1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

UNASYN® 1.5 g INYECTABLE

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de polvo para reconstituir solución inyectable contiene: Ampicilina Sódica equivalente a 1000 mg de Ampicilina y Sulbactam Sódico equivalente a 500 mg de Sulbactam

El sulbactam sódico es un derivado del núcleo de penicilina básico. Químicamente es una sulfona de penicilinato sódico y es un polvo cristalino blanquecino altamente soluble en agua. El peso molecular es de 255,22.

La ampicilina sódica es derivada del núcleo de penicilina, el ácido 6-aminopenicilánico. Químicamente es una sal sódica de D(-)-α-aminobenzil penicilina y posee un peso molecular de 371,39.

Sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV contiene sulbactam sódico y ampicilina sódica en una proporción 1:2.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para reconstituir.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV está indicado para las infecciones ocasionadas por microorganismos susceptibles.

Las indicaciones típicas son las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, incluyendo sinusitis, otitis media y epiglotitis; neumonías bacterianas; infecciones del tracto urinario y pielonefritis; infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis, colecistitis, endometritis y celulitis pélvica; septicemia bacteriana; infecciones de piel, tejidos blandos, hueso y articulaciones, e infecciones gonocócicas.

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV también puede ser administrado perioperatoriamente para reducir la incidencia de infecciones de heridas postoperatorias en pacientes sometidos a cirugía abdominal o pélvica, en la que la contaminación peritoneal puede estar presente. Al término del embarazo o la cesárea, sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV puede ser usado profilácticamente para reducir la sepsis postoperatoria.

4.2 Posología y Método de Administración

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV puede ser administrado ya sea por vía intravenosa o intramuscular. Puede utilizarse la siguiente dilución:

Dosis total (g)	Dosis equivalente de sulbactam-ampicilina (g)	Empaque	Volumen de diluente (mL)	Concentración final máxima (mg/mL)
1,5	0,5 – 1,0	Vial de 20 mL	3,2	125 – 250

Para la administración intravenosa, el sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV debe ser reconstituido con agua estéril para inyección o con cualquier solución compatible (ver Sección 6.6. - Instrucciones para el Uso/Manipulación). Para garantizar su completa disolución, deje que se disipe la espuma para poder inspeccionar visualmente. La dosis puede administrarse mediante inyección en bolo durante un mínimo de 3 minutos, o puede ser utilizada en mayores diluciones como una infusión intravenosa durante 15-30 minutos.

El sulbactam sódico/ampicilina sódica parenteral de Pfizer también puede ser administrado mediante inyección intramuscular profunda; si se experimenta dolor, puede utilizarse solución estéril para inyección al 0.5% de clorhidrato de lidocaína anhidro para la reconstitución del polvo.

Uso en adultos (Rango Posológico 4,5 a 8 g/día)
El rango usual de dosis del sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV es de 1,5 g a 12 g por día en dosis divididas cada 6 u 8 horas hasta una dosis diaria máxima de 4 g de sulbactam. Las infecciones menos graves pueden ser tratadas con un esquema de administración cada 12 horas.

GRAVEDAD DE LA INFECCIÓN	DOSIS DIARIA de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV (g)
Leve	1,5 – 3,0 (0,5 + 1 - 1 + 2)
Moderada	hasta 6 (2 + 4)
Grave	hasta 12 (4 + 8)

Una mayor o menor frecuencia en la dosificación puede resultar indicada dependiendo de la gravedad de la enfermedad y de la función renal del paciente. El tratamiento usualmente se continúa hasta 48 horas después de que se haya resuelto la pirexia y otros signos anormales. El tratamiento normalmente se suministra durante unos 5 - 14 días, pero puede extenderse el periodo de tratamiento, o puede administrarse ampicilina adicional en casos de enfermedad grave.

En pacientes tratados bajo dieta restringida de sodio, debe tenerse en cuenta que 1500 mg de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV contienen aprox. 115 mg (5 mmol) de sodio.

