



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

AMOXICILINA - ACIDO CLAVULANICO

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL, INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos betalactámicos, penicilinas.

Código ATC: J01CR02.

3.1. Farmacodinamia

La amoxicilina es un antibiótico betalactámico del grupo de las amino penicilinas con actividad bactericida. Actúa inhibiendo la síntesis de la barrera de peptidoglicano de la pared celular bacteriana al unirse e inactivar a las enzimas (proteínas fijadoras de penicilina) implicadas 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*, *Streptococcus spp.* (incluyendo *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus 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.*



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

3.2. Farmacocinética

Absorción

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.

Distribución

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.

Biotransformación

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.

Eliminación

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.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No existen estudios que evalúen el potencial carcinogénico de la amoxicilina y el ácido clavulánico. Los ensayos de mutagenicidad con la combinación resultaron negativos. En los ensayos de reproducción no se evidenció teratogénesis, fetotoxicidad ni efectos adversos sobre la fertilidad.

4. INDICACIONES

Tratamiento de infecciones causadas por gérmenes productores de betalactamasa sensibles a la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Las dosis se expresan en términos de amoxicilina.

Adultos

Vía oral

Polvo para suspensión oral de 400 mg/57 mg/5 mL



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Adultos: 250 - 500 mg cada 12 horas.

Polvo para suspensión oral de 600 mg/42,9 mg/5 mL

Adultos: 500 mg - 875 mg cada 12 horas.

Tabletas o comprimidos recubiertos de 250 mg/125 mg

Adultos: 250 - 500 mg cada 8 horas.

Tabletas o comprimidos recubiertos de 500 mg/125 mg

Adultos: 500 mg cada 8 horas.

Tabletas Recubiertas 625 mg/125 mg

Adultos: 625 mg cada 8 o 12 horas.

Tabletas o comprimidos recubiertos de 875 mg/125 mg

Adultos: 875 mg cada 8 o 12 horas.

Vía intravenosa

Adultos: 1 g cada 8 horas en infecciones leves a moderadas o cada 6 horas en infecciones severas.

Niños y adolescentes

Vía oral

Polvo para suspensión oral 200 mg - 28,5 mg/5 mL o 250 mg - 62,5 mg/5 mL

Niños menores de 3 meses: 30 mg/kg/día divididos en 2 dosis (una cada 12 horas).

Niños mayores de 3 meses y peso < 40 kg: 20 - 40 mg/kg/día divididos en 3 dosis (una cada 8 horas).

Niños con peso ≥ 40 kg: 250 - 500 mg cada 8 horas.

Polvo para suspensión oral de 400 mg - 57 mg/5 mL

Niños mayores de 3 meses y peso < 40 kg: 25 - 45 mg/kg/día divididos en 2 dosis (una cada 12 horas).

Niños con peso ≥ 40 kg: 250 - 500 mg cada 12 horas.

Polvo para suspensión oral de 600 mg - 42.9 mg/5 mL

Niños mayores de 3 meses y peso < 40 kg: 90 mg/kg/día divididos en 2 dosis (una cada 12 horas).

Tabletas o comprimidos recubiertos de 250 mg/125 mg

Niños con peso ≥ 40 kg: 250 - 500 mg cada 8 horas.

Tabletas o comprimidos recubiertos de 500 mg/125 mg

Niños mayores de 12 años: 500 mg cada 8 horas.

Tabletas Recubiertas 625 mg - 125 mg

Niños mayores de 12 años: 625 mg cada 8 o 12 horas.

Tabletas o comprimidos recubiertos de 875 mg - 125 mg

Niños mayores de 12 años: 875 mg cada 8 o 12 horas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Vía intravenosa

Niños menores de 3 meses: 25 mg/kg cada 12 horas durante el período perinatal en prematuros o nacidos a término y luego aumentar la frecuencia a intervalos de 8 horas. Niños mayores de 3 meses y peso < 40 kg: 25 mg/kg cada 8 horas en infecciones leves a moderadas o cada 6 horas en infecciones severas. Niños con peso > 40 kg: 1 g cada 8 horas en infecciones leves a moderadas o cada 6 horas en infecciones severas.

