinaciones de glucosa en orina cuando se usan métodos basados en la reducción de las sales de cobre.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

En terapias con penicilinas se han reportado casos graves y ocasionalmente fatales de anafilaxia. Por lo tanto, antes de iniciar un tratamiento con Amoxicilina debe investigarse cuidadosamente en el paciente la ocurrencia previa de manifestaciones de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos o a otros medicamentos.

Durante tratamientos prolongados, y en especial con dosis elevadas. Se debe vigilar periódicamente el funcionamiento renal, hepático y hematológico de los pacientes; especialmente en ancianos.

Dado que se han reportado casos graves de diarrea y colitis pseudomembranosa asociados a *Clostridium difficile* con el uso de Amoxicilina, se debe considerar dicha posibilidad ante la ocurrencia de diarrea intensa y persistente con náuseas, dolor abdominal y fiebre durante el tratamiento o hasta 2 meses después de finalizado el mismo.

Los pacientes con mononucleosis infecciosa y otras infecciones virales como citomegalovirus o virus sincitial respiratorio presentan una elevada predisposición a





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

desarrollar erupciones generalizadas (principalmente de tipo maculopapular) con el uso de amino penicilinas.

Se han descrito casos de disfunción hepática (colestática, hepatocelular o mixta) severa cuyos signos y los síntomas pueden presentarse hasta 6 semanas después de finalizado el tratamiento. Se recomienda vigilancia post-tratamiento.

En pacientes con terapia anticoagulante que reciben Amoxicilina se han observado incrementos del Cociente Internacional Normalizado (INR). Si la coadministración de Amoxicilina y anticoagulantes (como la Warfarina) es necesaria, se debe vigilar en estos pacientes el tiempo de protrombina o el INR ante la posibilidad de algún cambio al iniciar o al finalizar el tratamiento con el antibiótico. Podría resultar necesario ajustar la dosis del anticoagulante.

En pacientes con gasto urinario reducido se han reportado casos aislados de cristaluria, sobre todo en tratamientos con dosis elevadas. Para evitarlo se recomienda mantener durante la terapia una ingesta de líquidos y diuresis adecuadas

El uso prolongado puede ocasionar sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, incluyendo hongos patógenos.

Se debe advertir a los pacientes la importancia de no alterar la dosificación ni interrumpir el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.

Se debe instruir a los pacientes a suspender de inmediato el tratamiento y buscar asistencia médica en caso de manifestación repentina de: erupción generalizada u otras reacciones cutáneas, inflamación de los párpados, la nariz, la boca o la garganta y dificultad respiratoria, dado que podría constituir el inicio de una reacción de hipersensibilidad. Igual proceder debe seguirse ante la ocurrencia de una diarrea intensa y persistente con náuseas, dolor abdominal y fiebre, por la posibilidad de una infección causada por *Clostridium difficile*.

Usar con precaución en pacientes con disfunción renal, terapia anticoagulante, historia de alergia a medicamentos y en ancianos.

8.2. Embarazo

No aplica, por tratarse de un producto de uso pediátrico.

8.3. Lactancia

No aplica, por tratarse de un producto de uso pediátrico.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a las penicilinas o a otros antibióticos betalactámicos.

Infecciones virales; en especial mononucleosis.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Con dosis muy elevadas se puede presentar somnolencia, malestar abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Podría ocurrir falla renal debida a cristaluria. Se han descrito convulsiones.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se deben practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado). El tratamiento debe dirigirse al control de la sintomatología y estabilización del paciente, con énfasis en el balance hidro-electrolítico. Se recomienda mantener una adecuada hidratación y diuresis para evitar la posibilidad de cristaluria. La combinación Amoxicilina y ácido clavulánico es removible por hemodiálisis.

11. TEXTO DE EMPAQUES Y ETIQUETAS

USO PEDIATRICO

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

El uso prolongado o indiscriminado de este producto puede ocasionar la aparición de gérmenes resistentes.

Suspenda el tratamiento e informe inmediatamente al médico si se presentan síntomas de alergia o diarrea intensa y persistente con náuseas, dolor abdominal y fiebre.

No exceda la dosis prescrita ni interrumpa el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula, a las cefalosporinas o a la penicilina y a cualquiera de sus derivados.

AGITE ANTES DE USAR

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

