

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ampicilina + Sulbactam 1 g + 0.5 g Polvo para Solución Inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Ampicilina sódica 1.0629 g (Equivalente a Ampicilina 1 g)

Sulbactam sódico 0.54712 g (Equivalente a Sulbactam 0.5 g)

Sin excipientes.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para Solución Inyectable

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Ampicilina + Sulbactam 1 g + 0.5 g Polvo para Solución Inyectable está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños (*ver en 4.2. Dosis y Vías de Administración, 4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo y 5.1. Propiedades Farmacodinámicas*):

- Infecciones graves de garganta, nariz y oído (como mastoiditis, infecciones periamigdalinas, epiglotis y sinusitis con signos y síntomas sistémicos graves asociados)
- Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica (después de un diagnóstico adecuado)
- Neumonía adquirida en la comunidad.
- Urocistitis.
- Pielonefritis.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos, especialmente celulitis, mordeduras de animales, abscesos dentales graves con celulitis diseminada.
- Infecciones de huesos y articulaciones, especialmente osteomielitis.
- Infecciones intraabdominales.
- Infecciones del tracto genital femenino.

Prevención de infecciones asociadas a procedimientos quirúrgicos mayores en adultos, como:

- En el tracto gastrointestinal
- En la cavidad pélvica
- En la cabeza y el cuello
- En el tracto biliar

Se deben seguir las pautas oficiales para el uso apropiado de antibióticos.

4.2. DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Dosis

Adultos y adolescentes

Para el tratamiento de las indicaciones descritas en 4.1. *Indicaciones Terapéuticas*: 1.5 g (1 g de ampicilina + 0.5 g de sulbactam) a 3.0 g (2 g de ampicilina + 1 g de sulbactam) cada 6-8 horas.

Dosis máxima diaria: 12 g (8 g de ampicilina + 4 g de sulbactam).

La dosis depende de la gravedad de las indicaciones a tratar. Dependiendo de la gravedad de la afección, puede estar indicada la administración más o menos frecuente de Ampicilina 1 g + Sulbactam 0.5 g Polvo para Solución Inyectable. Las afecciones menos graves pueden tratarse con la administración de ampicilina más sulbactam cada 12 horas.

Para la profilaxis después de los procedimientos quirúrgicos enumerados en 4.1. *Indicaciones Terapéuticas*: se deben administrar de 1.5 g (Ampicilina 1 g + Sulbactam 0.5 g) a 3.0 g (Ampicilina 1 g + Sulbactam 0.5 g) al inicio de la anestesia para permitir tiempo suficiente durante el procedimiento para alcanzar concentraciones efectivas en suero y tejido. Esta dosis puede repetirse después de 6 a 8 horas. Como regla general, la profilaxis se suspende a más tardar 24 horas después del final del procedimiento quirúrgico, a menos que esté indicada la administración terapéutica de Ampicilina 1 g + Sulbactam 0.5 g Polvo para Solución Inyectable.

Niños y recién nacidos

Los niños, bebés y lactantes a partir de la segunda semana de vida generalmente reciben una dosis diaria de 150 mg de Ampicilina + Sulbactam 1 g + 0.5 g Polvo para Solución Inyectable por kg de peso corporal (equivalente a 100 mg de ampicilina por kg de peso corporal y 50 mg de sulbactam por kg de peso corporal), dividida en dosis únicas cada 6 u 8 horas.

Los recién nacidos en la primera semana de vida reciben 75 mg de Ampicilina + Sulbactam 1 g + 0.5 g Polvo para Solución Inyectable por kg de peso corporal al día (equivalente a 50 mg de ampicilina por kg de peso corporal y 25 mg de sulbactam por kg de peso corporal), dividida en dosis únicas cada 12 horas.

Los bebés prematuros reciben 75 mg de Ampicilina + Sulbactam 1 g + 0.5 g Polvo para Solución Inyectable por kg de peso corporal al día (equivalente a 50 mg de ampicilina por kg de peso corporal y 25 mg de sulbactam por kg de peso corporal) durante las primeras 4 a 6 semanas de vida, divididas en dosis únicas cada 12 horas.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

Los ajustes de dosis se basan en la concentración máxima recomendada de ampicilina. En pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) superior a 30 mL/min, no es necesario ajustar la dosis.

Si el aclaramiento de creatinina (CrCl) es inferior a 30 mL/min, la dosis se ajusta ampliando el intervalo entre dosis. Si se reduce la frecuencia de administración, la dosis máxima diaria se reduce en consecuencia.

| Aclaramiento de creatinina (mL/min) | Intervalo de dosificación |
|--|---|
| > 30 | 6 - 8 horas |
| 15 – 30 | 12 horas |
| 5 – 14 | 24 horas |
| < 5 | 48 horas |
| Hemodiálisis | 48 horas (La ampicilina y el sulbactam también se eliminan de la sangre mediante hemodiálisis. Por lo tanto, la dosis debe administrarse inmediatamente después de la diálisis y luego cada 48 horas hasta la siguiente diálisis). |

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Método de administración

Vía Intramuscular

El contenido de un vial Ampicilina + Sulbactam 1 g + 0.5 g Polvo para Solución Inyectable se disuelve en 3.2 mL de Agua estéril para inyección. La solución lista para usar tiene una concentración de 250 mg/mL de ampicilina y 125 mg/mL de sulbactam. Para evitar el dolor durante la aplicación, la solución se puede reconstituir con Lidocaína al 0.5%.

