

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	AMOXICILINA SÓDICA Y SULBACTAM SÓDICO
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo estéril para inyección IM e IV
<b>Fortaleza:</b>	--
<b>Presentación:</b>	Estuche por 10 ó 50 bulbos de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	SHANGHAI KANGNUO INTERNATIONAL TRADE CO., LTD., Shanghai, China.
<b>Fabricante, país:</b>	NORTH CHINA PHARMACEUTICAL CO., LTD., Hebei, China.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-19-038-J01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	17 de junio de 2019
<b>Composición:</b>	
Cada bulbo contiene:	
Amoxicilina (eq. a 0,53 g de amoxicilina sódica)	0,5 g
Sulbactam (eq. a 0,2735 g de sulbactam sódico)	0,25 g
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protégase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

Procesos infecciosos a gérmenes sensibles (ver "Microbiología").

Está especialmente indicado en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos resistentes a monoterapia con antibacterianos beta-lactámicos y cefalosporínicos debido a su capacidad de producción de beta-lactamasas. Se recomienda efectuar exámenes microbiológicos adecuados (cultivos y pruebas de sensibilidad) antes de iniciar el tratamiento a fin de identificar los microorganismos causantes de la infección y determinar su sensibilidad.

Se puede instituir el tratamiento antes de obtener los resultados de los estudios bacteriológicos cuando haya motivos para suponer la presencia de gérmenes productores de beta-lactamasas como agentes etiológicos. Una vez conocidos los resultados, se ajustará el tratamiento si fuera apropiado.

### Contraindicaciones:

Antecedentes de alergia a las penicilinas y/o cefalosporinas.

El balance riesgo - beneficio deberá ser cuidadosamente evaluado en pacientes con: Historia de enfermedades gastrointestinales, especialmente colitis ulcerosa, enteritis regional o colitis asociada a un antibiótico.

Mononucleosis infecciosa (ya que existe un porcentaje alto de aparición de *rash* cutáneo en pacientes que reciben penicilinas).

Leucemia linfática.

### **Precauciones:**

En pacientes tratados con este medicamento existe la posibilidad de que aparezca una superinfección con agentes patógenos micóticos o bacterianos. Si se presentase una superinfección (usualmente, involucra *Pseudomonas* o *Candida*), el producto debe ser discontinuado e instituirse la terapia adecuada.

Durante el tratamiento, es posible que se detecte un aumento de las transaminasas hepáticas, principalmente, la transaminasa glutámico-oxalacética.

Es posible observar una disminución transitoria de los valores de estríol y estrona conjugados y de la concentración plasmática de estradiol, por lo que se recomienda usar métodos anticonceptivos alternativos y adicionales en las pacientes que reciben preparados que contienen estrógenos o progestágenos.

Uso en ancianos:

Las penicilinas han sido utilizadas en pacientes geriátricos, pero no se han observado, hasta el momento, problemas específicos. Sin embargo, los ancianos son más propensos a sufrir deterioros en la función renal relacionados con la edad, lo que puede requerir un ajuste de la dosis.

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

Los pacientes que no toleran una penicilina pueden no tolerar tampoco otras.

Los pacientes que no toleran las cefalosporinas, cefamicinas, griseofulvina o penicilamina también pueden no tolerar las penicilinas. Se han observado reacciones de hipersensibilidad serias y, ocasionalmente, fatales (anafilácticas) en pacientes que recibían tratamiento con penicilinas. Estas reacciones son más frecuentes que ocurran en pacientes con una historia de hipersensibilidad a las penicilinas y/o reacciones de hipersensibilidad a alérgenos múltiples. Existen informes de pacientes con historia de hipersensibilidad que experimentaron reacciones severas cuando fueron tratados con cefalosporinas.

Antes de iniciar un tratamiento con penicilinas, debe obtenerse información relativa a reacciones de hipersensibilidad a dichos fármacos, cefalosporinas y otros alérgenos. Si se presentara una reacción alérgica, deberá discontinuarse inmediatamente e instituirse la terapia adecuada. Las reacciones anafilácticas serias requieren un tratamiento de emergencia inmediato con epinefrina; además, debe administrarse oxígeno, esteroides intravenosos y efectuarse un control de las vías aéreas, incluyendo intubación. Se han reportado casos de colitis pseudomembranosa en asociación con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluidas las asociaciones antibiótico beta-lactámico / inhibidor de beta-lactamasas.

