



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-61286992-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-61286992-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AMINOXIDIN SULBACTAM / AMPICILINA - SULBACTAM, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE IM o IV / AMPICILINA SODICA (BASE) 1000 mg - SULBACTAM SODICO (BASE) 500 mg; aprobada por Certificado N° 46291.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA propietaria de

la Especialidad Medicinal denominada AMINOXIDIN SULBACTAM / AMPICILINA - SULBACTAM, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE IM o IV / AMPICILINA SODICA (BASE) 1000 mg - SULBACTAM SODICO (BASE) 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-66135713-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46291, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-61286992-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.11.03 23:43:50 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.03 23:43:53 -03:00



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Proyecto de prospecto

**AMINOXIDIN-SULBACTAM
AMPICILINA-SULBACTAM
Inyectable I.M. ó I.V.**

INDUSTRIA ARGENTINA - VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco-ampolla de 1500 mg contiene:

Ampicilina Sódica (base), 1000 mg; Sulbactam Sódico (base), 500 mg.

ACCIÓN TERAPEUTICA:

Antibióticoterapia.

Código ATC: J01CR01

INDICACIONES:

Ampicilina Sulbactam está indicado para infecciones causadas por cepas sensibles de los microorganismos intervinientes en cada grupo de afecciones mencionadas a continuación:

-Infecciones de la piel y tejidos blandos causadas por cepas productoras de betalactamasa de Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella sp. (incluyendo K. Pneumoniae), Proteus mirabilis, Bacteriodes fragilis, Enterobacter sp, y Acinetobacter calcoaceticus.

-Infecciones intra-abdominales causadas por cepas productoras de betalactamasa de Escherichia coli, Klebsiella sp. (incluyendo K. Pneumoniae) Bacteriodes sp.(incluyendo B.fragilis) y Enterobacter sp.

-Infecciones ginecológicas causadas por cepas productoras de betalactamasa de Escherichia coli y Bacteriodes sp.(incluyendo B. Fragilis).

La combinación Ampicilina-Sulbactam también es efectiva para el tratamiento de infecciones producidas por organismos sensibles a la ampicilina, debido al contenido de ampicilina de la misma.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Farmacodinamia/Espectro de acción:

Aminoxidin Sulbactam es una combinación de ampicilina (antibiótico perteneciente al grupo de los betalactámicos) y sulbactam (un inhibidor de betalactamasa), que es un derivado del núcleo básico de penicilina. El Sulbactam es un inhibidor irreversible de varias betalactamasas producidas por bacterias Gram positivas y Gram negativas.

La presencia de Sulbactam amplía el espectro antimicrobiano de la penicilina, para incluir bacterias que normalmente son resistentes a la misma.

Espectro de acción:

Se incluyen los gérmenes sensibles *in vitro*. Para una mejor orientación en cuanto a la eficacia clínica para infecciones en humanos, ver INDICACIONES.

Especies sensibles:

IF-2020-61431453-APN-DGA#ANMAT
1



Bacterias Gram positivas: Staphylococcus aureus (productores y no productores de betalactamasa), Staphylococcus saprophyticus (productores y no productores de betalactamasa) Streptococcus faecalis (enterococcus), Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes y Streptococcus Viridans.

Bacterias Gram negativas: Haemophilus influenzae (productores y no productores de betalactamasa), Moraxella, Branhamella catarrhalis (productoras y no productoras de betalactamasa), Escherichia coli (productoras y no productoras de betalactamasa), Klebsiella, Proteus mirabilis (productores y no productores de betalactamasa), Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Morganella morganii y Neisseria gonorrhoeae (productoras y no productoras de betalactamasa).

Anaerobios: Clostridium, Peptococcus, Peptostreptococcus, Bacteriodes (incluyendo B.fragilis), actinomices, fusobacterias, peptoestreptococos, porfiromonas, Propionibacterium anes.

Especies moderadamente sensibles:

Aerobios Gram positivos: Enterococcus faecium.

Especies resistentes:

Aerobios Gram positivos: estafilococo meticilino resistente

Aerobios Gram negativos: acinetobacter, alcaligenes, campylobacter sp, Citrobacter freundii, enterobacter, klebsiella, legionella, Morganella morganii, Proteus rettgeri, Proteus vulgaris, providencia, pseudomonas sp, serratia, Yersinia enterocolítica.