Vía Intravenosa

Para la inyección intravenosa, el contenido de un vial de Ampicilina + Sulbactam 1 g + 0.5 g Polvo para Solución Inyectable se puede reconstituir con al menos 3.2 mL de agua para inyección y después de la

reconstitución inyectar por vía intravenosa durante al menos 3 minutos. La solución lista para usar tiene una concentración de 250 mg/mL de ampicilina y 125 mg/mL de sulbactam.

Perfusión intravenosa

Disuelva y diluya el contenido de un vial de Ampicilina + Sulbactam 1 g + 0.5 g Polvo para Solución Inyectable con una de las siguientes soluciones de perfusión:

- Cloruro de sodio al 0.9%
- Glucosa 5%
- Lactato de Ringer
- Lactato de sodio al 1/6 molar

La solución final se administra por perfusión intravenosa durante 15-30 minutos. La solución tiene una concentración de 10-40 mg/mL de ampicilina y 5-20 mg/mL de sulbactam.

Antes de usar la solución, el polvo debe estar completamente disuelto. Para ello, se realiza una inspección visual una vez disuelta la solución. Para un solo uso. Deseche la solución sobrante.

Los niños menores de 3 meses solo deben recibir Ampicilina + Sulbactam 1 g + 0.5 g Polvo para Solución Inyectable en perfusión.

El tratamiento con Ampicilina + Sulbactam 1 g + 0.5 g Polvo para Solución Inyectable puede iniciarse con una formulación intravenosa y completarse con una formulación oral adecuada, según se considere adecuado para cada paciente.

Duración de la aplicación

La duración del tratamiento depende de la evolución de la enfermedad. Dependiendo de la gravedad de la infección, la duración del tratamiento suele ser de 5 a 14 días. En casos graves, el tratamiento puede prolongarse durante un periodo más prolongado. El tratamiento debe continuarse durante 48 horas después de que la fiebre y otros síntomas hayan remitido. Por razones de seguridad, al tratar infecciones por estreptococos β -hemolíticos, se recomienda prolongar el tratamiento al menos 10 días para prevenir complicaciones tardías (fiebre reumática, glomerulonefritis).

Vías de administración

Vía Intramuscular / Intravenosa / Perfusión Intravenosa

4.3. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos ampicilina sódica y sulbactam sódico, a otras penicilinas o a alguno de los excipientes incluidos en 6.1. *Lista de excipientes*.

Debido al riesgo de shock anafiláctico, Ampicilina + Sulbactam 1 g + 0.5 g Polvo para Solución Inyectable no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a las penicilinas. Antes de iniciar el tratamiento con Ampicilina 1 g + Sulbactam 0.5 g Polvo para Solución Inyectable, los pacientes también deben informarse cuidadosamente sobre reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas y otros alérgenos, ya que estos pacientes son más propensos a experimentar reacciones alérgicas durante el tratamiento con Ampicilina 1 g + Sulbactam 0.5 g Polvo para Solución Inyectable.

En pacientes con mononucleosis o leucemia linfática, las infecciones bacterianas concurrentes no deben tratarse con Ampicilina 1 g + Sulbactam 0.5 g Polvo para Solución Inyectable, ya que estos pacientes tienen más probabilidades de desarrollar reacciones cutáneas similares al sarampión.

4.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, y en ocasiones mortales (reacciones anafilácticas), en pacientes que reciben penicilinas, incluyendo ampicilina/sulbactam. El riesgo de estas reacciones es especialmente alto en personas con hipersensibilidad conocida a la penicilina, cefalosporinas u otras afecciones alérgicas. Se han notificado casos de pacientes con hipersensibilidad conocida a la penicilina que experimentaron reacciones adversas graves durante el tratamiento con cefalosporinas.

Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con penicilina, se debe determinar si existe hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas u otras sustancias. Si se produce una reacción alérgica, se debe suspender el medicamento e iniciar el tratamiento adecuado.

Las reacciones anafilácticas graves requieren tratamiento de emergencia inmediato con adrenalina. Se debe administrar oxígeno, esteroides intravenosos y ventilación, incluyendo intubación, si es necesario.

Organismos no sensibles

Al igual que con todos los antibióticos, se debe prestar atención a los signos de sobrecrecimiento de patógenos no sensibles, incluidos los hongos. Si se produce una sobreinfección, se debe suspender el medicamento o iniciar el tratamiento adecuado.

Hongos cutáneos y penicilina

Puede existir una comunidad antigénica entre los hongos cutáneos y la penicilina, de modo que en personas que tienen o han tenido una infección fúngica cutánea, no se pueden descartar reacciones de hipersensibilidad similares a las observadas tras una segunda exposición, incluso después de la primera administración de penicilina.

