1. NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO MEDICINAL

UNASYN® 375 mg
UNASYN® 750 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

La sultamicilina es un éster doble en el cual la ampicilina y el inhibidor de la betalactamasa sulbactam se unen vía un grupo metileno. Químicamente, la sultamicilina es un éster oximetilpenicilinato sulfona de la ampicilina y tiene un peso molecular de 594,7.

Cada tableta de UNASYN® 375 mg contiene 520,80 mg de tosilato de sultamicilina (CAS 76497-13-7) equivalente a 375,00 mg de Sultamicilina.

Cada tableta de UNASYN® 750 mg contiene 1012,60 mg de Tosilato de Sultamicilina (CAS 76497-13-7) equivalente a 750,00 mg de Sultamicilina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

La sultamicilina está indicada en infecciones causadas por microorganismos sensibles. Entre las indicaciones típicas se encuentran las infecciones en el tracto respiratorio superior incluyendo sinusitis, otitis media y tonsilitis; infecciones en el tracto respiratorio inferior incluyendo neumonías bacterianas y bronquitis; infecciones del tracto urinario y pielonefritis; infecciones de la piel y tejidos blandos, e infecciones gonocócicas.

La sultamicilina puede también estar indicada en pacientes que requieran una terapia con sulbactam/ampicilina luego de un tratamiento inicial con sulbactam/ampicilina IM/IV.

4.2 Posología y Método de Administración

La dosis recomendada de sultamicilina en adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada) es de 375-750 mg por vía oral dos veces al día.

Tanto en adultos como en niños, el tratamiento usualmente se continúa hasta 48 horas después de que cedió la fiebre y otros signos y síntomas de la enfermedad. El tratamiento normalmente se suministra durante 5-14 días, pero puede extenderse, si se considera necesario.

En el tratamiento de gonorreas no complicadas, la sultamicilina puede suministrarse a manera de una dosis única de 2,25 g (seis tabletas de 375 mg). Deberá administrarse concomitantemente 1,0 g de probenecid con

el fin de prolongar las concentraciones plasmáticas de sulbactam y ampicilina.

En aquellos casos de gonorrea que exhiben lesiones sospechosas propias de la sífilis, se deberán efectuar exámenes de campo oscuro antes de administrar sultamicilina, y mensualmente pruebas serológicas durante un mínimo de cuatro meses.

Se recomienda que haya un tratamiento de por lo menos 10 días ante cualquier infección causada por estreptococos hemolíticos a fin de prevenir la ocurrencia de fiebre reumática aguda o glomerulonefritis.

Uso en Infantes y Niños

La dosis para la mayoría de las infecciones en niños con pesos menores a 30 kg oscila entre 25 - 50 mg/kg/día de sultamicilina por vía oral en dos dosis divididas, dependiendo de la severidad de la infección y del juicio del médico. En niños con pesos de 30 kg o más se deberá emplear la dosis de adultos.

Uso en Pacientes con Disfunción Renal

En pacientes con severo deterioro de la función renal (depuración de creatinina ≤ 30 mL/min), la cinética de la eliminación del sulbactam y de la ampicilina se ve similarmente afectada con lo cual la proporción entre estos dos medicamentos en el plasma permanecerá constante. La dosis de sultamicilina en estos pacientes deberá administrarse con una menor frecuencia siguiendo las prácticas usuales previstas para la ampicilina.

4.3 Contraindicaciones

El uso de sultamicilina está contraindicado en individuos con antecedente de reacción alérgica a cualquiera de las penicilinas.

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente fatales en pacientes bajo terapia con penicilinas, incluyendo la sultamicilina. Tales reacciones suelen ocurrir en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas y/o reacciones de hipersensibilidad a múltiples alérgenos. Existen reportes de individuos con antecedente de hipersensibilidad a la penicilina quienes han experimentado reacciones severas cuando se tratan con cefalosporinas. Antes de iniciar una terapia con una penicilina, deberá realizarse una cuidadosa indagación sobre episodios previos de reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas y a otros alérgenos. Si ocurre alguna reacción alérgica, deberá suspenderse el medicamento e instituirse el tratamiento apropiado.

La ocurrencia de reacciones anafilácticas graves exige el tratamiento inmediato de urgencia con adrenalina.