La duración del tratamiento (oral y parenteral) dependerá del tipo y severidad de la infección y debe mantenerse por el tiempo que sea necesario hasta obtener remisión clínica completa o evidencia de erradicación microbiológica.

5.2. Dosis máxima

En términos de amoxicilina:

Adultos y niños con peso > 40 kg: 4 g/día.

Niños mayores de 3 meses y peso < 40 kg: 90 mg/kg/día.

Niños menores de 3 meses: 30 mg/kg/día

La dosis total de ácido clavulánico no debe exceder los 375 mg/día.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se debe ajustar la dosis (oral o parenteral) con base en la tasa de depuración de creatinina del paciente cuando ésta es menor de 30 mL/min.

Vía oral

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.

En pacientes con insuficiencia renal (depuración menor a 30 mL/minuto) no se recomienda el uso del medicamento a las concentraciones de 228 mg/5 mL y 457 mg/5mL en suspensión.

Vía intravenosa

Para valores de depuración de creatinina de 10 - 30 mL/min administrar dosis inicial de 1 g seguida de 500 mg cada 12 horas y para valores de 5 - 15 mL/min administrar la dosis inicial de 1 g seguida de 500 mg cada 24 horas.

En ambos casos (oral o IV), 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:



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

Depuración (mL/min) en mujeres = (0,85) x (depuración en hombres).

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosificación.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosificación, salvo que exista insuficiencia renal con valores de depuración de creatinina < 30 mL/min.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Presentaciones de administración oral

Tabletas y comprimidos recubiertos: Administrar por vía oral con agua.

Polvo para suspensión oral: Reconstituir con agua y comenzar a usar de inmediato. La estabilidad de la formulación luego de reconstituida será la que señale el fabricante en el prospecto del producto. Agitar antes de usar para homogeneizar la suspensión.

Con cualquiera de las presentaciones orales, administrar con o sin las comidas y preferiblemente a las mismas horas del día durante todo el tratamiento.

Presentaciones de administración intravenosa

Administración intravenosa directa (bolo): Reconstituir el liofilizado de 500 mg de amoxicilina con 10 mL de agua estéril para inyección (volumen final: 10,5 mL) y el de 1 g con 20 mL (volumen final: 20,9 mL). Administrar inmediatamente (dentro de los 20 minutos posteriores a su reconstitución) en período no inferior a 3 - 5 minutos.

Administración Intravenosa por catéter (infusión lenta): Reconstituir como se indica en el caso anterior (bolo) y diluir (dentro de los 20 minutos siguientes a su reconstitución) con vehículo apropiado. A la solución con 500 mg de amoxicilina añadir el vehículo hasta volumen final de 50 mL y a la solución de 1 g añadir el vehículo hasta volumen final de 100 mL. Administrar mediante goteo lento en período no inferior a 30 - 40 minutos. Tras reconstituir y diluir de la forma indicada, la estabilidad de la solución final resultante será la que señale el fabricante en el prospecto del producto.

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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Candidiasis mucocutánea.

Frecuencia no conocida: Sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Leucopenia reversible, neutropenia, trombocitopenia.

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

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.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Cefalea, mareo.

Frecuencia no conocida: Hiperactividad reversible, convulsiones, meningitis aséptica.

Trastornos cardiacos

Frecuencia no conocida: Síndrome de Kounis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea.

Frecuentes: Náuseas, vómitos.

Poco frecuentes: Indigestión.

Frecuencia no conocida: Colitis pseudomembranosa, lengua negra con vellosidades, síndrome de enterocolitis inducido por fármacos, pancreatitis aguda.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumento moderado de las transaminasas.

