FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ampicilina/sulbactam Reiwa Healthcare 1 g/0,5 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1 g de ampicilina (en forma de ampicilina sódica) y 0,5 g de sulbactam (en forma de sulbactam sódico).

Excipiente(s) con efecto conocido:
Cada vial contiene 115 mg de sodio.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Polvo blanco o casi blanco, contenido en un vial de vidrio sellado que, tras su reconstitución, proporciona una solución límpida, incolora o ligeramente amarilla.

pH: 8,0-10,0.
Osmolalidad: 90-450 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de las siguientes infecciones en pacientes adultos y pediátricos (desde el nacimiento hasta los 18 años) (ver secciones 4.2, 4.4, 5.1):

- Infecciones agudas graves de oídos, nariz y garganta, incluidas otitis media, sinusitis y epiglotitis, cuando se acompañan de signos y síntomas sistémicos graves.
- Exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica (correctamente diagnosticadas).
- Neumonía adquirida en la comunidad.
- Infecciones renales y de las vías urinarias, incluida la pielonefritis.
- Infecciones intraabdominales.
- Infecciones ginecológicas.
- Infecciones de la piel y los tejidos blandos, en particular celulitis, mordeduras de animales, abscesos dentales graves con infección localmente extendida.

Profilaxis perioperatoria en cirugía abdominal y pélvica en adultos.

Se deben tener en cuenta las directrices oficiales sobre el uso adecuado de los antibióticos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

Al elegir la dosis de ampicilina/sulbactam para tratar una infección determinada se debe tener en cuenta lo siguiente:

− los patógenos esperados y su sensibilidad probable a los antibacterianos;
− la gravedad y localización de la infección;
− la edad, el peso y la función renal del paciente, como se muestra a continuación.

Tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles a la ampicilina/sulbactam:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Adultos y adolescentes a partir de 40 kg de peso corporal:
Dosis diaria de 1 g/0,5 g a 8 g/4 g de ampicilina/sulbactam, dependiendo de la gravedad de la infección, dividida en dosis apropiadas cada 6-8 horas; cada 12 horas en infecciones menos graves.
No se debe superar una dosis diaria de 8 g/4 g.

Adolescentes de hasta 40 kg de peso corporal, niños, niños pequeños y recién nacidos:
Los adolescentes hasta 40 kg, niños, niños pequeños y recién nacidos a partir de la segunda semana de vida reciben habitualmente una dosis diaria de 100 mg/50 mg/kg, dividida en varias dosis cada 6 u 8 horas.
Para recién nacidos en la primera semana de vida (especialmente bebés prematuros), la dosis diaria recomendada es de 50 mg/25 mg/kg en 2 dosis separadas a intervalos de 12 horas.

Profilaxis de infecciones quirúrgicas:
Se utiliza de 1 g/0,5 g a 2 g/1 g de ampicilina/sulbactam inyectable cuando se administra la anestesia. Estas dosis pueden repetirse a intervalos de 6-8 horas; después de 24 horas se suspenderá el tratamiento, a menos que haya una indicación terapéutica para ampicilina/sulbactam.

Grupos especiales de pacientes:

Pacientes con insuficiencia renal:
En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina igual o inferior a 30 ml/min), ampicilina/sulbactam se excreta de la misma forma que ampicilina o sulbactam administrados solos. Dado que la excreción de la ampicilina se ve afectada por la insuficiencia renal, los intervalos de administración de ampicilina/sulbactam deben ampliarse en estos pacientes de acuerdo con las recomendaciones habituales para la ampicilina.

Recomendaciones posológicas para pacientes con insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Posología recomendada
>30	cada 6 a 8 horas
15-30	cada 12 horas
5-14	cada 24 horas
<5	cada 48 horas

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

Pacientes en diálisis:
La ampicilina y el sulbactam se eliminan por igual del torrente sanguíneo mediante hemodiálisis. Por tanto, ampicilina/sulbactam debe administrarse inmediatamente después de la diálisis y luego a intervalos de 48 horas hasta el siguiente tratamiento de diálisis.