La aplicación de oxígeno, la administración de esteroides intravenosos y el manejo de las vías aéreas, incluyendo la intubación, se deben administrar según se indique.

Se han reportado reacciones severas en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), dermatitis exfoliativa, y eritema multiforme en pacientes en tratamiento con ampicilina/sulbactam. Si se produce una reacción severa de la piel, el uso del producto debe interrumpirse y el tratamiento adecuado debe iniciarse (ver Sección 4.8 - Efectos Indeseables).

Tal como sucede con otras preparaciones antibióticas, es esencial la observación constante en busca de signos de sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles al medicamento, incluyendo hongos. En caso de presentarse superinfecciones, deberá descontinuarse el medicamento y/o instituirse el tratamiento

apropiado.

La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD, por sus siglas en inglés) se ha reportado con el uso de casi todos los agentes antibacterianos incluyendo a sultamicilina, y puede ir en un rango de severidad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacteriales altera la flora normal del colon conduciendo al crecimiento de *C. difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B las cuales contribuyen al desarrollo de CDAD. Las hipertoxinas que producen colonias de *C. difficile* causan incremento en la morbilidad y mortalidad pues estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La CDAD debe ser considerada en todos los pacientes que presenten diarrea después de la administración de un antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica ya que se ha reportado que CDAD ocurre hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Ampicilina/sulbactam se encuentra dentro de los medicamentos asociados con alteración hepática inducida por medicamentos, tal como hepatitis colestásica e ictericia. Los pacientes deben ser advertidos de contactar a su médico en caso de desarrollarse signos y síntomas de enfermedad hepática (ver Sección 4.8 - Efectos Indeseables).

Debido a que la mononucleosis infecciosa tiene un origen viral, no deberá usarse ampicilina en su tratamiento. Un alto porcentaje de pacientes con mononucleosis desarrollan erupciones cutáneas cuando se tratan con ampicilina.

Es aconsejable valorar periódicamente si hay disfunción de órganos y sistemas durante el tratamiento prolongado; esto incluye sistemas hematopoyético y hepático y daño renal.

La ruta principal de excreción de la ampicilina y el sulbactam es por vía urinaria cuando se administra sultamicilina por vía oral. Debido a que la función renal en los neonatos no se encuentra completamente desarrollada, esto se debe considerar cuando se use sultamicilina en neonatos.

Tabletas: No deben tomar este medicamento los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Alopurinol: La administración concurrente de alopurinol y ampicilina incrementa de manera sustancial la incidencia de erupciones cutáneas en pacientes que reciben ambos medicamentos, en comparación con los pacientes que reciben la ampicilina sola.

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

Medicamentos bacteriostáticos (cloranfenicol, eritromicina, sulfonamidas y tetraciclinas): Los medicamentos bacteriostáticos pueden interferir con el efecto bactericida de las penicilinas; es mejor evitar un tratamiento concurrente con dichos bacteriostáticos.

Anticonceptivos orales que contienen estrógenos: Se han reportado casos de reducción de la eficacia de los anticonceptivos orales en mujeres que reciben ampicilina, dando lugar a embarazos no deseados. Si bien la asociación es débil, se les deberá ofrecer a las pacientes opciones respecto al uso de un método alterno o adicional de anticoncepción mientras siguen un tratamiento con ampicilina.

Metotrexato: El uso concurrente con penicilinas provoca una disminución en la depuración del metotrexato dando paso a un aumento correspondiente en la toxicidad del metotrexato. Los pacientes deberán

monitorearse estrechamente. Puede ser necesario aumentar las dosis de leucovorina y administrarlo por períodos más prolongados de tiempo.

Probenecid: El probenecid disminuye la excreción renal tubular de la ampicilina y del sulbactam cuando se usa concurrentemente; este efecto conduce a la obtención de concentraciones séricas más prolongadas y aumentadas, a una vida media de eliminación prolongada, y a un riesgo aumentado de toxicidad.

Interacciones con las Pruebas de Laboratorio: Pueden observarse falsos positivos de glicosuria en análisis de orina cuando se usa el reactivo de Benedict, el reactivo de Fehling, o el Clinitest™. Después de la administración de ampicilina a mujeres embarazadas, se ha observado una disminución temporal en las concentraciones plasmáticas totales de estriol conjugado, estriol-glucurónido, estrona conjugada y estradiol. Este efecto puede también ocurrir con sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV.