Para profilaxis de infecciones quirúrgicas, deberán administrarse 1,5 - 3 g de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV en el momento de la inducción de la anestesia, con lo cual se da un margen de tiempo suficiente para lograr las concentraciones séricas y tisulares eficaces durante el procedimiento. La dosis puede repetirse cada 6 - 8 horas, suspendiéndose su administración usualmente 24 horas después en la mayoría de los procedimientos quirúrgicos, a menos que el curso terapéutico de la combinación sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV sea el indicado.

En el tratamiento de gonorrea no complicada, la combinación sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV puede suministrarse como una dosis única de 1,5 g. Concomitantemente se deberá administrar 1,0 g de probenecid por vía oral con el fin de prolongar las concentraciones plasmáticas de sulbactam y ampicilina.

Uso en niños, lactantes y neonatos

La dosis de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV para la mayoría de las infecciones en niños, lactantes y neonatos es de 150 mg/kg/día (correspondientes a 50 mg/kg/día de sulbactam y 100 mg/kg/día de ampicilina).

En los niños, lactantes y neonatos, la dosificación se realiza usualmente cada 6 u 8 horas de acuerdo con la práctica usual para la ampicilina.

En los neonatos, durante la primera semana de vida (especialmente los neonatos prematuros), la dosis recomendada es de 75 mg/kg/día (correspondientes a 25 mg/kg/día de sulbactam y 50 mg/kg/día de ampicilina) en dosis divididas cada 12 horas.

Uso en pacientes con deterioro renal
En pacientes con deterioro grave de la función renal (depuración de creatinina ≤30 mL/min), la cinética de eliminación del sulbactam y de la ampicilina son afectadas similarmente y, en consecuencia, la proporción plasmática de uno con respecto al otro permanecerá constante. La dosis de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV en dichos pacientes debe ser administrada menos frecuentemente de acuerdo con la práctica usual para la ampicilina.

4.3 Contraindicaciones

El uso de esta combinación está contraindicado en individuos con historia de reacción alérgica a cualquiera de las penicilinas.

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso

Se han informado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente fatales en pacientes en terapia con penicilina, incluyendo el sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV. Es más probable que estas reacciones ocurran en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina y/o reacciones de hipersensibilidad a múltiples alérgenos. Ha habido reportes de individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina que han experimentado reacciones graves cuando son tratados con cefalosporinas. Antes de la terapia con una penicilina, debe realizarse una investigación cuidadosa concerniente a reacciones de hipersensibilidad previas a las penicilinas, cefalosporinas y otros alérgenos. Si ocurre una reacción alérgica, el medicamento debe ser descontinuado y debe instituirse la terapia apropiada.

Las reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento de emergencia con epinefrina. El oxígeno, los esteroides intravenosos y el manejo de la vía aérea, incluyendo la intubación, deben administrarse como se indique.

Se han informado reacciones graves 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, eritema multiforme y pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) en pacientes en tratamiento con ampicilina/sulbactam. Si se produce una reacción grave de la piel, la ampicilina/sulbactam debe interrumpirse y el tratamiento adecuado debe iniciarse (ver Sección 4.8 - **Efectos Indeseables**).

Al igual que con cualquier preparación antibiótica, es esencial la observación constante para detectar signos de sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si ocurriese sobreinfección, el medicamento debe descontinuarse y/o deberá instituirse la terapia apropiada.

Se ha informado diarrea asociada al *Clostridium difficile* (CDAD, por sus siglas en inglés) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo ampicilina sódica/sulbactam sódico y puede ir en un rango

de gravedad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon conduciendo a un sobrecrecimiento de *C. difficile.*

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

Se han asociado lesiones hepáticas inducidas por medicamentos tales como hepatitis colestásica e ictericia con el uso de ampicilina/sulbactam. Se debe informar a los pacientes que si desarrollan signos y síntomas de enfermedad hepática deben contactar a su médico (ver Sección 4.8 - **Efectos Indeseables**).