Los cuadros descriptos son de severidad variable, algunos muy serios, por lo cual es de importancia considerar este diagnóstico en los pacientes que presenten diarrea luego de la administración de un agente antibacteriano.

En el caso de terapias de larga duración (más de 14 días), debe realizarse controles regulares del nivel sanguíneo, así como de la función renal.

### **Efectos indeseables:**

A las dosis recomendadas, el medicamento es generalmente bien tolerado. En algunos pacientes, pueden llegar a presentarse trastornos de distinto tipo y severidad.

Se han descrito:

Manifestaciones digestivas: náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia y epigastralgia.  
Manifestaciones alérgicas: urticaria, edema de Quincke, erupciones cutáneas maculopapulosas y raramente shock anafiláctico. Nefritis intersticial.

Manifestaciones hematológicas: neutropenia, eosinofilia, anemia y disfunción plaquetaria.

Candidiasis oral o de otra localización como expresión de disbacteriosis. Excepcionalmente casos de síndrome de Stevens Johnson y eritema polimorfo.

Se han reportado casos de colitis pseudomembranosa, con el uso de aminopenicilinas.

### **Posología y modo de administración:**

La dosis se adaptará, según criterio médico, al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación, se aconseja:

Adultos y niños mayores de 12 años:

1500 mg cada 8 horas, por vía intramuscular profunda, intravenosa directa o por venoclisis.

Niños:

Vía I.M. profunda, I.V. directa o por venoclisis, 60-75 mg/kg de (40-50 mg/kg de Amoxicilina con 20-25 mg/kg de Sulbactam) por día, administrados en 2 a 3 dosis.

Como esquema simplificado, se aconseja:

Edad	750	Intervalo
Menores de 2 años y lactantes	---	8-12 horas
2 a 6 años	---	6-8 horas
6 a 12 años	1 bulbo	6-8 horas

Estas dosis pueden ser aumentadas hasta 150 mg/kg de peso/día de (100 mg/kg de Amoxicilina con 50 mg/kg de Sulbactam) en caso de infecciones severas, especialmente aquellas provocadas por gérmenes gramnegativos.

Modo de preparación y administración:

Para administración IM e IV directa:

Diluir el contenido del bulbo en 5, 0 ml de agua para inyección.

Para administración en Infusión:

Se utiliza Solución Fisiológica de Cloruro de Sodio 0,9% o Ringer Lactato como diluyente para lograr una concentración máxima de 1 ml.

Administración:

Diluir el contenido del bulbo en 5 ml de agua para inyección.

Se recomienda administrar el contenido del bulbo inmediatamente después de su preparación; transcurridos 15 minutos, si no se ha aplicado la totalidad debe descartarse la parte no utilizada.

Administración Intramuscular:

Para disminuir al mínimo los riesgos de molestias en el lugar de inyección o los efectos adversos locales, se recomienda cumplimentar cuidadosamente las reglas de aplicación de inyectables en especial:

Cuidadosa asepsia del sitio de aplicación.

Cuidar la asepsia durante la manipulación.

Aplicar lo más profundamente posible.

Injectar en forma lenta.

Masajear suavemente la zona para facilitar la distribución del líquido.

Administración Intravenosa Directa

Efectuar una inyección intravenosa lenta.

Administración en venoclisis:

Según el cuadro clínico del paciente y el criterio médico, también puede administrarse por venoclisis, respetando las soluciones para diluir (solventes), la concentración máxima de 1 ml y el tiempo máximo de uso indicados en la tabla siguiente:

SOLVENTE	Concentración máxima de (mg/ml de la asociación Amoxicilina +Sulbactam)	Tiempo máximo de uso	
		25 ± 2°C	5 ± 3° c (*)
Solución Fisiológica de Cloruro de Sodio 0,9% para inyectable	15	3 hs	4 hs
Ringer con Lactato para inyectable	15	3 hs	4 hs

(\*) Para el caso que se desee conservar la preparación en refrigeración.

Una vez superados los tiempos detallados anteriormente, debe descartarse la parte no utilizada.

Existe incompatibilidad con antibióticos aminoglucosidos, hemoderivados y lisados proteicos, por lo cual no deberán mezclarse en un mismo envase.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Las siguientes interacciones con medicamentos y/o problemas asociados se han seleccionado en función de su importancia clínica:

Metotrexato: el uso combinado con penicilinas da como resultado una disminución del *clearance* de dicho fármaco y un aumento de su toxicidad.