4.6 Fertilidad, Embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo

Los estudios de reproducción en animales no han reportado evidencias de alteraciones en la fertilidad o de daños al feto debido a la sultamicilina. El sulbactam y la ampicilina atraviesan la barrera placentaria. Sin embargo, no se ha establecido la seguridad para su uso en el embarazo humano. Por lo tanto, sultamicilina se debe utilizar durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales superan el riesgo potencial.

Uso durante la Lactancia

El uso de sultamicilina durante la lactancia no es recomendado. Concentraciones bajas de ampicilina y sulbactam son excretadas en la leche. Esto se debe considerar ya que el neonato puede estar expuesto, particularmente debido a que su función renal no está desarrollada totalmente.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

Ninguno conocido.

4.8 Efectos indeseables

La sultamicilina es generalmente bien tolerada. La mayoría de los efectos secundarios fueron de gravedad leve o moderada y normalmente tolerados con el tratamiento continuo.

Infecciones e infestaciones: Colitis pseudomembranosa, infección por cándida.

***Trastornos de la sangre y del sistema linfático*:** Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune: Choque anafiláctico, reacción anafiláctica, síndrome de Kounis, hipersensibilidad.

Trastornos del sistema nervioso: Mareos, somnolencia, sedación, cefalea.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea.

Trastornos gastrointestinales: Enterocolitis, melena, diarrea, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, náuseas, estomatitis, disgeusia, decoloración de la lengua.

Trastornos hepatobiliares: Ictericia, función hepática anormal (ver Sección 4.4 -Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos, eritema multiforme (ver Sección 4.4 - Advertencias y Precauciones Especiales para su uso), angioedema, urticaria, dermatitis, erupción, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia.

Trastornos generales y del sitio de administración: Fatiga, malestar general.

Investigaciones: Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa (ver Sección 4.4 - Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso)

Pueden observarse con la sultamicilina aquellos efectos indeseables asociados con el uso de la ampicilina sola y/o sulbactam/ampicilina IM/IV. Estos incluyen:

Trastornos del sistema linfático y sanguíneos: agranulocitosis, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica, leucopenia, neutropenia, eosinofilia, anemia.

Trastornos del sistema inmune: Choque anafilactoide, reacción anafilactoide.

Trastornos del sistema nervioso: Convulsiones.

Trastornos gastrointestinales: Glositis.

Trastornos hepatobiliares: Hepatitis colestásica, colestasis, hiperbilirrubinemia (ver Sección 4.4 - Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso)

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Dermatitis exfoliativa, pustulosis exantemática generalizada aguda (ver Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales para su uso), enfermedad lineal IgA.

Trastornos renales y urinarios: Nefritis tubulointersticial.

Investigaciones: Agregación plaquetaria anormal.

4.9 Sobredosificación

Se cuenta con limitada información acerca de la toxicidad aguda de la ampicilina sódica y del sulbactam sódico en humanos. Puede esperarse que la sobredosificación del medicamento produzca manifestaciones que corresponden fundamentalmente a extensiones de los efectos indeseables reportados con el medicamento. Debe considerarse la probabilidad de aparición de efectos neurológicos, incluyendo convulsiones, provocadas por las concentraciones de fluido cerebroespinal (CSF, por sus siglas en inglés) altas de antibióticos betalactámicos. Debido a que tanto la ampicilina como el sulbactam se remueven de la circulación por hemodiálisis, estos procedimientos pueden mejorar la eliminación del medicamento del cuerpo en caso de que se presente sobredosificación en pacientes con función renal deteriorada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico
J01CR04: Antibacterianos de uso sistémico.

Los estudios bioquímicos realizados en sistemas bacterianos libres de células han demostrado que el

sulbactam es un inhibidor irreversible de las betalactamasas más importantes presentes en los microorganismos resistentes a penicilinas. Mientras que la actividad antibacterial de sulbactam está principalmente limitada a *Neisseriaceae*, el potencial del sulbactam sódico para prevenir la destrucción de penicilinas y cefalosporinas por parte de microorganismos resistentes se confirmó en estudios llevados a cabo en microorganismos completos y usando cepas resistentes, estudios que además demostraron que el sulbactam exhibía efectos sinérgicos marcados en asociación con penicilinas y cefalosporinas. Debido a que el sulbactam puede ligarse también a algunas proteínas que se ligan a las penicilinas, algunas cepas sensibles se tornan más susceptibles a la combinación que al antibiótico betalactámico solo.