Diarrea/colitis pseudomembranosa asociada a *Clostridioides difficile*

Se ha reportado diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD) con prácticamente todos los tratamientos antibióticos, incluyendo ampicilina/sulbactam, y su gravedad puede variar desde diarrea leve hasta colitis potencialmente mortal. En estos casos, se debe considerar la colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos, que es poco frecuente, pero puede ser potencialmente mortal o mortal. El tratamiento antibiótico altera la flora intestinal normal, lo que puede provocar un sobrecrecimiento de *C. difficile*. Por lo tanto, en estos casos, se debe suspender inmediatamente la administración de Ampicilina + Sulbactam 1 g + 0.5 g Polvo para Solución Inyectable e iniciar el tratamiento adecuado. Los fármacos antiperistálticos están contraindicados.

Clostridioides difficile produce toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de la DACD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxinas aumentan la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden no responder a la terapia con antibióticos y requerir colectomía. Se debe considerar la DACD en todos los pacientes que presenten diarrea después de la terapia con antibióticos. Es necesario obtener una historia clínica detallada, ya que se ha reportado que la DACD se presenta hasta dos meses después de la administración de antibióticos.

Mononucleosis infecciosa

Dado que la mononucleosis infecciosa es de origen viral, no debe utilizarse ampicilina en su tratamiento. Un gran porcentaje de pacientes con mononucleosis infecciosa tratados con ampicilina presentan exantema.

Pruebas de laboratorio

Como medida de precaución, se deben controlar los niveles de enzimas hepáticas y el metabolismo de los carbohidratos durante tratamientos que duren más de una semana, aunque no se ha observado ningún efecto clínicamente relevante sobre la glucosa al utilizar Ampicilina + Sulbactam 1 g + 0.5 g Polvo para Solución Inyectable en diabéticos.

Durante el tratamiento a largo plazo (más de 14 días), se deben realizar hemogramas y controles de la función renal con regularidad. Estos controles son especialmente importantes en recién nacidos, especialmente en prematuros, y niños pequeños. El tratamiento con Ampicilina + Sulbactam 1 g + 0.5 g Polvo para Solución Inyectable puede afectar las siguientes pruebas de laboratorio: los métodos no enzimáticos para la determinación de glucosa en orina pueden dar un resultado positivo. La detección de urobilinógeno puede verse afectada. Se ha observado una reducción temporal de la concentración plasmática de varios estrógenos tras la administración de ampicilina a mujeres embarazadas. Este efecto también podría ocurrir durante el tratamiento con Ampicilina 1 g + Sulbactam 0.5 g Polvo para Solución Inyectable.

Lesión hepática inducida por fármacos

La lesión hepática inducida por fármacos, incluyendo hepatitis colestásica con ictericia, se ha asociado con el uso de Ampicilina 1 g + Sulbactam 0.5 g Polvo para Solución Inyectable.

Se debe aconsejar a los pacientes que contacten con su médico si presentan signos y síntomas de enfermedad hepática temprana (ver 4.8. Reacciones Adversas).

Convulsiones

Con todas las penicilinas pueden presentarse convulsiones debido a las concentraciones séricas muy elevadas. Por lo tanto, la dosis debe controlarse cuidadosamente, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves, como necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en pacientes que reciben Ampicilina 1 g + Sulbactam 0.5 g Polvo para Solución Inyectable. Si los pacientes presentan una reacción cutánea grave, se debe suspender el tratamiento con Ampicilina + Sulbactam 1 g + 0.5 g Polvo para Solución Inyectable e iniciar el tratamiento adecuado (ver en 4.8. Reacciones Adversas).

Si se presentan síntomas de reacciones alérgicas (p. ej., sarpullido, picazón, urticaria, erupción maculopapular similar al sarampión), se debe suspender el medicamento.

Erupción por ampicilina

La erupción típica similar al sarampión causada por ampicilina, que aparece entre 5 y 11 días después de iniciar el tratamiento, permite continuar el tratamiento con derivados de la penicilina.

Ampicilina + Sulbactam 1 g + 0.5 g Polvo para Solución Inyectable contiene sodio.

Ampicilina + Sulbactam 1 g + 0.5 g Polvo para Solución Inyectable contiene 115.0 mg de sodio por vial, equivalente al 5.8 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

La combinación de Ampicilina + Sulbactam 1 g + 0.5 g Polvo para Solución Inyectable tiene un alto contenido de sodio. Esto debe tenerse en cuenta en personas con una dieta baja en sodio y sal.

4.5. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Las siguientes interacciones entre este medicamento y otros agentes son de importancia:

Otros antibióticos o agentes quimioterapéuticos

La ampicilina y sulbactam no debe combinarse con agentes quimioterapéuticos bacteriostáticos ni antibióticos como tetraciclinas, eritromicina, sulfonamidas o cloranfenicol, ya que puede reducirse su eficacia.

