



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

AMPICILINA - SULBACTAM

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antiinfeccioso para uso sistémico. Antibacterianos para uso sistémico. Antibióticos betalactámicos. Penicilinas. Combinaciones de penicilinas.
Código ATC: J01CR01.

3.1. Farmacodinamia

La ampicilina 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 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 sulbactam 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 ampicilina. Actúa uniéndose irreversiblemente al sitio activo de dichas enzimas inactivándolas e impidiendo así su acción sobre la ampicilina. Como resultado, el espectro de acción de la ampicilina se amplía incluyendo a microorganismos productores de betalactamasa, usualmente resistentes a la ampicilina 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 (+): *Streptococcus spp.* (incluyendo *S. pneumoniae*), *Staphylococcus spp.* (incluyendo *S. aureus* y *S. epidermidis*), *Listeria monocytogenes* y *Enterococcus faecalis*.

Gram (-): *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella spp.* (incluyendo *K. pneumoniae*), *Citrobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp.* y *Shigella spp.*

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

3.2. Farmacocinética

Luego de su administración por infusión IV en 15 minutos la ampicilina y sulbactam alcanzan sus concentraciones plasmáticas pico de inmediato. Tras su administración por vía IM la concentración plasmática máxima de ampicilina se observa en 30 - 40 minutos y la de sulbactam en 30 - 52 minutos.

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 fármacos atraviesan la placenta y se excretan en pequeñas cantidades en la leche materna. La ampicilina se une a proteínas plasmáticas en un 15 - 25% y el sulbactam en aproximadamente un 38%.

Se metabolizan parcialmente en el hígado a productos inactivos. Se excretan en un 75 - 92% inalterados por la orina mediante secreción tubular y filtración glomerular y en una muy pequeña proporción por la bilis. Sus vidas medias de eliminación son similares (50 - 80 minutos) y se prolongan en pacientes con insuficiencia renal.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No existen estudios que evalúen el potencial mutagénico o carcinogénico de la combinación de ampicilina y sulbactam. En los ensayos de reproducción no se evidenció teratogénesis, fetotoxicidad ni efectos adversos sobre la fertilidad.

4. INDICACIONES

Tratamiento de infecciones causadas por gérmenes sensibles a la combinación de ampicilina y sulbactam.

5. POSOLOGÍA

Las dosis se expresan en términos del total de ampicilina y sulbactam presente en la combinación en proporción de 2:1; es decir:

- 1,5 g de la combinación equivalen a 1 g de ampicilina + 0,5 g de sulbactam
- 3 g de la combinación equivalen a 2 g de ampicilina + 1 g de sulbactam.

Aunque las dosis por cualquier de sus vías de administración (IM o IV) son las mismas, por lo general se prefiere la vía intravenosa, en especial en infecciones severas y en niños.

5.1. Dosis

Adultos y niños con peso > 40 kg:

1,5 - 3 g IV o IM cada 6 horas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Niños mayores de 1 año y peso < 40 kg:

300 mg/kg/día IV divididos en 4 dosis iguales (una cada 6 horas).

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

5.2. Dosis máxima

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

Niños mayores de 1 año y peso < 40 kg: 100 mg/kg/día de sulbactam.

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 dosificación con base en la tasa de depuración de creatinina del paciente. Para valores de 30 - 50 mL/min administrar la dosis recomendada cada 8 horas; para valores de 15 - 30 mL/min administrarla cada 12 horas y para valores de 5 - 15 mL/min administrarla cada 24 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:

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

$$\text{Depuración (mL/min) en mujeres} = (0,85) \times (\text{depuración en hombres}).$$

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

Administración intramuscular

Reconstituir el liofilizado de 1,5 g de la combinación ampicilina/sulbactam con agua estéril para inyección cantidad suficiente para un volumen final de 4 mL y administrar (dentro de los 60 minutos siguientes a la reconstitución) mediante inyección IM profunda.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Administración intravenosa

Reconstituir con agua estéril para inyección y diluir posteriormente con solución de cloruro de sodio al 0,9% u otro vehículo compatible hasta una concentración final de la combinación de 3 - 45 mg/mL (2 - 30 mg/mL de ampicilina y 1 - 15 mg/mL de sulbactam). Tomar el volumen que contenga la dosis deseada y administrar por inyección intravenosa directa (bolo) en período no menor de 10 - 15 minutos o por infusión intravenosa en un período no menor de 15 - 30 minutos. Una administración más rápida que las indicadas podría generar convulsiones en el paciente. 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 según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) 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 ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Frecuencia no conocida: Proliferación excesiva de microorganismos no sensibles.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia, eosinofilia, trombocitopenia.

Poco frecuentes: Leucopenia, neutropenia.

