

PROYECTO DE PROSPECTO

Trifacilina IBL
Ampicilina 1 g
Sulbactam 500 mg
Inyectable
Uso IM / IV

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada frasco-ampolla contiene: Ampicilina (como Ampicilina Sódica) 1 g; Sulbactam (como Sulbactam Sódico) 500 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibacteriano para uso sistémico, beta-lactámico, penicilina de amplio espectro combinado con inhibidor de betalactamasas. Código ATC: J01CR01.

INDICACIONES

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del fármaco analizado. Por lo tanto se recomienda verificar los perfiles de sensibilidad local y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento antes de prescribir Ampicilina-Sulbactam.

El análisis de sensibilidad más pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se realiza la prescripción; o bien, como alternativa, análisis locales, regionales o nacionales, tales como los obtenidos a través de la “Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina” (Red WHONET: <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/#>).

Las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano son habitualmente generadas por los Servicios de Infectología, los Comités de Control de Infecciones Institucionales o Sociedades Científicas Reconocidas.

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

- Infecciones de la piel y tejidos blandos causadas por cepas productoras de betalactamasas de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp* (incluyendo *K. pneumoniae*), *Proteus mirabilis*, *Bacteroides fragilis*, *Enterobacter sp*, y *Acinetobacter calcoaceticus*.
- Infecciones intraabdominales causadas por cepas productoras de betalactamasas de *Escherichia coli*, *Klebsiella sp* (incluyendo *K. pneumoniae*), *Bacteroides sp* (incluyendo *B. fragilis*), *Enterobacter sp*.



ECHEVERRIA Paula Fernanda
CUIL 27177154259



HRYSIUK Nadina Mariana
CUIL 27205366208

IF-2021-77491388-APN-DERM#ANMAT

- Infecciones ginecológicas causadas por cepas productoras de betalactamasas de *Escherichia coli* y *Bacteroides* sp (incluyendo *B. fragilis*).

La combinación de Ampicilina y Sulbactam también es efectiva para el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos sensibles a la Ampicilina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Ampicilina-Sulbactam es una combinación de Ampicilina (antibiótico beta-lactámico, aminopenicilina o penicilina sintética) y Sulbactam, que es un inhibidor irreversible de varias beta-lactamasas producidas por bacterias grampositivas y gramnegativas. La presencia de Sulbactam amplía el espectro antimicrobiano de las penicilinas, para incluir bacterias que normalmente son resistentes a las mismas.

Espectro de acción antibacteriana

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies y es aconsejable una información local sobre resistencias, especialmente cuando se trate de infecciones graves. Según las necesidades, se debe pedir asesoramiento de los expertos cuando la prevalencia de resistencias locales sea tal que resulte cuestionable la utilidad del agente, al menos en algunos de los tipos de infecciones.

Especies sensibles:

-Bacterias grampositivas: *Staphylococcus aureus* (productores y no productores de betalactamasas), *Staphylococcus epidermidis* (productores y no productores de betalactamasas), *Staphylococcus saprophyticus* (productores y no productores de betalactamasas), *Streptococcus faecalis* (Enterococcus), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*.

-Bacterias gramnegativas: *Haemophilus influenzae* (productores y no productores de beta-lactamasas), *Moraxella*, *Branhamella catarrhalis* (productores y no productores de beta-lactamasas), *Escherichia coli* (productores y no productores de beta-lactamasas), *Klebsiella* sp, *Proteus mirabilis* (productores y no productores de beta-lactamasas), *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Morganella morganii* y *Neisseria gonorrhoeae* (productores y no productores de beta-lactamasas).

-Anaerobios: *Clostridium* sp, *Peptococcus* sp, *Peptostreptococcus* sp, *Bacteroides* sp (incluyendo *B. fragilis*).

Farmacocinética

Inmediatamente luego de completar la infusión endovenosa en 15 minutos, se alcanza el pico sérico de la concentración de Ampicilina-Sulbactam. La concentración plasmática máxima (C_{máx}) de Ampicilina alcanzada luego de la administración de Ampicilina-Sulbactam es similar a la alcanzada luego de la administración de Ampicilina sola (alrededor de 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 mg de Ampicilina y 500 mg de Sulbactam). La C_{máx} promedio de Sulbactam oscila entre 48-78 mcg/ml y 21-40 mcg/ml respectivamente.

