

## RESOLUCIÓN EXENTA:

INSTRUYE ACTUALIZAR FOLLETOS DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL Y AL PACIENTE, EN LA FORMA QUE INDICA, PARA LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE CONTIENEN AMOXICILINA EN SU COMPOSICIÓN.

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

ID 1070103

### VISTO ESTOS ANTECEDENTES:

1. La Agencia Europea de Medicamentos, durante el año 2023 publicó una revisión realizada por el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC, por su sigla en inglés) en la cual tomó en consideración la información disponible sobre riesgos, proveniente de la literatura y de reportes espontáneos, y estableció una relación causal entre amoxicilina y los siguientes eventos: meningitis aséptica, síndrome de Kounis, cristaluria (incluyendo daño renal agudo), enterocolitis inducida por medicamentos (DIES, por drug-induced enterocolitis syndrome) y enfermedad por IgA lineal, así como interacciones de amoxicilina con metotrexato y probenecid. Aunque el balance beneficio/riesgo de amoxicilina se mantiene favorable, deberá actualizarse la información de los folletos con esta información.
2. La Agencia de Medicamentos de Nueva Zelanda, MedSafe, comunicó en el año 2020 que el Centro de Monitoreo de Reacciones Adversas (CARM, por su sigla en inglés) de ese país, detectó un caso de espasmo de arteria coronaria asociado con el uso de una inyección de amoxicilina con ácido clavulánico en un hombre de 36 años de edad, identificándose como Síndrome de Kounis.
3. La Agencia de Japón, PMDA, informó la inclusión de anafilaxia y síndrome coronario agudo a las precauciones de los productos farmacéuticos que contuvieran amoxicilina.
4. La nota informativa de farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública (ISP) de junio de 2024, en la cual se entregan recomendaciones para los profesionales de la salud, pacientes y cuidadores, en relación con los riesgos de síndrome de Kounis y síndrome de enterocolitis inducido por fármaco, que no están descritos en los folletos de información de productos que contienen amoxicilina.
5. La revisión del ISP de los folletos de información al profesional y al paciente de los registros vigentes de productos farmacéuticos que contienen amoxicilina, constatando que la mayoría de ellos no se encuentran actualizados con los nuevos riesgos identificados.
6. La base de datos de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) del Centro Nacional de Farmacovigilancia del ISP, ha recibido, desde enero de 2021 al 31 de mayo de 2024, 447 notificaciones de RAM asociadas a medicamentos que contienen amoxicilina en su formulación; 293 con amoxicilina en monodroga, 148 con la asociación amoxicilina + ácido clavulánico, 5 con amoxicilina + claritromicina + esomeprazol, y 1 con amoxicilina + claritromicina + omeprazol. De todas ellas, ninguna describe los eventos DIES, síndrome de Kounis, meningitis aséptica, enfermedad lineal a IgA o cristaluria.



Este documento ha sido firmado electrónicamente de acuerdo con la ley N° 19.799.

Para verificar la integridad y autenticidad de este documento ingrese al siguiente link:

<https://doc.digital.gob.cl/validador/C87PKW-967>

## CONSIDERANDO

**PRIMERO:** Que, el artículo 96 del Código Sanitario establece que el Instituto de Salud Pública de Chile es la autoridad encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de los productos farmacéuticos, de los establecimientos del área y de fiscalizar el cumplimiento de las disposiciones que sobre esta materia de contienen en el Código Sanitario y sus reglamentos.

**SEGUNDO:** Que, la amoxicilina es un antibiótico betalactámico ampliamente utilizado, ya sea como monodroga o asociado, indicado para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles, incluyendo la erradicación del *Helicobacter Piloni*, infecciones respiratorias bajas y del tracto urinario, sinusitis aguda bacteriana e infecciones de la piel y estructuras cutáneas

**TERCERO:** Que, tanto la amoxicilina como la amoxicilina combinada con ácido clavulánico son medicamentos garantizados en la canasta GES para patologías como infecciones respiratorias agudas, pericoronaritis, neumonía, exacerbaciones de EPOC, abscesos odontológicos, pie diabético, fibrosis quística, neutropenia febril y erradicación del *Helicobacter pylori*.

**CUARTO:** Que, de acuerdo con la "Orientación Técnica para el uso de antibióticos en infecciones comunitarias de manejo ambulatorio" del Ministerio de Salud, la amoxicilina y amoxicilina combinada con ácido clavulánico pertenecen al grupo acceso de la clasificación AWaRe de antimicrobianos, es decir, se consideran de primera línea para el tratamiento de una amplia gama de infecciones comunes, por lo que su uso no debiera estar restringido para ser indicado por los prescriptores.