Pacientes de edad avanzada:
Si no hay insuficiencia renal, no es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Duración del tratamiento:
La duración del tratamiento depende de la evolución de la infección. Normalmente, el tratamiento dura entre 5 y 14 días, aunque puede prolongarse durante más tiempo. Ampicilina/sulbactam debe administrarse durante 2 días después de que se hayan resuelto la fiebre y otros síntomas clínicos de infección bacteriana.
En el caso de infecciones causadas por estreptococos ß-hemolíticos, está indicada la ampliación del tratamiento a 10 días como mínimo por motivos de seguridad, a fin de evitar complicaciones tardías (fiebre reumática, glomerulonefritis).

Forma de administración
Vía intramuscular y vía intravenosa.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ampicilina/sulbactam Netpharmalab se administra en inyección intravenosa (ver sección 6.6) durante al menos 3 minutos o en perfusión intravenosa corta durante 15 a 30 minutos (ver sección 6.6).

Antes de su uso, Ampicilina/sulbactam Netpharmalab puede disolverse con agua para preparaciones inyectables, cloruro sódico al 0,9 % para inyección y solución Ringer lactato.
Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos y a las penicilinas. Hay que señalar que también puede desencadenarse una alergia cruzada a las cefalosporinas.
Ampicilina/sulbactam también está contraindicado en la mononucleosis infecciosa y la leucemia linfática, ya que estos pacientes son más propensos a las reacciones cutáneas similares al sarampión.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad
En pacientes con enfermedades alérgicas conocidas, como fiebre del heno (rinitis alérgica estacional), urticaria o asma bronquial, el riesgo de reacciones de hipersensibilidad aumenta.

Al igual que con otras penicilinas, el tratamiento con ampicilina/sulbactam puede provocar ocasionalmente un choque anafiláctico. El riesgo de esta reacción afecta especialmente a los pacientes con hipersensibilidad conocida a la penicilina u otras enfermedades alérgicas. Por tanto, antes de iniciar el tratamiento con ampicilina/sulbactam, es preciso determinar si hay hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otras sustancias.

La administración de ampicilina/sulbactam debe interrumpirse si se producen reacciones alérgicas (p. ej., erupción, picor y urticaria, exantema maculopapuloso o parecido al sarampión). Las reacciones anafilácticas graves exigen tratamiento con adrenalina. En caso necesario se utilizará oxígeno, posiblemente con intubación, y glucocorticoides por vía intravenosa.

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 tratados con ampicilina/sulbactam. Si se producen reacciones cutáneas graves, debe interrumpirse la administración de ampicilina/sulbactam e iniciarse el tratamiento adecuado (ver sección 4.8). Es esencial vigilar estrechamente la infestación por microorganismos resistentes, incluidos hongos. En caso de sobreinfección, hay que suspender el fármaco o iniciar un tratamiento adecuado.

Exantema por ampicilina
El exantema por ampicilina típico, parecido al sarampión, aparece entre 5 y 11 días después del inicio del tratamiento y permite continuar el tratamiento con derivados de la penicilina.

Convulsiones
Pueden aparecer convulsiones en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes tratados con dosis altas (ver sección 4.8).

Hongos de la piel y penicilina
Los hongos de la piel y las penicilinas pueden compartir antígenos. En pacientes que sufran una micosis cutánea o que la hayan sufrido, las reacciones de hipersensibilidad no pueden descartarse ni siquiera después de la primera administración de penicilinas.

Tratamiento prolongado

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En caso de tratamiento prolongado (más de 14 días), deben realizarse controles periódicos del recuento sanguíneo y la función renal. Estos controles son especialmente importantes para los recién nacidos, en particular bebés prematuros y lactantes.

Tratamiento simultáneo con glucocorticoides
Hay que actuar con cautela en caso de tratamiento simultáneo con antibióticos y glucocorticoides ya que es posible una sobreinfección por la menor resistencia a la infección.

Diarrea asociada a *Clostridioides difficile*
Se ha notificado diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD) con casi todos los antibióticos, incluido ampicilina/sulbactam, y su intensidad puede variar desde una diarrea leve hasta colitis potencialmente mortal. El tratamiento con antibióticos modifica la flora intestinal normal y puede provocar un crecimiento excesivo de *Clostridioides difficile*.