Luego de la administración intramuscular de 1000 mg de Ampicilina y 500 mg de Sulbactam, la C_{máx} de Ampicilina oscila entre 8-37 mcg/ml y la de Sulbactam entre 6-24 mcg/ml.

La vida media de eliminación de ambas drogas es de aproximadamente una hora en voluntarios sanos. La unión a proteínas séricas es de 28% para la Ampicilina y 38% para el Sulbactam. Ampicilina y Sulbactam difunden rápidamente en el tejido celular subcutáneo y el líquido peritoneal. El nivel de penetración en el líquido cefalorraquídeo es escaso, salvo

cuando las meninges están inflamadas (25-35% de la concentración plasmática de Ampicilina y 20% de la concentración plasmática de Sulbactam).

La Ampicilina y el Sulbactam atraviesan la barrera placentaria.

Tanto Ampicilina como Sulbactam no son metabolizados en el organismo. Su excreción se produce a nivel urinario, en su forma activa (85% de la dosis de Ampicilina y 75-85% de la dosis de Sulbactam). La vida media de eliminación de ambas sustancias puede incrementarse de 1 a 20 hs. 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.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se han desarrollado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico del producto en animales.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

La posología se deberá determinar según la indicación, la gravedad y el lugar de infección, la sensibilidad del microorganismo a Ampicilina-Sulbactam, la función renal del paciente y, en niños y adolescentes, considerando la edad y el peso corporal.

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de la evolución clínica y bacteriológica.

Adultos con función renal normal

Vía intramuscular (IM): 1 frasco-ampolla de **Trifacilina IBL** cada 12 hs.

Vía intravenosa (IV): 1 a 2 frasco-ampolla de **Trifacilina IBL**, 2 a 4 veces por día de acuerdo a la infección.

Infecciones severas por vía IV: la dosis máxima de Ampicilina puede incrementarse hasta 12 g/día y la dosis de Sulbactam no debe exceder los 4 g/día.

Profilaxis quirúrgica por vía IV: 1 a 2 frascos-ampolla de **Trifacilina IBL** previamente a la cirugía. La misma dosis puede ser repetida cada 6 u 8 horas durante las primeras 24 horas.

Adultos con función renal alterada

En pacientes con daño severo de la función renal las cinéticas de eliminación de Sulbactam y Ampicilina se afectan en forma similar y, en consecuencia, la relación plasmática entre uno y otro permanecerá constante. En tales pacientes, la dosis de Ampicilina Sódica + Sulbactam Sódico IM/IV debe ser administrada menos frecuentemente, de acuerdo a la práctica común con la Ampicilina.

Clearance de creatinina entre 30 y 60 ml/min: 3 a 6 g/día de Ampicilina-Sulbactam. Dosis máxima: 6 g/día de Ampicilina-Sulbactam repartida en 2 aplicaciones.

Clearance de creatinina entre 10 y 30 ml/min: dosis inicial de 1500 mg de Ampicilina-Sulbactam y subsiguientes de 750 mg de Ampicilina - Sulbactam cada 12 horas.

Clearance de creatinina inferior a 10 ml/min: dosis inicial de 1500 mg de Ampicilina-Sulbactam y subsiguientes de 250 mg de Ampicilina + 125 mg de Sulbactam cada 12 horas.

Uso pediátrico

Niños y lactantes mayores de 1 año: se recomienda solo para infecciones de la piel. Dosis vía IM: 50 mg/kg/día; vía IV: 100 mg a 300 mg/kg/día.

La dosis puede suministrarse por vía endovenosa lentamente, por inyección en bolo durante un mínimo de 3 minutos, o puede ser administrada en soluciones de mayor volumen entre 15 y 30 minutos por venoclisis. La administración intramuscular debe realizarse en forma lenta y profunda.