Alopurinol

En pacientes con gota tratados con alopurinol, la probabilidad de reacciones cutáneas aumenta cuando se administra concomitantemente con ampicilina y sulbactam.

Anticoagulantes

Los cambios en la agregación plaquetaria y el tiempo de protrombina que se producen con las penicilinas administradas por vía parenteral pueden verse exacerbados por la administración concomitante de anticoagulantes.

Metotrexato

Cuando se utilizan penicilinas y metotrexato de forma concomitante, se ha reducido el aclaramiento de este último, lo que resulta en toxicidad. En estos casos, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes, y podría ser necesario administrar en dosis más altas y durante períodos más prolongados.

Probenecid

La administración concomitante de probenecid produce concentraciones séricas más altas y duraderas de ampicilina y sulbactam, así como concentraciones biliares de ampicilina como resultado de la inhibición de la excreción renal (secreción tubular), así como una vida media de eliminación prolongada y un mayor riesgo de toxicidad.

Interferencia con pruebas de laboratorio

La glucosuria con falsos positivos se puede detectar en análisis de orina con el reactivo de Benedict, el reactivo de Fehling o Clinitest.

4.6. FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Fertilidad

Los estudios de reproducción en animales no han mostrado evidencia de efectos teratogénicos o de alteración de la fertilidad por ampicilina y sulbactam.

Embarazo

La experiencia previa con el uso de ampicilina/sulbactam en mujeres embarazadas no ha revelado evidencia de efectos teratogénicos. La ampicilina y el sulbactam atraviesan la placenta. Se dispone de experiencia limitada con el uso de ampicilina/sulbactam en partos a término o prematuros, en 244 mujeres. Sin embargo, la seguridad del tratamiento con ampicilina/sulbactam en mujeres embarazadas aún no se ha establecido de forma concluyente; por lo tanto, solo debe utilizarse ampicilina/sulbactam durante el embarazo tras una evaluación cuidadosa de la relación riesgo y beneficio.

Lactancia

La ampicilina (~ 0.11 - 3 mg/L) y el sulbactam (~ 0.13 – 2.8 mg/L) se excretan en la leche materna en pequeña cantidad. El tratamiento con ampicilina y sulbactam en una madre lactante puede tener efectos en el niño, como diarrea. El uso de ampicilina y sulbactam durante la lactancia solo debe realizarse tras una cuidadosa evaluación de la relación riesgo y beneficio.

Instrucciones de uso del polvo para solución inyectable intramuscular:

Se debe evitar el uso de ampicilina y sulbactam con lidocaína durante el embarazo. No se dispone de datos en mujeres embarazadas ni de ensayos clínicos controlados. Los datos en animales no muestran reacciones adversas sobre la reproducción. En estudios con animales, el tratamiento con lidocaína mostró cambios neuroconductuales, pero no se observaron efectos embriotóxicos ni teratogénicos. La lidocaína se absorbe en la leche materna en pequeñas cantidades. No se debe utilizar ampicilina/sulbactam con lidocaína durante la lactancia.

4.7. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MAQUINARIA

Se debe tener en cuenta que pueden producirse mareos.

4.8. REACCIONES ADVERSAS

Si

- Reacciones de hipersensibilidad graves
 - Como angioedema, edema facial, hinchazón de la lengua, hinchazón laríngea interna con constricción de las vías respiratorias, palpitaciones, dificultad para respirar, fiebre medicamentosa, eosinofilia, enfermedad del suero, anemia hemolítica, vasculitis alérgica, nefritis, caída de la presión arterial, síndrome de Kounis, reacción anafilactoide e incluso shock anafiláctico.
- Reacciones cutáneas graves
 - Como el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica [síndrome de Lyell]
- Diarrea grave y persistente
- Colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos, que es poco frecuente, pero puede poner en peligro la vida.

Se debe suspender el tratamiento con Ampicilina + Sulbactam 1 g + 0.5 g Polvo para Solución Inyectable y se deben iniciar medidas terapéuticas adecuadas (*ver 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Todas las reacciones adversas se enumeran aquí por separado, según la clasificación de órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden de gravedad.

Las siguientes categorías se utilizan para indicar la frecuencia de los efectos secundarios:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)

Muy raro ($< 1/10\ 000$)

No conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

Tabla resumen de reacciones adversas:

| Clasificación órgano-sistema | Frecuente | Poco frecuente | Raras | Muy raro | No conocida |
|---|--|--|---|--------------------------------|---|
| Infecciones y enfermedades parasitarias | | | | | Colitis pseudomembranosa |
| Enfermedades de la sangre y del sistema linfático | Anemia trombocitopenia eosinofilia | Leucopenia Neutropenia | | Mielosupresión Pancitopenia | Anemia hemolítica Agranulocitosis Púrpura trombocitopénica |
| Enfermedades del sistema inmunológico | | | | | Choque anafiláctico Reacción anafiláctica Choque anafilactoide Reacción anafilactoide Hipersensibilidad Edema laríngeo Fiebre medicamentosa Enfermedad del suero |
| Enfermedades del sistema nervioso | | Dolores de cabeza | | | Convulsiones Mareos Somnolencia Sedación |
| Cardiopatía | | | | | Síndrome de kounis Palpitaciones del corazón |
| Enfermedades vasculares | Flebitis | | | | |
| Enfermedades del tracto respiratorio, tórax y mediastino. | | | | | Dificultad para respirar |
| Enfermedades del tracto gastrointestinal | Diarrea | Vómitos | Dolor abdominal Náuseas Glositis Flatulencia | | Enterocolitis Estomatitis Decoloración de la lengua Melena Dispepsia Inflamación de la lengua |
| Enfermedades del hígado y de la vesícula biliar | Hiperbilirrubinemia (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo) | | | | Hepatitis colestásica Colestasis Colestasis hepática Disfunción hepática Ictericia (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo) |
| Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo | | Erupción cutánea (Exantema) Prurito | Eritema | | Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica Eritema multiforme |

| | | | | | |
|---|---|--|---------|---|--|
| | | | | | Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) Dermatitis exfoliativa Angioedema Urticaria Erupción urticarial Dermatitis Erupciones maculopapulares Erupciones similares al sarampión Vasculitis alérgica <i>(ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo)</i> |
| Enfermedades de los riñones y del tracto urinario | | | | | Nefrita túbulo-intersticial |
| Enfermedades y dolencias generales durante la administración | Dolor en el lugar de la inyección (después de la administración intramuscular) | Fatiga Malestar Inflamación de las mucosas | Pirexia | | Reacción en el lugar de la inyección Edema facial |
| Investigaciones | Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento del aspartato aminotransferasa <i>(ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo)</i> | | | Tiempo de sangrado prolongado* Tiempo de protrombina prolongado* | Caída de la presión arterial |

*Estos fenómenos son reversibles.

Las reacciones adversas conocidas por el uso de ampicilina sola también podrían ocurrir con ampicilina sódica/sulbactam sódico por las vías de administración intramuscular e intravenosa.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a los siguientes canales: ftvigilancia@labot.com.pe, Teléfono 00 - (51) 626 8600 Anexos: 6120, 6122, 6128, 6130 o al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia mediante el link: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/pe/sra>

4.9. SOBREDOSIS

La experiencia con la toxicidad aguda de ampicilina y sulbactam es limitada. En caso de sobredosis, pueden presentarse síntomas similares al perfil de reacciones adversas (*ver en 4.8. Reacciones Adversas*) de Ampicilina 1 g + Sulbactam 0.5 g Polvo para Solución Inyectable. En estos casos, estas reacciones adversas descritos pueden observarse con mayor frecuencia y gravedad. En dosis muy altas, los antibióticos betalactámicos pueden provocar convulsiones epilépticas. Dado que la ampicilina y el sulbactam son hemodializables, en pacientes con insuficiencia renal, en caso de sobredosis, se puede lograr una mayor eliminación mediante hemodiálisis. Es muy raro, pero siempre potencialmente mortal, el shock anafiláctico, que no constituye una intoxicación propiamente dicha.

Tratamiento

Sedación con diazepam para convulsiones causadas por sobredosis. En caso de shock anafiláctico, iniciar inmediatamente las medidas preventivas adecuadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico

La ampicilina es una aminopenicilina semisintética, no resistente a las betalactamasas.

El sulbactam es un inhibidor de betalactamasa estructuralmente relacionado con la ampicilina y otras penicilinas.

Código ATC

J01CR01

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la ampicilina se basa en la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana (durante la fase de crecimiento) mediante el bloqueo de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), como las transpeptidasas. Esto produce un efecto bactericida. En combinación con sulbactam, se inhibe la inactivación de la ampicilina por ciertas betalactamasas. El sulbactam protege a la ampicilina de la degradación por la mayoría de las betalactamasas de estafilococos, así como algunas betalactamasas codificadas por plásmidos (p. ej., TEM, OXA, SHV, CTX-M) y ciertas betalactamasas codificadas cromosómicamente de bacterias gramnegativas. Estas betalactamasas se encuentran, por ejemplo, en *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* y *Haemophilus influenzae*. El espectro de actividad antibacteriana de la ampicilina se amplía para incluir bacterias cuyas betalactamasas pueden ser inhibidas por sulbactam.

Relación entre farmacocinética y farmacodinamia

La eficacia depende esencialmente del tiempo durante el cual el nivel de ampicilina permanece por encima de la concentración inhibitoria mínima (CMI) del patógeno.

Mecanismo de resistencia

La resistencia a la ampicilina y sulbactam puede basarse en los siguientes mecanismos:

- Inactivación por betalactamasas: la ampicilina y sulbactam carece de suficiente actividad contra las bacterias productoras de betalactamasas cuyas betalactamasas no son inhibidas por el sulbactam.
- Afinidad reducida de las PBP a la ampicilina: la resistencia adquirida en neumococos y otros estreptococos a la ampicilina y sulbactam se basa en modificaciones de las PBP existentes como resultado de la mutación. Los estafilococos resistentes a la meticilina (oxacilina) son resistentes a la ampicilina y a todos los demás antibióticos betalactámicos debido a la formación de una PBP adicional con afinidad reducida.
- La penetración insuficiente de la ampicilina a través de la pared celular externa puede conducir a una inhibición insuficiente de las PBP en bacterias Gramnegativas.
- La ampicilina puede ser transportada activamente fuera de la célula por bombas de eflujo.