Clostridioides difficile produce toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de la DACD. Las cepas productoras de toxinas de *Clostridioides difficile* aumentan la morbimortalidad, porque estas infecciones pueden no responder al tratamiento antibiótico y requerir una colectomía. Debe considerarse la DACD en todos los pacientes con diarrea después del tratamiento antibiótico. Se requiere una anamnesis meticulosa, ya que se ha notificado que la DACD se presenta hasta dos meses después de la administración del antibiótico. En caso de diarrea intensa y persistente, ampicilina/sulbactam debe suspenderse inmediatamente e iniciarse el tratamiento adecuado (p. ej., vancomicina oral). Los preparados contra el peristaltismo están contraindicados.

Administración intramuscular en niños
En recién nacidos, niños pequeños y niños menores de 2 años, la administración intramuscular solo debe considerarse si no se espera que otras vías de administración produzcan el resultado deseado.

Lesiones hepáticas inducidas por fármacos
El uso de ampicilina/sulbactam se ha asociado a lesiones hepáticas inducidas por fármacos, como hepatitis colestásica e ictericia. Se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si aparecen signos y síntomas de enfermedad hepática (ver sección 4.8). Durante el tratamiento a largo plazo, se recomienda comprobar el funcionamiento del hígado, los riñones y el sistema hematopoyético, especialmente en bebés prematuros, recién nacidos y niños pequeños.

Uso de la combinación de ampicilina y sulbactam
Para evitar el desarrollo de resistencias y la aparición de efectos secundarios, la combinación de ampicilina y sulbactam sólo debe utilizarse si la eficacia de una sola sustancia es insuficiente.

Efecto sobre las pruebas analíticas
Falsos positivos en análisis no enzimáticos de glucosa en orina (prueba de Fehling, prueba de glucosa de Benedict, Clinitest®). En estos casos, la detección de glucosa debe realizarse por métodos enzimáticos. También puede alterarse la detección de urobilinógenos.

En mujeres embarazadas se han observado disminuciones transitorias de los niveles plasmáticos de estrógenos conjugados, estriol-glucurónido, estrona conjugada y estradiol tras la administración de ampicilina. Este efecto también puede producirse en relación con ampicilina/sulbactam.

Ampicilina/sulbactam Reiwa Healthcare contiene sodio
Este medicamento contiene 115 mg de sodio por vial equivalente al 6 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.
La dosis máxima diaria de este medicamento equivale a 920 mg de sodio. Esto equivale al 46 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los siguientes medicamentos pueden afectar a la forma de actuar de ampicilina/sulbactam, y viceversa: ampicilina/sulbactam puede afectar a la forma de actuar de tales medicamentos cuando se utilizan al mismo tiempo:

El ácido acetilsalicílico, la indometacina y la fenilbutazona retrasan la excreción de penicilinas.

Probenecid:
El probenecid reduce la excreción renal de ampicilina y sulbactam; cuando se administran juntos, se produce un aumento y una prolongación de las concentraciones séricas, un aumento de la semivida de eliminación y un aumento del riesgo de reacciones tóxicas. Este efecto también puede utilizarse en el tratamiento de algunas enfermedades (p. ej., gonorrea) para aumentar la concentración sérica o la eficacia de los principios activos.

Anticoagulantes:
Las penicilinas administradas por vía parenteral pueden causar alteraciones en las pruebas de agregación plaquetaria o coagulación. Estos efectos pueden ser aditivos junto con anticoagulantes.

Metotrexato:
El uso concomitante de penicilinas y metotrexato reduce el aclaramiento del metotrexato, lo que da lugar a un aumento de las reacciones tóxicas debidas a este medicamento. En estos casos se debe vigilar estrechamente a los pacientes y puede ser necesario administrar leucovorina (ácido folínico) en dosis más altas y durante períodos más prolongados.

Alopurinol:
La administración simultánea de alopurinol y ampicilina produce un aumento notable de la frecuencia de erupciones cutáneas en comparación con la administración de ampicilina sola.

Aminoglucósidos:
Los estudios *in vitro* han demostrado que una mezcla de ampicilina con aminoglucósidos produce una inactivación mutua considerable; si estos dos grupos de fármacos se usan juntos, deben administrarse en lugares diferentes y con al menos 1 hora de diferencia (ver sección 6.2).