Probenecid: cuando se utiliza simultáneamente disminuye la secreción tubular renal de las penicilinas, ocasionando un aumento y prolongación de las concentraciones séricas, prolongación de la vida media de eliminación y aumento del riesgo de toxicidad. Sin embargo, se pueden utilizar, en forma simultánea, las penicilinas y el probenecid en el tratamiento de infecciones, tales como enfermedades de transmisión sexual (ETS), en las que sean necesarias concentraciones séricas y tisulares del antibiótico elevadas y/o prolongadas.

Ampicilina no debe combinarse con otros agentes quimioterapéuticos bacteriostáticos ni antibióticos como, por ejemplo tetraciclina, eritromicina, sulfonamidas o cloranfenicol, ya que

es posible una reducción del efecto. Alopurinol-Anticoagulantes-Anticonceptivos hormonales.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

#### **Embarazo**

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos. Pese a que con el uso de la Amoxicilina, durante el embarazo, no se han detectado efectos tóxicos sobre el feto, al igual que todo fármaco, sólo debe utilizarse en dicho estado cuando los beneficios calculados superen a los posibles riesgos.

#### **Lactancia**

La Amoxicilina se excreta por la leche materna. Aunque no se han detectado problemas significativos en humanos, el uso de penicilinas en madres durante el período de lactancia puede dar lugar a sensibilización, diarrea, candidiasis y *rash* cutáneo en el lactante.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

### **Sobredosis:**

Sólo existe información limitada sobre la toxicidad aguda de ampicilina/sulbactam en humanos. En caso de sobredosis, pueden presentarse síntomas correspondientes al perfil de efectos secundarios. En casos de sobredosis, estos efectos secundarios descritos pueden observarse con más frecuencia y más severidad.

A dosis muy altas, los antibióticos beta-lactámicos pueden conllevar a convulsiones (epilépticas) cerebrales. Debido a que ampicilina y sulbactam son retirados de la circulación por hemodiálisis, la hemodiálisis puede mejorar la eliminación de la droga en el cuerpo en caso de sobredosis en pacientes con insuficiencia renal.

Rara vez ocurre, pero de riesgo vital agudo, la aparición de shock anafiláctico que no representa ningún envenenamiento propiamente dicho.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: J01CR02 Combinaciones de penicilinas, incl. inhibidores de la betalactamasa

Es una asociación bactericida que contiene Amoxicilina, un antibiótico beta-lactámico semisintético, y Sulbactam, un potente inhibidor irreversible de beta-lactamasas. La Amoxicilina, nombre químico ácido [2S [2a, 5a, 6b(S\*)]]-6-[[amino-(4-hidroxifenil) acetil] amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0] heptano-2-carboxílico, derivado del núcleo penicilínico básico, el ácido 6-aminopenicilánico. El Sulbactam, también derivado del núcleo penicilínico básico, nombre químico (sal sódica) (2S-cis)-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0] heptano- 2-carboxilato de sodio- 4,4-dióxido, es una sulfona semisintética del ácido penicilánico.

La Amoxicilina ejerce su acción bactericida en forma similar a otros antibióticos beta-lactámicos o penicilinas: inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana. La acción depende de su capacidad para alcanzar y unirse a las proteínas que ligan penicilinas (PBP) localizadas en la membrana interior de la pared celular bacteriana. Las PBP (que incluyen transpeptidasas, carboxipeptidasas y endopeptidasas) son enzimas que están incluidas en los pasos terminales del ensamble de la pared celular bacteriana y en la reconstitución de la misma durante el crecimiento y división. Las penicilinas se unen e inactivan las PBP y esto da como resultado el debilitamiento de la pared celular bacteriana y la lisis. La Amoxicilina posee un amplio espectro de acción bactericida frente a muchos microorganismos grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaerobios. No obstante, es susceptible de ser degradada por las beta-lactamasas, por lo cual su espectro no suele incluir las cepas bacterianas productoras de estas enzimas (ver "Microbiología").