Al igual que con cualquier agente sistémico potente, es aconsejable verificar periódicamente la disfunción de órganos y sistemas durante la terapia extendida; esto incluye los sistemas renal, hepático y hematopoyético. Esto es particularmente importante en neonatos, especialmente cuando son prematuros y en otros lactantes.

Puesto que la mononucleosis infecciosa es de origen viral, el sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV no debe ser utilizado para su tratamiento. Un elevado porcentaje de pacientes con mononucleosis que recibieron ampicilina desarrollaron una erupción cutánea.

4.5 Interacción con Otros Productos Médicos y Otras Formas de Interacción

Alopurinol: La administración concurrente de alopurinol y ampicilina aumenta sustancialmente la incidencia de erupciones en pacientes que reciben ambos medicamentos en comparación con los pacientes que reciben ampicilina sola.

Aminoglucósidos: La mezcla de ampicilina con aminoglucósidos *in vitro* ha resultado en una inactivación mutua sustancial; si estos grupos de antibacterianos tienen que ser administrados concurrentemente, deben ser administrados en sitios separados con al menos 1 hora de espera entre uno y el otro (ver Sección 6.2 - Incompatibilidades).

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

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

Anticonceptivos orales que contienen estrógeno: Ha habido reportes de casos de efectividad reducida de los anticonceptivos orales en mujeres que toman ampicilina, que resulta en embarazos no planificados. Aunque la asociación es débil, a los pacientes debe dárseles la opción de utilizar un método de anticoncepción alternativo o adicional mientras toman ampicilina.

Metotrexato: El uso concurrente con penicilinas ha resultado en la depuración disminuida del metotrexato y un aumento correspondiente en toxicidad del mismo. Los pacientes deben ser vigilados estrechamente. Las dosis de leucovorina pueden necesitar un aumento y la administración por periodos de tiempo más prolongados.

Probenecid: El probenecid disminuye la secreción tubular renal de ampicilina y sulbactam cuando se usan concurrentemente; este efecto produce aumento y prolongación de las concentraciones séricas, prolonga la vida media de eliminación y aumenta el riesgo de toxicidad.

Interacciones con pruebas de laboratorio: Pueden observarse falsos positivos para la glucosuria en el análisis de orina realizado utilizando el reactivo de Benedict, el reactivo Fehling y el Clinitest™. Luego de la administración de ampicilina a mujeres embarazadas, se ha notado una disminución transitoria en la concentración plasmática de estriol conjugado total, estriol-glucurónido, estrona y estradiol conjugados. Este efecto también puede ocurrir con el sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Fertilidad

Los estudios de reproducción en animales no han revelado evidencia de deterioro en la fertilidad o de daño al feto debido al sulbactam y la ampicilina.

Uso durante el Embarazo

El sulbactam y la ampicilina cruzan la barrera placentaria. No se ha establecido la seguridad de su uso durante el embarazo. Por lo tanto, sulbactam sódico/ampicilina sódica debe usarse durante el embarazo solo si los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales.

Uso durante la Lactancia

Bajas concentraciones de sulbactam (~ 0.13 hasta 2,8 mg/L) y ampicilina (~ 0,11 hasta 3 mg/L) se excretan en la leche materna. El uso de sulbactam sódico/ampicilina sódica por una madre en periodo de lactancia puede provocar efectos adversos, como diarrea en el niño. Sulbactam sódico/ampicilina sódica se puede usar durante la lactancia si los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales.

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Usar Máquinas

Ninguno conocido.

4.8 Efectos Indeseables

Las reacciones adversas asociadas con el uso de ampicilina sola pueden observarse con el uso de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV.

Todas las reacciones adversas al medicamento listadas en la información para prescribir se presentan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de seriedad. La seriedad de las reacciones adversas se determinó según la importancia clínica.