Otros: clamidia, coxiella, micobacterias, micoplasma, ricketsia.

Farmacocinética:

Inmediatamente luego de completar la infusión endovenosa en 15 minutos, se alcanza el pico sérico de la concentración de Ampicilina-Sulbactam. Los niveles séricos de Ampicilina alcanzados luego de su administración de Ampicilina-Sulbactam, son similares a los alcanzados luego de la administración de Ampicilina sola (alrededor de los 109 a 150 mcg/ml luego de la administración de 2000 mg de ampicilina y 1000 mg de sulbactam y de 40 a 71 mcg/ml luego de la administración de 1000 de ampicilina y 500 mg de sulbactam). El pico sérico promedio de sulbactam oscila entre 48-78 mcg/ml y 21-40 mcg/ml respectivamente.

Luego de la inyección intramuscular de 1000 mg de Ampicilina y 500 mg de sulbactam, los niveles séricos pico oscilan entre 8 a 37 mcg/ml y los niveles séricos pico de sulbactam entre 6 y 24 mcg/ml.

La vida media de ambas drogas es de aproximadamente una hora en voluntarios sanos. La unión a proteínas séricas es del 38% para el sulbactam y del 28% para la ampicilina.

Ampicilina y el sulbactam difunden rápidamente en el tejido celular subcutáneo y el líquido peritoneal. La penetrancia a nivel del líquido cefalorraquídeo es escasa, salvo cuando las meninges están inflamadas (20% de la concentración plasmática de sulbactam y 25-35% de las concentraciones plasmáticas de Ampicilina).

La Ampicilina y el sulbactam atraviesan la barrera placentaria.

Tanto Ampicilina como sulbactam no son metabolizadas en el organismo. Su excreción se produce a nivel urinario, en su forma activa (75-85% de la dosis de sulbactam y 85% de la dosis de



Ampicilina). La vida media de eliminación de ambas sustancias puede incrementarse de 1 a 20 horas cuando la depuración de creatinina disminuye de 40 a 5 ml/min.

Los parámetros farmacocinéticos de Ampicilina y de sulbactam en pacientes pediátricos son similares a los observados en adultos.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ampicilina-Sulbactam puede ser administrada por vía intramuscular o intravenosa.

Adultos:

Sujetos con función renal normal:

Vía I.M.: 1 frasco-ampolla cada 12 horas.

Vía I.V.: 1 a 2 frasco-ampollas de acuerdo al tipo de infección 2 a 4 veces por día.

Infecciones severas por vía I.V.: la dosis máxima de Ampicilina puede incrementarse hasta 12 gr/día y la dosis de sulbactam no debe exceder los 4 gr/día.

Profilaxis quirúrgica por vía I.V.: 1 a 2 frasco-ampollas previamente a la cirugía. La misma dosis puede ser repetida cada 6/8 horas durante las primeras 24 horas.

Sujetos con función renal alterada:

Clearance de creatinina entre 10 y 30 ml/min: dosis inicial de 1 gr y subsiguientes de 500 mg cada 12 horas.

Clearance de creatinina inferior a 10 ml/min: dosis inicial de 1 gr y subsiguientes de 250 mg cada 12 horas.

Se pueden utilizar las siguientes diluciones:

Posología total	Volumen de dilución	Concentraciones finales
750 mg	1,6 ml	Ampicilina 250 mg/ml; Sulbactam 125 mg/ml
1500 mg	3,2 ml	Ampicilina 250 mg/ml; Sulbactam 125 mg/ml
3000 mg	6,4 ml	Ampicilina 250 mg/ml Sulbactam 125 mg/ml

Para la administración intravenosa debe reconstituirse el frasco ampolla con agua estéril para inyecciones, o con cualquier solución compatible, dejando reposar para permitir que se disipe la espuma e inspeccionar el frasco ampolla para asegurarse una disolución completa. La dosis puede administrarse lentamente por inyección en bolo durante un mínimo de 3 minutos o puede usarse en diluciones mayores administrada entre 15 y 30 minutos. La administración I.M. debe realizarse en forma lenta y profunda.