Si bien el Sulbactam evidencia una limitada actividad antibacteriana intrínseca, salvo para Neisseriaceae y Acinetobacter, posee la capacidad de inhibir en forma irreversible una amplia variedad de beta-lactamasas halladas en microorganismos resistentes a penicilinas y cefalosporinas. Por lo tanto, el Sulbactam puede restaurar la actividad bactericida de la Amoxicilina frente a cepas bacterianas resistentes por este mecanismo enzimático; en especial ha demostrado actividad inhibitoria frente a beta-lactamasas plasmídicas habitualmente responsables de la resistencia bacteriana transfere, de gran relevancia clínica. El Sulbactam no modifica la actividad de la Amoxicilina sobre microorganismos sensibles a la misma. La presencia de Sulbactam en la formulación de permite extender su acción a microorganismos resistentes a monoterapia con Amoxicilina o con otros antibacterianos beta-lactámicos.

#### Propiedades toxicológicas:

Por ahora todavía no existen archivos carcinogénicos y sobre la toxicidad de la herencia, ni de toxicidad de la reproducción de esta preparación compuesta. Demostración de la prueba de la toxicidad de la reproducción en animales, 10 veces mayor que la dosis de amoxicilina en humanos no se ve afectado al ratón y la fertilidad del ratón y el feto; 10 veces mayor que la dosis de sulbactam en humanos tampoco se ve afectado la fertilidad del ratón, rata, conejo y el feto.

#### Microbiología

Amoxicilina + Sulbactam es una asociación que conjuga un antibiótico bactericida con un inhibidor de las beta-lactamasas. La elección de Amoxicilina + Sulbactam (como de cualquier otro antibiótico) debe basarse en datos de sensibilidad bacteriana (sea en base a criterios bacteriológicos de la cepa del propio paciente o epidemiológicos). Los siguientes microorganismos son, usualmente, susceptibles:

Cocos grampositivos: Streptococcus pneumoniae; Streptococcus pyogenes; Enterococo; Staphylococcus aureus de origen extrahospitalario; Staphylococcus epidermidis coagulasa negativo de origen extrahospitalario; Staphylococcus saprophyticus.

Cocos gramnegativos: Neisseria gonorrhoeae; Moraxella catarrhalis; Acinetobacter spp.

Bacilos gramnegativos: Haemophilus influenzae; Escherichia coli de origen extrahospitalario, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae de origen extrahospitalario.

Anaerobios: Bacteroides spp., B. Fragilis.

La asociación Amoxicilina + Sulbactam es eficaz en el tratamiento de las cepas bacterianas productoras de beta-lactamasas.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

##### Amoxicilina

La absorción de la Amoxicilina administrada por vía oral es de alrededor del 80 % y no es alterada por los alimentos, obteniéndose la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) en 1 ó 2 horas después de la administración; por vía intramuscular, la C<sub>max</sub> se obtiene en 60 a 90 minutos. La vida media en sujetos con función renal normal es de aproximadamente una hora. La Amoxicilina se distribuye en la mayor parte de los tejidos y líquidos biológicos: se ha constatado la presencia del antibiótico en concentraciones terapéuticas en las secreciones bronquiales, los senos paranasales, el líquido amniótico, la saliva, el humor acuoso, el líquido cefalorraquídeo, las serosas y el oído medio. Presenta una unión a las proteínas plasmáticas del orden del 20 %. Se elimina bajo forma activa principalmente en la orina (de 70 a 80 %) y en la bilis (de 5 a 10 %). La Amoxicilina atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche.

##### Sulbactam

Administrado por vía parenteral tiene una biodisponibilidad cercana al 100 %; sin embargo, por vía oral su absorción gastrointestinal es incompleta. Para mejorar la absorción se buscó sintetizar diversas prodrogas. De todas ellas, el Pivsulbactam fue la más adecuada. Una vez que atraviesa la mucosa intestinal, libera Sulbactam en sangre. El Sulbactam -administrado por vía parenteral o por vía oral- tiene una farmacocinética paralela a la de Amoxicilina y su administración conjunta no provoca interferencia cinética de ninguno de los fármacos. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en los mismos tiempos que Amoxicilina y sus valores dependen también de la dosis. Su unión a las proteínas es de aproximadamente un 40 %. Se excreta casi totalmente por orina en forma inmodificada (de 75 a 85 %). La vida media de eliminación es de alrededor de 1 hora. La eliminación se enlentece en caso de insuficiencia renal. Atraviesa la barrera placentaria.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 17 de junio de 2019.