Tabla de reacciones adversas				
Clasificación por órganos y sistemas	**Común ≥1/100 a <1/10**	**Poco común ≥1/1000 a <1/100**	**Raro ≥1/10000 a <1/1000**	**Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
Trastorno de la sangre y del sistema linfático	Anemia Trombocitopenia Eosinofilia	Neutropenia Leucopenia		Agranulocitosis Anemia hemolítica Púrpura trombocitopénica

Tabla de reacciones adversas				
Clasificación por órganos y sistemas	**Común ≥1/100 a <1/10**	**Poco común ≥1/1000 a <1/100**	**Raro ≥1/10000 a <1/1000**	**Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
Trastornos del sistema inmunológico				Choque anafiláctico Reacción anafiláctica Choque anafilactoide Reacciones anafilactoides Síndrome de Kounis Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea		Convulsión Mareos Somnolencia Sedación
Trastornos vasculares	Flebitis			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Disnea
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Vómito	Dolor abdominal Náuseas Glositis	Colitis pseudomembranosa Enterocolitis Melena Dispepsia Estomatitis Decoloración de la lengua
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia			Hepatitis colestásica Colestasis Ictericia Función hepática anormal
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Erupción Prurito		Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos Dermatitis exfoliativa Eritema multiforme Pustulosis exantemática aguda generalizada Enfermedad lineal IgA Angioedema Urticaria Dermatitis
Trastornos renales y urinarios				Nefritis tubulointersticial
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Dolor en el sitio de la inyección	Fatiga Malestar general		Reacción en el sitio de la inyección
Investigaciones	Aumento en la alanina aminotransferasa Aumento en la aspartato			

Tabla de reacciones adversas				
Clasificación por órganos y sistemas	**Común ≥1/100 a <1/10**	**Poco común ≥1/1000 a <1/100**	**Raro ≥1/10000 a <1/1000**	**Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
	aminotransferasa			

4.9 Sobredosificación

Se dispone de información limitada acerca de la toxicidad aguda de la ampicilina sódica y el sulbactam sódico en humanos. Puede esperarse que la sobredosis del medicamento produzca manifestaciones que son principalmente extensiones de las reacciones adversas reportadas con el medicamento. Debe ser tomado en consideración el hecho que las concentraciones elevadas de antibióticos β-lactámicos en LCR puedan ocasionar efectos neurológicos, incluyendo convulsiones. Debido a que tanto la ampicilina como el sulbactam son removidos de la circulación mediante hemodiálisis, estos procedimientos pueden mejorar la eliminación del medicamento del cuerpo si ocurre una sobredosis en pacientes con función renal deteriorada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Estudios bioquímicos con sistemas libres de células bacterianas han mostrado que el sulbactam es un inhibidor irreversible de las betalactamasas más importantes que se presentan en organismos resistentes a la penicilina. Mientras que la actividad antibacteriana de sulbactam está principalmente limitada a *Neisseriaceae*, el potencial del sulbactam sódico para prevenir la destrucción de las penicilinas y cefalosporinas por organismos resistentes fue confirmado en estudios de organismos completos utilizando cepas resistentes, en las que el sulbactam sódico exhibió marcados efectos sinérgicos con las penicilinas y cefalosporinas. Debido a que el sulbactam también se une a algunas proteínas fijadoras de penicilina, algunas cepas sensibles son convertidas en cepas más susceptibles a la combinación que al antibiótico betalactámico solo.

El componente bactericida de la combinación es la ampicilina, la cual, al igual que la bencilpenicilina, actúa contra los organismos sensibles durante la etapa de multiplicación activa mediante la inhibición de la biosíntesis del mucopéptido de la pared celular.