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

CONTRAINDICACIONES:

Está contraindicado en pacientes con historia de alergia a antibióticos del grupo de las penicilinas, infecciones por virus del grupo Herpes, mononucleosis infecciosa, leucemias de estirpe linfocítica.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Precauciones:

Generales: Un alto porcentaje de pacientes con mononucleosis infecciosa que reciben penicilina, desarrollan un rash cutáneo. Por lo tanto, la ampicilina no debe administrarse a pacientes con mononucleosis. Durante el tratamiento con Ampicilina-Sulbactam debe considerarse la posibilidad de sobreinfección con bacterias u hongos patógenos. Si ocurriera la sobreinfección (que usualmente es por *Candida* o *Pseudomonas*), se debe suspender la droga y/o instituir la terapia adecuada.

Es necesario además, como en cualquier tratamiento sistémico potente, vigilar periódicamente la función renal y hepática y el sistema hematopoyético.

Casos de colitis pseudomembranosa han sido reportados con la mayoría de los agentes antimicrobianos, inclusive Ampicilina-sulbactam. Por lo tanto es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea subsecuentemente al tratamiento con antimicrobianos.

Interacciones medicamentosas:

El probenecid disminuye la secreción tubular renal de la Ampicilina y Sulbactam, lo que podría incrementar y prolongar los niveles aumentados y prolongados de Ampicilina y Sulbactam. La administración concomitante de allopurinol y penicilina provoca un aumento del riesgo de producirse rash. (no hay datos referentes a la concomitancia de allopurinol y Ampicilina-Sulbactam).

No se debe reconstituir juntos Ampicilina-Sulbactam con antibióticos aminoglucósidos, debido a la inactivación *in vitro* de los aminoglucósidos por la Ampicilina.

Interacciones con los análisis de laboratorio:

La administración de Ampicilina-Sulbactam provoca altos niveles urinarios de Ampicilina, lo que puede producir reacciones falso-positivas al determinar la glucosuria con reactivos como la solución de Benedict, la solución de Fehling o el Clinitest. También podría producirse una disminución transitoria de las concentraciones totales de estriol conjugado, estriol-glucuronido, estrona conjugada y estriol debido a la ampicilina del producto.

Carcinogénesis, mutagénesis, fertilidad:

No se han desarrollado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico del producto en animales. Dosis altas en animales no han revelado indicios de disminución de la fertilidad.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo categoría B:



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

No hay disponibles estudios controlados adecuados con la combinación Ampicilina-Sulbactam en la mujer embarazada. Los estudios en animales no han revelado evidencia del daño en la fertilidad o daño fetal. De todas maneras, esta droga debe usarse durante el embarazo solamente si fuera estrictamente necesario.

Parto: No se conoce si la droga provoca efectos inmediatos o retardados sobre el feto, si provoca aumento en la duración del parto o si aumenta la probabilidad de que sea necesario el uso de fórceps u otra intervención obstétrica.

Lactancia: Por leche materna se excretan bajas concentraciones de Ampicilina-Sulbactam por lo que se recomienda precaución cuando se administra Ampicilina-sulbactam en mujeres durante la lactancia.

Uso en pediatría:

La seguridad y eficacia de Ampicilina-Sulbactam ha sido demostrada en niños mayores de 1 año de edad en infecciones de piel.

No se ha establecido la eficacia y seguridad del uso de Ampicilina-Sulbactam en pacientes pediátricos en infecciones intra-abdominales.

Advertencias:

Reacciones graves y ocasionalmente fatales, han sido comunicadas en casos de hipersensibilidad a las penicilinas. Estas reacciones son más probables en individuos con historia de hipersensibilidad a las penicilinas y/o reacciones de hipersensibilidad a alérgenos múltiples. Por lo tanto, debe indagarse cuidadosamente acerca de reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas, u otros alérgenos. En el caso de la ocurrencia de una reacción alérgica, se suspenderá de inmediato la administración del fármaco y se instituirá el tratamiento adecuado. Este puede consistir en la administración de adrenalina, oxígeno, esteroides intravenosos y medidas para mantener permeable la vía respiratoria, e inclusive se podrá contemplar la posibilidad de efectuar una intubación, en caso de necesidad.