Reconstitución – estabilidad y compatibilidad

Para la administración IM, el frasco-ampolla debe ser reconstituido con agua estéril para inyectables. Un frasco-ampolla de Ampicilina-Sulbactam (1500 mg) debe diluirse con 3,2 ml de agua para inyectables alcanzando concentraciones finales en la solución de 250 mg/ml de Ampicilina y 125 mg/ml de Sulbactam. Si se presenta dolor en la administración IM puede utilizarse una solución estéril para inyección al 0,5 % de clorhidrato de lidocaína para reconstituir el polvo. La solución concentrada para administración intramuscular, debe usarse dentro de una hora de la reconstitución.

Trifacilina IBL es compatible con la mayoría de las soluciones intravenosas (*), pero la Ampicilina y por lo tanto **Trifacilina IBL** es menos estable en soluciones que contienen dextrosa y otros carbohidratos, y no debe mezclarse con productos sanguíneos o hidrolizados proteicos.

La Ampicilina, y por lo tanto **Trifacilina IBL**, es incompatible con los aminoglucósidos y no se deben mezclar físicamente en el mismo envase.

Los periodos para uso en diluyentes para la inyección intravenosa son los siguientes:

(*) Diluyente	Concentración máxima de Ampicilina-Sulbactam	Período para ser utilizado
Agua para inyección	Hasta 45 mg/ml	8 horas a 25°C
	Hasta 45 mg/ml	48 horas en heladera
Cloruro de sodio isotónico	Hasta 45 mg/ml	8 horas a 25°C
	Hasta 45 mg/ml	48 horas en heladera
Solución de Ringer lactato	Hasta 45 mg/ml	8 horas a 25°C
	Hasta 45 mg/ml	24 horas en heladera

Una vez que ha sido reconstituida, la solución para la administración intravenosa debe dejarse reposar para permitir que la espuma se disipe y se pueda inspeccionar visualmente para cerciorarse de la disolución completa. La dosis puede administrarse por inyección directa (en bolo) durante un mínimo de tres minutos, o pueden usarse diluciones mayores, para su administración directa o como infusión intravenosa administrada durante 15 a 30 minutos.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la Ampicilina, al Sulbactam o a alguno de los antibióticos de la familia de las penicilinas y de las cefalosporinas.
- Pacientes que cursen infecciones por virus del grupo Herpes.
- Mononucleosis infecciosa.
- Leucemias de estirpe linfoide.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se debe indicar a los pacientes que:

- Se deben utilizar antibióticos solamente con la prescripción de un médico u odontólogo.
- No se automediquen ni ofrezcan antibióticos a otras personas.
- Cumplan con el tratamiento según lo indicado, respetando la dosis, horarios de administración y tiempo de tratamiento.
- No debe prolongar ni interrumpir el tratamiento salvo que el profesional se lo indique.
- No utilice antibióticos que le hayan sobrado o que le hayan sobrado a otros.
- Debe lavarse frecuentemente las manos con agua y jabón.
- Debe mantener su calendario de vacunación al día.

Antes de empezar la terapia con Ampicilina-Sulbactam debe investigarse cuidadosamente todo antecedente de reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas u otras drogas. Han sido comunicadas reacciones graves y ocasionalmente fatales en caso 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. En caso de 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, medidas para mantener permeable la vía respiratoria, e inclusive contemplar la posibilidad de intubar la vía aérea en caso de necesidad.

Un alto grado de pacientes con mononucleosis infecciosa, que reciben penicilinas, desarrolla 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 y hongos patógenos. Si ocurriera la sobreinfección (que usualmente es por *Cándida* o *Pseudomonas*), se debe suspender el fármaco y/o instituir la terapia adecuada.

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

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

Interacciones medicamentosas

Probenecid: el probenecid reduce la secreción renal tubular de Ampicilina y Sulbactam cuando son usados concomitantemente, este efecto produce concentraciones séricas incrementadas y prolongadas, una vida media de eliminación prolongada e incremento en el riesgo de toxicidad.

Alopurinol: la administración simultánea de alopurinol y Ampicilina aumenta de forma sustancial la incidencia de erupciones en pacientes que reciben ambos medicamentos en comparación con pacientes que solo reciben Ampicilina.

Aminoglucósidos: la mezcla de Ampicilina con aminoglucósidos in vitro ha resultado en una importante inactivación mutua; en caso de que estos grupos de antibacterianos deban ser administrados concomitantemente, debe hacerse por lo menos con una diferencia de 1 hora (ver "Reconstitución – estabilidad y compatibilidad").