Existe resistencia cruzada parcial o completa de ampicilina y sulbactam con penicilina, cefalosporinas y otras combinaciones de betalactámicos e inhibidores de betalactamasas.

Puntos de corte

Definiciones: S: susceptible a la exposición estándar; I: susceptible a la exposición elevada; R: resistente. La prueba de ampicilina y sulbactam se realiza mediante diluciones seriadas de ampicilina en presencia de una concentración constante de 4 mg/L de sulbactam. Se han establecido las siguientes concentraciones inhibitorias mínimas para organismos susceptibles y resistentes:

EUCAST (Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos) - Valores de referencia (v. 14.0)

| Patógeno | S | R |
|--|------------------------|------------------------|
| <i>Enterobacterales</i> iv | < 8 mg/L ¹⁾ | > 8 mg/L ¹⁾ |
| <i>Staphylococcus</i> spp. ²⁾ | - ²⁾ | - ²⁾ |

| | | |
|--|------------------------|------------------------|
| <i>Enterococcus spp.</i> | ≤ 4 mg/L | > 8 mg/L |
| <i>Streptococcus spp.</i> (Gruppen A, B, C, G) ³⁾ | - ³⁾ | - ³⁾ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁴⁾ | - ⁴⁾ | - ⁴⁾ |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | ≤ 1 mg/L ¹⁾ | > 1 mg/L ¹⁾ |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | ≤ 1 mg/L ¹⁾ | > 1 mg/L ¹⁾ |
| <i>Bacteroides spp.</i> | ≤ 2 mg/L | > 2 mg/L |
| <i>Prevotella spp.</i> | - ⁵⁾ | - ⁵⁾ |
| <i>Fusobacterium necrophorum</i> | 0.5 mg/L ⁶⁾ | 0.5 mg/L ⁶⁾ |

La categoría I no se muestra. Las concentraciones inhibitorias mínimas de la categoría I se encuentran entre los límites de las categorías S y R.

¹⁾ Para las pruebas de sensibilidad, la concentración de sulbactam se fijó en 4 mg/L.

²⁾ Para *Staphylococcus spp.*, se utiliza el resultado de la prueba de oxacilina o cefoxitina. Los estafilococos resistentes a la meticilina (oxacilina/cefotaxima) se consideran resistentes independientemente del resultado de la prueba.

³⁾ Para *Streptococcus spp.* (grupos A, B, C, G), se utiliza el resultado de la prueba de penicilina G.

⁴⁾ Para *Streptococcus pneumoniae*, se utiliza el resultado de la prueba de ampicilina.

⁵⁾ La concentración fija de los inhibidores de betalactamasas combinados puede dar lugar a concentraciones inhibitorias mínimas artificialmente bajas a bajas concentraciones del respectivo antibiótico betalactámico.

⁶⁾ Los aislados sensibles a la penicilina G pueden reportarse como sensibles a aquellos antibióticos betalactámicos para los que existe un punto de corte clínico (incluidos aquellos con la nota "Nota"). Para los aislados resistentes a la penicilina G, la sensibilidad a otros antibióticos betalactámicos debe evaluarse individualmente.

Prevalencia de la resistencia adquirida en Alemania

La prevalencia de la resistencia adquirida en cada especie puede variar geográficamente y a lo largo del tiempo. Por lo tanto, es fundamental contar con información local sobre la situación de la resistencia, especialmente para el tratamiento adecuado de infecciones graves. Si se duda de la eficacia de ampicilina/sulbactam debido a la situación de la resistencia local, se debe buscar asesoramiento terapéutico especializado. En particular, en infecciones graves o en casos de fracaso del tratamiento, se debe solicitar un diagnóstico microbiológico que detecte el patógeno y su susceptibilidad a ampicilina y sulbactam.

Prevalencia de resistencia adquirida en Alemania según datos de los últimos 5 años de proyectos y estudios de vigilancia de la resistencia nacionales (a mayo de 2024):

| ESPECIES GENERALMENTE SENSIBLES |
|---|
| Microorganismo aeróbico grampositivo |
| <i>Enterococcus faecalis</i> ° |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> ° |
| <i>Staphylococcus aureus</i> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel) £ ° |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> ° |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ° |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> ° |
| <i>Streptococcus</i> del grupo "Viridans" ° ^ |
| Microorganismos aeróbicos gramnegativos |
| <i>Citrobacter koseri</i> ° |
| <i>Haemophilus influenzae</i> |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> ° ° |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ° |
| Microorganismos anaeróbicos |
| <i>Bacteroides fragilis</i> ° |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i> ° |
| <i>Fusobacterium necrophorum</i> ° |
| <i>Prevotella spp.</i> ° |
| ESPECIES EN LAS QUE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA EN EL USO |
| Microorganismo aeróbico grampositivo |
| <i>Enterococcus faecium</i> + |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> + |