EFFECTOS ADVERSOS:

Locales: dolor en el sitio de inyección intramuscular (16%), dolor en el sitio de inyección IV (3%), tromboflebitis (3%).

Sistémicas: diarrea (3%), rash (menos del 2%).

En una frecuencia menor del 1% tenemos: prurito, náuseas, vómito, candidiasis, fatiga, cefalea, malestar general, dolor de pecho, flatulencia, distensión abdominal, glositis, retención urinaria, disuria, edema, tumefacción facial, eritema, escalofríos, sensación de estrechez de garganta, dolor sub-esternal, epistaxis y sangrado de mucosas.

Pacientes pediátricos: los estudios disponibles de seguridad en la población pediátrica tratados con Ampicilina-Sulbactam, demostraron efectos adversos similares a los reportados en los pacientes adultos. Adicionalmente, se ha reportado en un paciente una linfocitosis atípica.

Alteraciones de los exámenes de laboratorio: los siguientes efectos fueron reportados en distintos ensayos clínicos (sin considerar la relación causal con la droga):

Hepáticos: aumento de GOT y GPT, fosfatasa alcalina y LDH.



Hematológicos: anemia, leucopenia (neutropenia, linfopenia) y plaquetopenia, linfocitosis, monocitosis, basofilia, eosinofilia y trombocitosis.

Otros: disminución de la albúmina sérica y las proteínas totales, aumento de urea y creatinina, presencia de eritrocitos y cilindros hialinos en la orina.

Se ha descrito el riesgo de reacciones cutáneas serias (Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, Pustulosis exantemática aguda generalizada y Síndrome Dress).

Recordar también que todos los efectos adversos referentes a la ampicilina, podrían presentarse al usar la combinación Ampicilina-Sulbactam. Por ejemplo: gastritis, estomatitis, enterocolitis, urticaria, eritema multiforme, anafilaxia (tomar las medidas preventivas adecuadas), agranulocitosis.

SOBREDOSIS:

Reacciones adversas a nivel neurológico, incluyendo convulsiones, pueden ocurrir si se obtienen altos niveles de beta lactámicos en el líquido cefalorraquídeo. La Ampicilina puede removerse de la circulación sanguínea por hemodiálisis. Las características, su peso y las características farmacocinéticas de la molécula de Sulbactam, sugieren que esta sustancia podría ser extraída también por hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los **Centros de Toxicología:**

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

PRESENTACIÓN:

Frascos ampolla de 1500 mg: 1 unidad.

Envases hospitalarios conteniendo: 25, 50 y 100 unidades.

ESTABILIDAD Y COMPATIBILIDAD:

Ampicilina-Sulbactam es compatible con la mayoría de las soluciones intravenosas, pero Ampicilina sódica- y por lo tanto el producto- es menos estable en soluciones que contengan dextrosa y otros carbohidratos. No se debe mezclar con productos sanguíneos o hidrolizados proteicos. Existe incompatibilidad con los aminoglucósidos, no debiendo mezclarse en la misma jeringa. La solución concentrada para administración intramuscular debe ser administrada dentro de 1 hora de efectuada la reconstitución del frasco ampolla. El período para uso intravenoso varía con diferentes diluyentes, manteniendo su estabilidad de acuerdo al cuadro siguiente:

Diluyente	Concentración	Período de utilización a las temperaturas indicadas
Agua estéril para inyecciones	Hasta 45 mg/ml Hasta 45 mg/ml	8 horas a 25°C 48 horas a 4°C
Cloruro de sodio isotónico	Hasta 45 mg/ml Hasta 45 mg/ml	8 horas a 25°C 48 horas a 4°C



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Ringer lactato	Hasta 45 mg/ml Hasta 45 mg/ml	8 horas a 25°C 48 horas a 4°C

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PODRA REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 46.291

Elaborado en: Tabaré 1641/69 (C1437FHM) - Buenos Aires
Directora Técnica: Paula Fernández - Farmacéutica.

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.
Tabaré 1641 / 69 - (C1437FHM) – C.A.B.A.
Buenos Aires

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 Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico: 011 6090-3100.

Fecha de última revisión:
Aprobado por Disposición N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-61286992 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.01 17:54:28 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.01 17:54:29 -03:00