Medicamentos bacteriostáticos:
La combinación con quimioterápicos bacteriostáticos (p. ej., tetraciclinas, eritromicina, cloranfenicol o sulfamidas) puede dar lugar a antagonismo antibiótico. Por consiguiente, el tratamiento simultáneo debe evitarse en la medida de lo posible.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad:
En estudios en animales, ampicilina y sulbactam no tuvieron ningún efecto sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

Embarazo:
Sulbactam y ampicilina atraviesan la barrera placentaria. Los datos sobre un número limitado de embarazos expuestos indican que la ampicilina y el sulbactam no tienen efectos adversos sobre el embarazo ni sobre la salud del feto o del recién nacido. Sin embargo, no se dispone de datos sobre la exposición durante el primer trimestre. En estudios realizados en animales con ampicilina y sulbactam no se observaron indicios de riesgo para el feto (ver sección 5.3). No debe utilizarse ampicilina/sulbactam durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La ampicilina y el sulbactam se excretan en la leche materna humana. Aunque la excreción de ambos fármacos es baja, podría producirse diarrea e infección fúngica de las mucosas y sensibilización alérgica en el lactante. La decisión de continuar o interrumpir la lactancia o de continuar o interrumpir el tratamiento con ampicilina/sulbactam debe adoptarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con ampicilina/sulbactam para la mujer.

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

4.8. Reacciones adversas

Dado que este medicamento contiene ampicilina y sulbactam, pueden aparecer reacciones adversas del tipo y la frecuencia conocidas para ambos principios activos.

Las reacciones adversas se agrupan en las siguientes categorías según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia:
Muy frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 a ≤1/100)
Raras (≥1/10.000 a ≤1/1.000)
Muy raras (≤1/10.000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación por órgano, y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	No conocida	Proliferación excesiva de microorganismos no sensibles
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia, trombocitopenia, eosinofilia
	Poco frecuentes	Neutropenia, leucopenia
	Muy raras	Deterioro de la coagulación sanguínea, mielosupresión, pancitopenia
	No conocida	Agranulocitosis, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Choque anafiláctico, reacción anafiláctica, choque anafilactoide, reacción anafilactoide, hipersensibilidad, angioedema
Trastornos cardíacos	No conocida	Síndrome de Kounis, palpitaciones
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Cefalea
	Raras	Mareo, somnolencia
	No conocida	Convulsiones, sedación, somnolencia
Trastornos vasculares	Frecuentes	Flebitis (tras la administración intravenosa)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, dolor de estómago, pérdida del apetito, flatulencia
	Poco frecuentes	Vómitos
	Raras	Dolor abdominal, náuseas, glositis

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	No conocida	Colitis pseudomembranosa, enterocolitis, melena, dispepsia, estomatitis, alteración del color de la lengua
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia (ver sección 4.4)
	No conocida	Hepatitis colestásica, colestasis, ictericia (ver sección 4.4), disfunción hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción cutánea, picor y otras reacciones cutáneas
	No conocida	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa (ver sección 4.4), eritema multiforme, pustulosis exantemática generalizada aguda, angioedema, urticaria, exantema maculopapuloso, exantema parecido al sarampión, vasculitis alérgica (ver sección 4.4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Dolor articular
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Nefritis tubulointersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor en el lugar de inyección
	Poco frecuentes	Cansancio, malestar general
	Raras	Pirexia
	No conocida	Reacción en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de las transaminasas (ALT, AST) (ver sección 4.4)
	Muy raras	Prolongación del tiempo de hemorragia (reversible), prolongación del tiempo de protrombina (reversible)
	No conocida	Aumento temporal y ligero de la creatinfosfoquinasa (CPK), descenso de la presión arterial