| |
|---|
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> + |
| <i>Staphylococcus hominis</i> + |
| Microorganismo aeróbico gramnegativo |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> |
| <i>Escherichia coli</i> |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| <i>Proteus mirabilis</i> |
| <i>Proteus vulgaris</i> |
| ESPECIES NATURALMENTE RESISTENTES |
| Microorganismos aeróbicos grampositivos |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Resistente a la meticilina) |
| Microorganismo aeróbico gramnegativo |
| <i>Citrobacter freundii</i> |
| <i>Enterobacter cloacae</i> |
| <i>Legionella pneumophila</i> |
| <i>Morganella morganii</i> |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| <i>Serratia marcescens</i> |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| Otros microorganismos |
| <i>Chlamydia spp.</i> |
| <i>Mycoplasma spp.</i> |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> |

° No se disponía de datos actualizados cuando se publicó esta tabla. Se asume la sensibilidad en la literatura primaria, los trabajos de referencia y las recomendaciones de tratamiento.

£ Todos los estafilococos resistentes a la meticilina son resistentes a la amoxicilina y sulbactam.

+ En al menos una región, la tasa de resistencia es superior al 50 %.

^ Término colectivo para un grupo heterogéneo de especies de estreptococos. La tasa de resistencia puede variar según la especie de estreptococo presente.

° No se dispone de datos actualizados; en estudios (de más de 5 años de antigüedad), la proporción de cepas resistentes se indica como <10 %.

5.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Se alcanzan niveles séricos elevados tras la administración intravenosa e intramuscular de sulbactam y ampicilina. Estudios farmacocinéticos en voluntarios muestran las siguientes concentraciones séricas, según el tiempo, la dosis y la vía de administración:

| Tipo de aplicación | Dosis | 15 min | 30 min | 1 h | 2 h | 4 h | 6 h | 8h |
|--------------------|-----------------------|---------|---------|---------|---------|--------|----------|----------|
| Vía Intramuscular | 0.25 g de sulbactam + | 6 mg/L | 7 mg/L | 6 mg/L | 3 mg/L | 1 mg/L | 0.3 mg/L | 0.1 mg/L |
| | 0.5 g de ampicilina | 9 mg/L | 12 mg/L | 12 mg/L | 6 mg/L | 2 mg/L | 0.4 mg/L | 0.2 mg/L |
| Vía Intramuscular | 0.5 g de sulbactam + | 8 mg/L | 11 mg/L | 12 mg/L | 8 mg/L | 3 mg/L | 1 mg/L | 0.4 mg/L |
| | 1 g de ampicilina | 10 mg/L | 16 mg/L | 17 mg/L | 13 mg/L | 4 mg/L | 1 mg/L | 0.6 mg/L |
| Vía Intravenosa | 0.5 g de sulbactam + | 21 mg/L | 15 mg/L | 9 mg/L | 4 mg/L | 1 mg/L | 0.4 mg/L | 0.1 mg/L |
| | 1 g de ampicilina | 39 mg/L | 28 mg/L | 14 mg/L | 6 mg/L | 1 mg/L | 0.4 mg/L | 0.2 mg/L |
| Vía Intravenosa | 1 g de sulbactam + | 51 mg/L | 37 mg/L | 21 mg/L | 9 mg/L | 2 mg/L | 0.7 mg/L | 0.3 mg/L |
| | 2 g de ampicilina | 95 mg/L | 65 mg/L | 33 mg/L | 12 mg/L | 3 mg/L | 1 mg/L | 0.4 mg/L |

La administración intravenosa de sulbactam y ampicilina produce concentraciones séricas máximas más altas que tras la administración intramuscular, siendo la biodisponibilidad de sulbactam y ampicilina

prácticamente completa tras la administración intramuscular. Además, la ampicilina y sulbactam se distribuyen rápidamente en diversos tejidos, fluidos corporales y secreciones. La vida media de ambos fármacos es de aproximadamente 1 hora en adultos jóvenes y de aproximadamente 2 horas en personas mayores. Aproximadamente el 80 % de ambas sustancias se excreta inalterada por vía renal en las 8 horas siguientes a una dosis única de sulbactam y ampicilina. La administración concomitante de sulbactam y ampicilina no produce desviaciones clínicamente relevantes de los parámetros cinéticos de ninguna de las sustancias cuando se administran individualmente.

5.3. DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

La DL50 de sulbactam solo en ratones tras la administración oral es superior a 10 g/kg de peso corporal, y tras la administración intravenosa es de aproximadamente 3.6 g/kg de peso corporal. Los valores correspondientes en ratas son superiores a 4 g/kg de peso corporal y superiores a 3.4 g/kg de peso corporal, respectivamente. La DL50 de ampicilina y sulbactam (1:2) en ratones tras la administración intravenosa es de aproximadamente 1.25 g/2.5 g por kg de peso corporal, y en ratas es de aproximadamente 1.875 g/3.75 g por kg de peso corporal.