**QUINTO:** Que, en nuestro país, existen 92 registros sanitarios vigentes (incluidos aquellos con suspensión voluntaria de distribución) al 29/05/2024, que contienen el principio activo amoxicilina, incluyendo sus asociaciones con ácido clavulánico, sulbactam y claritromicina + esomeprazol, que datan de 1983 a 2023.

## TENIENDO PRESENTE

Las disposiciones de los artículos 96° y 97° del Código Sanitario; los artículos 63°, 64°, 71°, 218°, 219° y 220° del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de uso Humano, aprobado por el Decreto Supremo N° 03 de 2010 del Ministerio de Salud; los artículos 59° letra b) y 61° letra b), del D.F.L. N°1 de 2005; y la Resolución 7, de 2019, de la Contraloría General de la República, y las facultades que me confiere el Decreto Exento N° 32, de 2023, de fecha 25 de julio de 2023, del Ministerio de Salud, dicto la presente:

## RESOLUCIÓN

**1. ESTABLÉCESE** que los titulares de registros sanitarios de los productos farmacéuticos que contienen el principio activo amoxicilina en su composición, deberán incluir en los folletos de información al profesional y al paciente, la información que, en cada caso, se indica a continuación:



Este documento ha sido firmado electrónicamente de acuerdo con la ley N° 19.799.

Para verificar la integridad y autenticidad de este documento ingrese al siguiente link:

<https://doc.digital.gob.cl/validador/C87PKW-967>

## FOLLETOS DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL Y AL PACIENTE:

### *Advertencias especiales y precauciones de uso:*

1. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y, a veces, mortales (incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas graves), en pacientes tratados con penicilinas. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio. Estas reacciones suelen ocurrir en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas y en pacientes atópicos. Si ocurriera una reacción alérgica, se debe suprimir el tratamiento con amoxicilina y establecer una terapia alternativa adecuada.
2. Se ha notificado síndrome de enterocolitis inducido por fármaco (DIES) principalmente en niños que reciben amoxicilina. DIES es una reacción alérgica con el síntoma principal de vómitos prolongados (de 1 a 4 horas después de tomar el medicamento) en ausencia de síntomas alérgicos de la piel o respiratorios. Otros síntomas pueden incluir dolor abdominal, diarrea, hipotensión o leucocitosis con neutrofilia. Ha habido casos graves que incluyen progresión a shock.
3. En muy raras ocasiones se ha observado cristaluria (incluyendo lesión renal aguda), en pacientes con diuresis reducida, predominantemente con la terapia parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina se aconseja mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, a fin de reducir la posibilidad de aparición de cristaluria a causa de la amoxicilina. En pacientes con catéteres en la vejiga se debe realizar un control periódico para comprobar la permeabilidad del catéter.

### *Reacciones adversas:*

- Síndrome de Kounis: frecuencia no conocida.
- Síndrome de enterocolitis inducido por fármaco (DIES): frecuencia no conocida.
- Cristaluria (incluyendo lesión renal aguda): frecuencia no conocida.
- Enfermedad por IgA lineal: frecuencia no conocida.
- Meningitis aséptica: frecuencia no conocida.

### *Sobredosis:*

#### Síntomas y signos de sobredosis:

Se ha observado cristaluria debido a la amoxicilina, que en algunos casos ha provocado fallo renal.

### *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:*

- Metotrexato: Las penicilinas pueden reducir la excreción de metotrexato, causando un potencial aumento en su toxicidad.
- Probenecid: No se recomienda el uso concomitante de probenecid. Probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. El uso concomitante de probenecid puede producir un aumento y prolongación de los niveles plasmáticos de amoxicilina.

**2. DETERMÍNASE** que los titulares de los registros sanitarios de los productos farmacéuticos que contienen el principio activo amoxicilina en su composición, deberán, en caso que sus folletos no cumplan con lo instruido en el punto anterior, someter a la aprobación de este Instituto, la modificación de los folletos de información al profesional y al paciente que incluyan los aspectos señalados anteriormente, en un plazo que no exceda de 90 días hábiles, contados desde la fecha de publicación de esta resolución.



Este documento ha sido firmado electrónicamente de acuerdo con la ley N° 19.799.

Para verificar la integridad y autenticidad de este documento ingrese al siguiente link:

<https://doc.digital.gob.cl/validador/C87PKW-967>

3. **ESTABLÉCESE** que todo registro sanitario de producto farmacéutico que contenga el principio activo amoxicilina en su composición, que se conceda o sea solicitado con posterioridad a la publicación de la presente resolución, deberá cumplir con las exigencias establecidas en ésta.

**ANÓTESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE** en el sitio web institucional [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl), y un extracto en el Diario Oficial.



Este documento ha sido firmado electrónicamente de acuerdo con la ley N° 19.799.

Para verificar la integridad y autenticidad de este documento ingrese al siguiente link:

<https://doc.digital.gob.cl/validador/C87PKW-967>