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https:www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Los datos sobre toxicidad aguda de ampicilina y sulbactam en seres humanos son limitados. En caso de sobredosis de ampicilina/sulbactam, cabe esperar un aumento de la incidencia de los efectos adversos descritos en la sección 4.8. Hay que señalar que las concentraciones elevadas de betalactámicos en el líquido cefalorraquídeo pueden causar efectos neurológicos, como convulsiones. En caso necesario, se recomienda sedación con diazepam para las convulsiones. Dado que tanto la ampicilina como el sulbactam se eliminan mediante hemodiálisis, este tratamiento podría acelerar la eliminación en caso de sobredosis en pacientes con insuficiencia renal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibióticos para uso sistémico, antibióticos betalactámicos, penicilinas, combinaciones de penicilinas, incluidos inhibidores de las betalactamasas, 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 (en la fase de crecimiento) mediante el bloqueo de las proteínas de unión a la penicilina (PBP), como las transpeptidasas. Esto produce un efecto bactericida.
En combinación con sulbactam, se inhibe la inactivación de la ampicilina por determinadas betalactamasas. El sulbactam protege la ampicilina de la degradación por la mayoría de las betalactamasas estafilocócicas y algunas betalactamasas codificadas por plásmidos (p. ej., TEM, OXA, SHV, CTX-M) y determinadas betalactamasas codificadas cromosómicamente de bacterias gramnegativas. Estas betalactamasas están presentes, por ejemplo, en *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* y *Haemophilus influenzae*. El espectro antibacteriano de actividad de la ampicilina se amplía para incluir bacterias cuyas betalactamasas pueden ser inhibidas por el sulbactam.

Relación PK/PD
La eficacia depende principalmente del tiempo durante el que la concentración de ampicilina permanece por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo.

Mecanismos de resistencia
La resistencia a ampicilina/sulbactam puede basarse en los siguientes mecanismos:
- Inactivación por betalactamasas: ampicilina/sulbactam no tiene actividad suficiente contra bacterias productoras de betalactamasas no inhibidas por sulbactam.
- Menor afinidad de las PBP por la ampicilina: la resistencia adquirida de los neumococos y otros estreptococos contra ampicilina/sulbactam se debe a la modificación de las PBP existentes como consecuencia de una mutación. Los estafilococos resistentes a la meticilina (oxacilina) deben su resistencia a la formación de una PBP adicional con menor afinidad por la ampicilina y todos los demás antibióticos betalactámicos.
- La penetración insuficiente de ampicilina a través de la pared celular externa de las bacterias gramnegativas puede determinar la inhibición insuficiente por parte de las PBP.
- La ampicilina puede ser eliminada activamente de la célula mediante bombas de expulsión.

Hay resistencia cruzada parcial o completa de ampicilina/sulbactam con penicilinas, cefalosporinas y otras combinaciones de betalactámicos/inhibidores de las betalactamasas.

Puntos de corte
El ensayo de ampicilina/sulbactam se realiza con una serie de diluciones de ampicilina en presencia de una concentración constante de 4 mg/l de sulbactam. Se han establecido las siguientes concentraciones mínimas inhibitorias para microorganismos sensibles y resistentes:

Puntos de corte del EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), versión 12.0, 2022.

Microorganismo	**Sensible**	**Resistente**
Enterobacterales	≤8 mg/l	>8 mg/l
Enterococcus spp.	≤4 mg/l	>8 mg/l
Haemophilus influenzae	≤1 mg/l	>1 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤1 mg/l	>1 mg/l
Puntos de corte PK-PD (no relacionados con la especie)*	≤2 mg/l	>8 mg/l

* Estos puntos de corte se utilizan únicamente cuando no hay puntos de corte específicos de la especie ni otras recomendaciones.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Prevalencia de la resistencia adquirida

La prevalencia de la resistencia adquirida para especies individuales puede variar localmente y a lo largo del tiempo.

Por consiguiente, es necesaria información local sobre la situación de resistencia, especialmente para el tratamiento adecuado de las infecciones graves. Si la eficacia de ampicilina/sulbactam es cuestionable debido a la situación de resistencia local, se debe consultar con expertos sobre el tratamiento. Especialmente en caso de infección grave o fracaso del tratamiento, debe buscarse un diagnóstico microbiológico con la detección del patógeno y su sensibilidad a ampicilina/sulbactam.