Estudios sobre la toxicidad subaguda de sulbactam o ampicilina y sulbactam se llevaron a cabo en ratas y perros. Sulbactam o ampicilina y sulbactam se administró por vía intravenosa, subcutánea u oral durante un período de 17 días a 10 semanas. Estudios sobre la toxicidad crónica de sulbactam o ampicilina/sulbactam también se llevaron a cabo en ratas y perros. Sulbactam o ampicilina y sulbactam se administró por vía subcutánea durante un período de 6 meses. Se observaron efectos de la administración de sulbactam en el hígado. Además de elevaciones en los niveles de enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, LDH), se observó un depósito de glucógeno dependiente de la dosis y el sexo en el hígado, que resultó reversible después de la interrupción del fármaco. Este depósito de glucógeno no pudo atribuirse a ninguna de las enfermedades de almacenamiento de glucógeno conocidas. El fenómeno observado fue dependiente de la dosis y el tiempo.

El sulbactam no causó cambios significativos en el metabolismo de la glucosa en estos experimentos. No se prevé que este fenómeno se desarrolle con las dosis terapéuticas y los niveles plasmáticos correspondientes alcanzados durante los períodos relativamente cortos de tratamiento combinado con ampicilina/sulbactam en humanos. De igual manera, el uso de ampicilina/sulbactam en pacientes con diabetes mellitus para un tratamiento de más de dos semanas no mostró ningún efecto clínicamente relevante sobre la disponibilidad de la glucosa. Según datos de estudios en animales, la dosis diaria máxima en humanos no debe superar los 12 g de Ampicilina 1 g + Sulbactam 0.5 g Polvo para Solución Inyectable, es decir, 4 g de sulbactam.

Tanto la ampicilina como el sulbactam no mostraron actividad mutagénica significativa en diversos experimentos. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar su potencial carcinogénico.

Se realizaron estudios de reproducción en ratones y ratas con sultamicilina en dosis superiores a la dosis humana. La sultamicilina es un profármaco oral que se hidrólisis in vivo, liberando ampicilina y sulbactam. No se observó evidencia de alteración de la fertilidad ni de daño fetal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. LISTA DE EXCIPIENTES

Sin excipientes.

6.2. INCOMPATIBILIDADES

Ampicilina + Sulbactam 1 g + 0.5 g Polvo para Solución Inyectable no debe mezclarse con hemoderivados ni soluciones proteicas. Debido a la incompatibilidad química entre las penicilinas y los aminoglucósidos, que provoca la inactivación de estos últimos,

Ampicilina + Sulbactam 1 g + 0.5 g Polvo para Solución Inyectable no debe mezclarse con aminoglucósidos en una jeringa o solución para perfusión. Ambas sustancias deben administrarse en puntos diferentes con un intervalo de al menos una hora.

También son incompatibles y, por lo tanto, deben administrarse por separado con: metronidazol; derivados inyectables de tetraciclina como oxitetraciclina, rolitetraciclina y doxiciclina; tiopental sódico;

prednisolona; procaína al 2%; cloruro de suxametonio y noradrenalina. Los signos visuales de incompatibilidad incluyen precipitación, turbidez o decoloración.

6.3 TIEMPO DE VIDA ÚTIL

3 años.

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

6.4. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

Almacénese a temperatura no mayor de 30°C.

Después de abrir el envase, proceder a la reconstitución y/o dilución y administrar el producto inmediatamente.

No utilizar el producto, si observa signos visibles de deterioro.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

6.5. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

- Caja de cartón dúplex con 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 100, 500 y 1000 viales de vidrio tipo I incoloro con tapón de goma de bromobutilo y precinto de aluminio con tapa flip-off de polietileno color azul o verde.
- Caja de cartón dúplex con 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 100, 500 y 1000 viales de vidrio tipo I incoloro con tapón de goma de bromobutilo y precinto de aluminio con tapa flip-off de polipropileno color azul o verde.

6.6. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN

El producto no utilizado y los materiales que hayan estado en contacto con él, deben ser llevados a un Establecimiento de Salud para la información respectiva sobre la eliminación adecuada acorde con el Plan de Manejo de Residuos de este.

7. FABRICANTE Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fabricado por: **CSPC Zhongnuo Pharmaceutical (Shijiazhuang) Co., Ltd. – China.**

Para: Droguería **LABORATORIOS AMERICANOS S.A.**

DIRECCIÓN Y TELÉFONO DE LA EMPRESA PARA MAYOR INFORMACIÓN:

Calle Los Eucaliptos, Lote 1B-A, Z.I. A - Santa Genoveva. Lurín.

Lima – Perú.

Teléf.: 626-8600 Fax: 326-4793

<http://www.labot.com.pe>

8. FECHA DE REVISIÓN DE TEXTO DE LA FICHA TÉCNICA

09 / 2025