Vacuna BCG: la Ampicilina disminuye los efectos de la vacuna BCG por un antagonismo farmacodinámico. Es una interacción muy riesgosa y se contraindica su uso, a menos que los beneficios sean superiores a los riesgos y no haya otras alternativas. Nunca se debe utilizar en forma conjunta a la aplicación de la vacuna BCG. Se debe esperar hasta que la concentración del antibiótico desaparezca para administrar vacunas elaboradas a partir de bacterias vivas.

Vacuna antitifoidea: la Ampicilina disminuye los efectos de la vacuna antitifoidea por un antagonismo farmacodinámico. Es una interacción muy riesgosa y se contraindica su uso, a menos que los beneficios sean superiores a los riesgos y no haya otras alternativas. Nunca se debe utilizar en forma conjunta a la aplicación de la vacuna antitifoidea. Se debe esperar hasta que la concentración del antibiótico desaparezca para administrar vacunas elaboradas a partir de bacterias vivas.

Metotrexato: el tratamiento simultáneo con penicilinas ha dado como resultado una disminución en la depuración y un consecuente aumento de la toxicidad del metotrexato. Se

debe controlar de cerca a los pacientes. Puede ser necesario aumentar la dosis de leucovorina o administrarla durante periodos de tiempo más prolongados.

Drogas bacteriostáticas (cloranfenicol, eritromicina, ácido fusídico, sulfonamidas y tetraciclinas): las drogas bacteriostáticas pueden interferir con el efecto bactericida de las penicilinas; evitar la terapia concomitante.

Anticoagulantes: las penicilinas parenterales pueden producir alteraciones en la agregación plaquetaria y pruebas de coagulación. Estos efectos pueden ser aditivos con anticoagulantes.

Anticonceptivos que contienen estrógenos: ha habido reportes de casos de eficacia anticonceptiva oral reducida en mujeres que toman Ampicilina, dando como resultado un embarazo no planeado. A pesar de que la asociación es débil, los pacientes deben recibir la opción de usar un método alternativo o adicional de anticoncepción mientras se utiliza Ampicilina.

Interacciones con análisis de laboratorio

La administración de Ampicilina-Sulbactam provoca altos niveles urinarios de Ampicilina, lo que puede derivar en resultados falsamente positivos 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 en orina de estradiol conjugado, estradiol glucurónido, estrona conjugada y estradiol, debido a la interferencia de la Ampicilina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Dosis altas en animales no han revelado indicios de disminución de fertilidad.

Embarazo

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

No se conoce si Ampicilina-Sulbactam provoca efectos inmediatos o retardados sobre el feto, si provoca aumento en la duración del parto o si aumenta la probabilidad de la intervención obstétrica.

Lactancia

Por la 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 han sido demostradas en niños mayores de un año en infecciones de piel.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

No se ha demostrado que el uso de **Trifacilina IBL** pueda afectar la capacidad para conducir o manejar maquinaria, pero hay que tener en cuenta que ocasionalmente **Trifacilina IBL** puede producir mareos.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas locales

Dolor en el sitio de inyección IM (16%), dolor en el sitio de inyección IV (3%), tromboflebitis (3%).

Reacciones adversas sistémicas

Diarrea (3%), rash (menos del 2%).

En una frecuencia menor del 1% se ha descrito: prurito, náuseas, vómitos, 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 subesternal, epistaxis y sangrado de mucosas.

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

Los siguientes efectos fueron reportados en distintos ensayos clínicos (sin considerar la relación causal con el fármaco):

Hepáticos: aumento de TGO, TGP, fosfatasa alcalina y LDH.

Hematológicos: anemia, leucopenia, neutropenia, linfopenia, linfocitosis, monocitosis, basofilia, eosinofilia, trombocitopenia, 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.

A su vez, 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, agranulocitosis.

Pacientes pediátricos

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

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 molecular y las características farmacocinéticas de la molécula de Sulbactam, sugieren que esta sustancia podría ser eliminada también por hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1, 50 y 100 frascos-ampolla, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario exclusivo.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **TRIFACILINA IBL** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 44.421.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Elaborado en Parque Industrial La Rioja.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

IF-2021-77491388-APN-DERM#ANMAT