Frecuencia no conocida: Hepatitis, ictericia colestática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción cutánea, prurito, urticaria.

Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis exfoliativa bullosa. Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), enfermedad por IgA lineal.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Nefritis intersticial, cristaluria.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: inhrr.gob.ve”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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.

Probenecid: Podría reducir la secreción tubular de la amoxicilina y generar aumento de sus concentraciones plasmáticas y enlentecimiento de su eliminación.

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.

Anticoagulantes orales: Los anticoagulantes orales y las penicilinas se han usado ampliamente en la práctica clínica sin que se hayan notificado interacciones. Sin embargo, en la literatura hay casos de aumento del Ratio Internacional Normalizado (INR) en pacientes en tratamiento con warfarina o acenocumarol a los que se prescribe amoxicilina. Si es necesaria la co-administración se deben controlar cuidadosamente el tiempo de protrombina o el INR tras la administración y tras la retirada de amoxicilina. Además, pueden ser necesarios ajustes en la dosis de los anticoagulantes orales.

Micofenolato de mofetilo: En pacientes que están tomando micofenolato de mofetilo, se han notificado casos de reducción en la concentración pre-dosificación del metabolito activo ácido micofenólico (AMF) en aproximadamente un 50% tras el comienzo de amoxicilina oral más ácido clavulánico. El cambio en el nivel pre-dosificación puede no representar exactamente cambios en la exposición media al AMF. Por tanto, no debería ser normalmente necesario un cambio en la dosificación de micofenolato de mofetilo en ausencia de evidencias clínica de disfunción del injerto. Sin embargo, se debe llevar a cabo una estrecha monitorización durante la combinación y poco después del tratamiento antibiótico.

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

reducción de las sales de cobre (solución de Benedict, solución de Fehling o tabletas Clinitest®).

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 con el uso de antibióticos en general se han reportado casos graves de diarrea y colitis pseudomembranosa asociados a *Clostridium difficile*, se debe considerar dicha posibilidad con la amoxicilina ante la aparición repentina 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 ambulatorios deben ser informados de este riesgo e instruidos a notificar de inmediato al médico si ello ocurre. Los pacientes con mononucleosis infecciosa y otras infecciones virales como citomegalovirus o virus sincitial respiratorio presentan una elevada predisposición a desarrollar erupciones generalizadas (principalmente de tipo máculopapular) con el uso de aminopenicilinas.

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 co-administración 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. Usar con precaución.

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 resistentes o no susceptibles, incluyendo hongos patógenos.

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se debe instruir a los pacientes a suspender de inmediato el tratamiento e informar al médico 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.

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

8.2. Embarazo

Aunque no se ha observado teratogenicidad en ensayos experimentales con la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico y existen reportes de su uso en mujeres embarazadas sin evidencia de daño fetal, no hay estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en tales circunstancias. Por lo tanto, su empleo durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad en las que el balance riesgo/beneficio, a criterio médico, sea favorable.

Texto de prospecto:

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que, a criterio médico, el balance riesgo/beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

La amoxicilina se excreta en la leche materna y se ha reportado que el uso de penicilinas en madres durante la lactancia puede provocar reacciones de sensibilización en el lactante. Se ha descrito además la posibilidad de diarrea y colonización de mucosas por levaduras. Por ello, su empleo en ese período dependerá de la consideración previa del balance riesgo/beneficio por parte del prescriptor.

Texto de prospecto:

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los constituyentes de la fórmula, a las penicilinas o a otros antibióticos betalactámicos.

Infecciones virales, en especial mononucleosis.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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, mas 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 amoxicilina y el ácido clavulánico son removibles por hemodiálisis.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia, a menos que el médico lo indique.

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.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

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

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 sus derivados.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Manténgase fuera del alcance de los niños.

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

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

Agite antes de usar.

CONTRAINDICACIONES:

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

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe administrarse bajo estricta vigilancia médica.

No exceda la dosis recomendada.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Enero de 2025