Especies habitualmente sensibles
Microorganismos aerobios grampositivos *Enterococcus faecalis* ° *Staphylococcus aureus* (sensible a la meticilina) *Streptococcus agalactiae* ° *Streptococcus pneumoniae* ° *Streptococcus pyogenes* ° Estreptococos del grupo viridans ° ^ **Microorganismos aerobios gramnegativos** *Citrobacter koseri* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* Θ ° *Neisseria gonorrhoeae* ° **Microorganismos anaerobios** *Bacteroides fragilis* ° *Fusobacterium nucleatum* ° *Gardnerella vaginalis* ° *Prevotella* spp. °
Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Microorganismos aerobios grampositivos *Enterococcus faecium* + *Staphylococcus aureus* ɜ *Staphylococcus epidermidis* + *Staphylococcus haemolyticus* + *Staphylococcus hominis* + **Microorganismos aerobios gramnegativos** *Acinetobacter baumannii* *Escherichia coli* *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae* *Proteus mirabilis* *Proteus vulgaris*
Microorganismos intrínsecamente resistentes
Microorganismos aerobios grampositivos *Staphylococcus aureus* (resistente a la meticilina) **Microorganismos aerobios gramnegativos** *Citrobacter freundii* *Enterobacter cloacae* *Legionella pneumophila* *Morganella morganii* *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia marcescens*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Stenotrophomonas maltophilia **Otros microorganismos** *Chlamydia* spp. *Chlamydophila* spp. *Mycoplasma* spp. *Ureaplasma urealyticum*

° No se disponía de datos actualizados en el momento de la publicación de la tabla. En la literatura principal, las obras de referencia y las recomendaciones terapéuticas, se supone la sensibilidad.
+ Tasa de resistencia superior al 50 % en al menos una región.
^ Denominación colectiva para un grupo heterogéneo de especies de estreptococos. La tasa de resistencia puede variar en función de las especies de estreptococos presentes.
Θ No se dispone de datos actualizados; en los estudios (más de 5 años), se da una proporción de cepas resistentes <10 %.
ɜ En el contexto ambulatorio, la tasa de resistencia es <10 %.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución
Tras la administración intravenosa o intramuscular de ampicilina/sulbactam se alcanzan concentraciones séricas elevadas. Tras la administración de ampicilina/sulbactam por vía intravenosa, se alcanzan unos picos de concentración sérica mayores que tras la administración por vía intramuscular. No obstante, tras la administración intramuscular la biodisponibilidad de ampicilina/sulbactam es prácticamente completa. Además, la ampicilina y el sulbactam se distribuyen rápidamente en una amplia variedad de tejidos, líquidos corporales y secreciones.

Los resultados de estudios farmacocinéticos en voluntarios arrojan las concentraciones séricas recogidas en la tabla siguiente en función del tiempo, la dosis y la vía de administración:

Forma de administración	Dosis	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
i.m.	0,25 g sulb.+	6	7	6	3	1	0,3	0,1
	0,5 g de amp.	9	12	12	6	2	0,4	0,2
i.m.	0,5 g sulb.+	8	11	12	8	3	1	0,4
	1 g de amp.	10	16	17	13	4	1	0,6
i.v.	0,5 g sulb.+	21	15	9	4	1	0,4	0,1
	1 g de amp.	39	28	14	6	1	0,4	0,2
i.v.	1 g sulb.+	51	37	21	9	2	0,7	0,3
	2 g de amp.	95	65	33	12	3	1	0,4

Concentraciones séricas medias (mg/l)

Biotransformación
Todavía no se han identificado metabolitos de sulbactam y ampicilina.

Eliminación
La semivida de sulbactam y ampicilina es de aproximadamente 1 hora en adultos jóvenes. En pacientes mayores de 65 años, la semivida es de aproximadamente 2-3 horas. La semivida de eliminación en niños de 1-1,5 años se acorta de forma insignificante (unos 50 minutos), pero en recién nacidos y lactantes prematuros es considerablemente más prolongada (8-9 horas). Alrededor del 80 % de ambas sustancias se excretan inalteradas por vía renal en las 8 horas siguientes a la administración de una dosis única de ampicilina/sulbactam.
La administración simultánea de sulbactam y ampicilina no produce ninguna desviación de importancia clínica de los parámetros cinéticos de las dos sustancias cuando se administran individualmente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas en animales con la combinación de ampicilina y sulbactam (2:1) han mostrado posibles efectos adversos para el hígado. Los datos preclínicos revelaron una elevación transitoria de las concentraciones sanguíneas de transaminasas y fosfatasa alcalina, un aumento del peso relativo del hígado (y los riñones) y un aumento reversible, dependiente de la dosis y del tiempo, de las concentraciones de glucógeno en los hepatocitos. El sulbactam no produjo cambios significativos en el metabolismo de la glucosa en los experimentos correspondientes. Por consiguiente, en dosis terapéuticas y a las exposiciones plasmáticas correspondientes durante un período breve de tratamiento combinado con ampicilina/sulbactam no cabe esperar la aparición de este fenómeno. Basándose en todos los datos obtenidos en experimentos con animales, la dosis máxima en seres humanos de ampicilina/sulbactam 1,5 g (ampicilina 1000 mg/sulbactam 500 mg) no debe superar 12 g/día de la combinación de ampicilina y sulbactam, que corresponden a 4 g/día de sulbactam.
Ni la ampicilina ni el sulbactam mostraron actividad mutagénica significativa en varios ensayos.
No se han realizado estudios carcinogénicos con la combinación de ampicilina y sulbactam (2:1). Los datos publicados sobre ampicilina en monoterapia no mostraron indicios de potencial carcinogénico en estudios orales de 2 años en ratas. No se dispone de datos de carcinogenicidad para sulbactam como componente individual.