Muy raras: Aumento del tiempo de coagulación, mielosupresión, pancitopenia.

Frecuencia no conocida: Agranulocitosis, anemia hemolítica, purpura trombocitopénica.

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida: Depresión, ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Cefalea.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Raras: Mareo, somnolencia.

Frecuencia no conocida: Fatiga, agitación, convulsiones.

Trastornos cardiacos

Frecuencia no conocida: Síndrome de Kounis, palpitaciones.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Flebitis (tras la administración intravenosa).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, anorexia, pérdida del apetito, flatulencia, heces blandas.

Poco frecuentes: Vómitos.

Raras: Dolor epigástrico, náusea, glositis.

Frecuencia no conocida: Colitis pseudomembranosa, enterocolitis, melena, dispepsia, estomatitis, alteración del color de la lengua.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Hiperbilirrubinemia.

Frecuencia no conocida: Aumento de las transaminasas, ictericia, colestasis, disfunción hepática (colestática, hepatocelular o mixta).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción urticarial eritematosa o morbiliforme, dermatitis exfoliativa.

Frecuencia no conocida: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Dolor articular.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Nefritis intersticial aguda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Dolor en el sitio de inyección, flebitis, tromboflebitis, candidiasis genital.

Poco frecuentes: Cansancio, malestar general.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de las transaminasas (ALT, AST).

Muy raras: Prolongación del tiempo de hemorragia (reversible).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Frecuencia no conocida: Aumento temporal y ligero de la creatinfosfoquinasa (CPK), descenso de la presión arterial.

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: <https://inhrr.gob.ve>.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Con anticonceptivos orales la ampicilina 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 ampicilina y generar aumento de sus concentraciones plasmáticas y enlentecimiento de su eliminación.

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

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

La ampicilina 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 ampicilina puede generar resultados falsos positivos o falsos negativos en las determinaciones de glucosa en orina cuando se usan métodos basados en la 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 ampicilina debe investigarse cuidadosamente en el paciente la ocurrencia previa de manifestaciones de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos o a otros medicamentos.

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

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 ampicilina ante la aparición repentina de diarrea

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

intensa y persistente con náuseas, dolor abdominal y fiebre durante el tratamiento o hasta 2 meses después de finalizado el mismo. Los pacientes deben ser informados al respecto 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 maculopapular) con el uso de aminopenicilinas.

Durante tratamientos prolongados, y en especial con dosis elevadas, se deben evaluar con frecuencia la función renal y hepática del paciente y los parámetros hematológicos

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal, historia de alergia a medicamentos y en ancianos

8.2. Embarazo

Aunque no se ha evidenciado teratogenicidad en ensayos experimentales con la combinación de ampicilina-sulbactam, no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. Por lo tanto, su empleo durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad, en las que los beneficios del tratamiento a la madre superen claramente los riesgos potenciales sobre el feto.

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

8.3. Lactancia

Dado que la ampicilina y el sulbactam se excretan en la leche materna y se ha reportado que el empleo de penicilinas en madres durante la lactancia puede provocar reacciones de sensibilización en el lactante, el uso del medicamento en ese período dependerá de la consideración del balance beneficio/riesgo.

Texto de prospecto: No se administre durante la lactancia, a menos que el médico lo indique.

8.4. Fertilidad

En estudios en animales, ampicilina y sulbactam no tuvieron ningún efecto sobre la fertilidad. Los resultados de los estudios de fertilidad y desarrollo embrionario en ratones y ratas con dosis superiores a la dosis máxima en seres humanos no han revelado indicios de alteración de la fertilidad (ratas) ni riesgo para el feto debido a la combinación de ampicilina y sulbactam.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos producidos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe informarse a los pacientes de que la



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

posible aparición de efectos secundarios raros, como mareo, cansancio o somnolencia, puede reducir su capacidad de reacción.

9. CONTRAINDICACIONES

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

Infecciones virales; en especial mononucleosis infecciosa.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

En casos de sobredosificación cabe esperar manifestaciones adversas gastrointestinales como diarrea, náuseas o vómitos y debe considerarse la posibilidad de efectos neurológicos, incluyendo convulsiones, como consecuencia de sus elevadas concentraciones en sangre y resultante penetración al sistema nervioso central.

10.2. Tratamiento

El tratamiento debe dirigirse al control de la sintomatología y estabilización del paciente. El fármaco es removible por hemodiálisis.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Intramuscular e intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

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

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

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

La vía intravenosa sólo debe ser usada cuando este formalmente indicada, cuando la emergencia lo requiera o esté contraindicada otra vía de administración, preferiblemente en pacientes hospitalizados y bajo la supervisión del médico.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Febrero de 2022