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV es efectivo contra un amplio rango de bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo: *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* (incluyendo cepas resistentes a penicilina y algunas cepas resistentes a meticilina); *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus faecalis* y otras especies de *Streptococcus*; *Haemophilus influenzae* y *parainfluenzae* (tanto cepas positivas como negativas a betalactamasa); *Branhamella catarrhalis*; anaerobios, incluyendo *Bacteroides fragilis* y especies relacionadas; *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, especies de *Proteus* (tanto indol-positivas como indol-negativas), *Morganella morganii*, especies de *Citrobacter*, especies de *Enterobacter*, *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae*.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV difunde fácilmente en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales en el humano. La penetración en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo es baja, excepto cuando las meninges están inflamadas. Se logran concentraciones elevadas de sulbactam y ampicilina en la sangre

luego de la administración intravenosa o intramuscular y ambos componentes tienen una vida media de aproximadamente una hora. La mayoría del sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV es excretado en forma inalterada en la orina.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Aunque se observó glucogenosis reversible en los animales de laboratorio, este fenómeno fue dependiente del tiempo y de la dosis y no se espera que se desarrolle con las dosis terapéuticas ni los niveles plasmáticos correspondientes alcanzados durante los períodos relativamente cortos de tratamiento combinado de ampicilina/sulbactam en seres humanos.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico. Los componentes individuales, ampicilina y sulbactam, dieron resultados negativos para mutagenicidad.

Se han realizado estudios de reproducción en ratones y ratas con sultamicilina, un profármaco de administración oral que se hidroliza *in vivo* para liberar ampicilina y sulbactam, en dosis superiores a la dosis humana, y no mostraron evidencia de deterioro de la fertilidad ni de daño al feto.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ninguno.

6.2 Incompatibilidades

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV y los aminoglucósidos deben ser reconstituidos y administrados separadamente, debido a la inactivación *in vitro* de los aminoglucósidos por cualquiera de las aminopenicilinas.

6.3 Periodo de validez

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

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar a una temperatura no mayor a 30 °C.

“Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.”

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Presentación comercial:
Caja con 1 vial con polvo para solución inyectable + inserto.

6.6 Instrucciones para el Uso/Manipulación

El sulbactam sódico es compatible con la mayoría de soluciones intravenosas, pero la ampicilina sódica y en consecuencia, el sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV, es menos estable en soluciones que contienen dextrosa u otros carbohidratos y no deben ser mezclados con productos sanguíneos o hidrolizados de proteínas. La ampicilina y, por lo tanto, el sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV, es incompatible con los aminoglucósidos y no deben ser mezclados físicamente en el mismo envase (ver

Sección 4.2. - **Posología y Método de Administración**). La solución concentrada para administración intramuscular debe ser administrada durante la hora siguiente a su reconstitución. Los periodos de tiempo para el uso con diferentes diluentes para infusión intravenosa son los siguientes:

Diluente	**Concentración Sulbactam + Ampicilina**	**Periodo de uso (en horas)**	
		25°C	**4°C**
Agua estéril para inyección	Hasta 45 mg/mL	8	
	45 mg/mL		48
	Hasta 30 mg/mL		72
Solución isotónica de cloruro de sodio	Hasta 45 mg/mL	8	
	45 mg/mL		48
	Hasta 30 mg/mL		72
Solución de lactato de sodio M/6	Hasta 45 mg/mL	8	
	Hasta 45 mg/mL		8
Dextrosa al 5% en agua	15 a 30 mg/mL	2	
	Hasta 3 mg/mL	4	
	Hasta 30 mg/mL		4
Dextrosa al 5% en NaCl al 0,45%	Hasta 3 mg/mL	4	
	Hasta 15 mg/mL		4
Azúcar invertida al 10% en agua	Hasta 3 mg/mL	4	
	Hasta 30 mg/mL		3
Solución de Ringer lactato	Hasta 45 mg/mL	8	
	Hasta 45 mg/mL		24

La solución reconstituida de Unasyn es una solución traslucida libre de material extraño o sólidos no disueltos.

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

LLD_Ecu_CDSv11.0_02Abr2024_v2