El componente bactericida de este producto es la ampicilina, la cual, al igual que la penicilina bencílica, actúa contra organismos sensibles durante la etapa de multiplicación activa por medio de la inhibición de la biosíntesis de los mucopéptidos de la pared celular.

La sultamicilina es eficaz contra una amplia gama de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas entre las que se incluyen: *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* (incluyendo cepas resistentes a penicilinas y algunas resistentes a meticilina); *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* y otras especies de *Streptococcus*; *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae* (tanto cepas positivas como negativas a betalactamasas); *Moraxella catarrhalis*; anaerobios, incluyendo *Bacteroides fragilis* y especies relacionadas; *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., (tanto positivas como negativas a indol), *Enterobacter* spp., *Morganelli morganii*, *Citrobacter* spp., *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae*.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Luego de la administración en humanos, la sultamicilina se hidroliza durante la absorción para proporcionar así el sulbactam y la ampicilina en una proporción molar de 1:1 en la circulación sistémica. La biodisponibilidad de una dosis oral es 80% de una dosis intravenosa igual de sulbactam y ampicilina. La administración después de los alimentos no afecta la biodisponibilidad sistémica de la sultamicilina. Las concentraciones séricas máximas de la ampicilina luego de la administración de sultamicilina son aproximadamente dos veces las logradas con una dosis igual de ampicilina oral. En voluntarios sanos, las vidas medias de eliminación son aproximadamente 0,75 y 1 hora para el sulbactam y la ampicilina, respectivamente, en donde el 50%-75% de cada uno de los agentes se excretan sin cambio alguno por la orina. Las vidas medias de eliminación se incrementan en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con disfunción renal. El probenecid disminuye la secreción tubular renal tanto de ampicilina como de sulbactam. El uso concurrente de probenecid con sultamicilina resulta en niveles sanguíneos aumentados y prolongados de ampicilina y sulbactam (ver Sección 4.5 – Interacciones con otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción).

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Aunque la glucogenosis reversible fue observada en animales de laboratorio, este fenómeno fue dependiente de la dosis y tiempo y no se espera que se desarrolle en las dosis terapéuticas y en sus correspondientes niveles plasmáticos alcanzados durante los períodos relativamente cortos de la terapia combinada de ampicilina/sulbactam en los seres humanos.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico. Los componentes individuales de sultamicilina (ampicilina/sulbactam) arrojaron resultados negativos para mutagenicidad.

Han sido realizados estudios de reproducción en ratones y ratas a dosis humanas en exceso, los cuales no han revelado evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto debido a sultamicilina.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa anhidra, almidón de maíz seco, estearato de magnesio, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol 6000, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio y talco.

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3 Vida útil

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Consérvese a una temperatura no mayor a 30 ºC.

"Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños"

"**Si tiene alguna duda, consulte a su médico**"

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Presentación comercial:

UNASYN® 375 mg Tabletas: Caja x 1 blíster x 2 tabletas + inserto
Caja x 1 blíster x 6 tabletas + inserto
Caja x 1 blíster x 10 tabletas + inserto
Caja x 2 blísteres x 6 tabletas c/u + inserto
Caja x 3 blísteres x 4 tabletas c/u + inserto
Caja x 5 blísteres x 2 tabletas c/u + inserto
Caja x 1 blíster x 4 tabletas + inserto (muestra médica)

UNASYN® 750 mg Tabletas: Caja x 1 blíster x 1 tableta + inserto
Caja x 1 blíster x 2 tabletas + inserto
Caja x 1 blíster x 3 tabletas + inserto
Caja x 2 blíster x 4 tabletas c/u + inserto
Caja x 2 blíster x 5 tabletas c/u + inserto
Caja x 5 blíster x 2 tabletas c/u + inserto

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otro manejo

Ninguna.

Fabricado por: Haupt Pharma Latina S.R.L. Latina - Italia.
Importado y distribuido por: Pfizer Cía., Ltda., Quito – Ecuador.

LLD_Ecu_CDSv10.0_02Apr2024_v1