Los resultados de los estudios de fertilidad y desarrollo embriofetal 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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

El polvo no contiene ningún excipiente.

6.2. Incompatibilidades

Dado que los aminoglucósidos son inactivados *in vitro* por las aminopenicilinas, sulbactam/ampicilina y los aminoglucósidos deben prepararse y administrarse por separado.
Debido al contenido en ampicilina disuelta, Ampicilina/sulbactam Reiwa Healthcare es incompatible con los siguientes medicamentos (incompatibilidad fisicoquímica, turbidez o precipitación): gentamicina, kanamicina, clorpromazina, hidralazina. Debido a la incompatibilidad, Ampicilina/sulbactam Reiwa Healthcare también debe administrarse por separado de los siguientes medicamentos: metronidazol inyectable, tetraciclinas inyectables, tiopental sódico, prednisolona, procaína al 2 %, cloruro de suxametonio y noradrenalina.
La ampicilina es menos estable en soluciones que contienen glucosa y otros hidratos de carbono; además, la ampicilina no debe mezclarse con sangre o sus componentes, hidrolizados proteicos o aminoácidos.

6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir
30 meses.

Después de la apertura
El contenido del vial debe utilizarse inmediatamente después de la apertura del vial.

Solución reconstituida/diluida
Las soluciones reconstituidas deben utilizarse inmediatamente después de su preparación.
Desde el punto de vista microbiológico, y salvo que el método de apertura/reconstitución/dilución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

usuario y no deberían ser superiores a los tiempos indicados arriba para la estabilidad química y física durante el uso.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 ºC. Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Para las condiciones de conservación tras la reconstitución/dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio incoloro tipo II de 20 ml, cerrado con tapón de goma de bromobutilo y sellado con una cápsula de aluminio tipo *flip-off*.

Tamaño del envase: caja con 10 viales.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Si se va a preparar una solución para inyección o perfusión, la operación debe realizarla personal sanitario capacitado en condiciones asépticas y en una zona aséptica designada para ello.

Inyección intramuscular
Disolver el contenido de un vial de ampicilina/sulbactam 1 g/0,5 g en 3,2 ml de agua para preparaciones inyectables.

Inyección intravenosa
Para inyección intravenosa, el contenido de un vial de ampicilina/sulbactam 1 g/0,5 g puede diluirse con al menos 3,2 ml de agua para preparaciones inyectables e inyectarse por vía intravenosa durante al menos 3 minutos después de que la sustancia se haya disuelto por completo.

Perfusión intravenosa corta
Como para la inyección intravenosa, disolver el contenido de un vial de ampicilina/sulbactam 1 g/ 0,5 g en agua para preparaciones inyectables y diluir la solución obtenida con 50 a 100 ml de una de las siguientes soluciones para perfusión: agua para preparaciones inyectables, cloruro sódico al 0,9 % para inyección y solución Ringer lactato. Infundir la solución terminada por vía intravenosa durante 15 a 30 minutos. Después de la administración, se recomienda lavar la vía intravenosa con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para garantizar la administración de la dosis completa.

La reconstitución/dilución debe hacerse en condiciones asépticas. La solución debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas y alteraciones del color antes de administrarla. La solución debe utilizarse solo si es límpida, incolora o ligeramente amarillenta y está exenta de partículas.

Exclusivamente para un solo uso. Desechar la solución no utilizada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Reiwa Healthcare, S.L.
Carretera de Fuencarral 22,
28108 Alcobendas (Madrid), España

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2023

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios