



UNASYN 250 mg/5 mL
(Sultamicilina)
Polvo para Suspensión Oral

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

UNASYN 250 mg/5mL Polvo para Suspensión Oral.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

UNASYN 250 mg/5 mL Polvo para Suspensión Oral

Una vez reconstituido el producto, cada 5 mL contiene: Sultamicilina 250 mg.

Excipientes con efecto conocido: 5 mL de suspensión preparada contienen 3,39 g de sacarosa y 1,139 mmol (26,212 mg) de sodio.

Excipiente(s)

Para obtener la lista completa de excipientes, ver sección 7.1.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral.

4. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para Suspensión Oral.

5. DATOS CLÍNICOS

5.1 Indicaciones Terapéuticas

UNASYN está indicado para el tratamiento de infecciones que son causadas por microorganismos susceptibles a la sultamicilina y que pueden tratarse con una terapia de penicilina oral (ver sección 6.1), por ejemplo:

- Sinusitis bacteriana aguda
- Otitis media bacteriana aguda
- Amigdalitis
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica
- Infecciones renales e infecciones del tracto urinario eferente
- Infecciones de piel y tejidos blandos

Además, UNASYN está indicado para el tratamiento de la gonorrea no complicada. La sultamicilina también puede estar indicada en pacientes que requieren terapia de sultamicilina después del tratamiento inicial con ampicilina/sulbactam IM/IV.

Cuando se administra UNASYN, se deben tener en cuenta las directrices oficiales para la administración apropiada de principios activos antibacterianos.

5.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosificación recomendada para adultos y niños con un peso corporal mayor de 30 kg es 375 a 750 mg de sultamicilina (7,5 a 15 mL de la suspensión preparada) 2 veces al día.

Los bebés y niños que pesen hasta 30 kg por lo general reciben una dosis de sultamicilina de 50 mg/kg de peso por día divididos en 2 dosis individuales. Para este propósito, el uso de UNASYN Polvo para suspensión oral (para la preparación de la suspensión) es preferiblemente recomendado.

Ejemplos de dosificación para la Población Pediátrica

Edad (peso)	Dosis diaria de Sultamicilina equivalente a 50 mg/kg de peso corporal
1 a 3 años (aprox. 10-15 kg)	Dos veces 5,0 a 7,5 mL
3 a 5 años (aprox. 15-20 kg)	Dos veces 7,5 a 10,0 mL
5 a 7 años (aprox. 20-25 kg)	Dos veces 10,0 a 12,5 mL
7 a 9 años (aprox. 25-30 kg)	Dos veces 12,5 a 15,0 mL

La cuchara medidora multidosis de doble lado permite las siguientes mediciones:

- 2,5 mL: 1 cuchara medidora pequeña llena hasta el borde.
- 5,0 mL: 1 cuchara medidora grande llena hasta la marca en relieve.
- 10,0 mL: 1 cuchara medidora grande llena hasta el borde.

2,5 mL (correspondiente a 125 mg de sultamicilina)	1 cuchara medidora pequeña llena hasta el borde.
5,0 mL (correspondiente a 250 mg de sultamicilina)	1 cuchara medidora grande llena hasta la marca en relieve.
7,5 mL (correspondiente a 375 mg de sultamicilina)	1 cuchara medidora grande llena hasta la marca en relieve más 1 cuchara medidora pequeña llena hasta el borde.
10,0 mL (correspondiente a 500 mg de sultamicilina)	1 cuchara medidora grande llena hasta el borde.
12,5 mL (correspondiente a 625 mg de sultamicilina)	1 cuchara medidora grande llena hasta el borde más 1 cuchara medidora pequeña llena hasta el borde.
15,0 mL (correspondiente a 725 mg de sultamicilina)	1 cuchara medidora grande llena hasta el borde más 1 cuchara medidora grande llena hasta la marca en relieve.

La principal vía de excreción de ampicilina y sulbactam tras la administración oral de sultamicilina es a través de los riñones. Dado que la función renal no está completamente desarrollada en los neonatos, esto debe ser considerado cuando se utiliza sultamicilina en neonatos.

Para el tratamiento de gonorrea no complicada, puede administrarse UNASYN como dosis única oral de 2,25 g. Además, debe incluirse 1 g de probenecid, para alcanzar un nivel sérico sostenido de las sustancias activas.

En el caso de pacientes con función renal severamente disminuida (TFGe (tasa de filtración glomerular estimada) ≤ 30 mL/min/1,73 m²), la cinética de eliminación de ampicilina y sulbactam se ve afectada de manera similar y por lo tanto, la proporción plasmática de uno a otro permanecerá constante. Los intervalos de dosis de UNASYN en estos pacientes deben aumentarse de acuerdo con la práctica habitual para la ampicilina y de acuerdo con las siguientes recomendaciones:

Recomendación de dosis para pacientes con función renal disminuida:

TFGe* (mL/min/1,73 m²)	Dosis Recomendada
15–29	375-750 mg cada 12 horas
< 15	375-750 mg cada 24 horas
< 15 con hemodiálisis intermitente	375-750 mg cada 24 horas (administrar después de la hemodiálisis en los días de diálisis)

*TFGe: Tasa de filtración glomerular estimada.

Forma de administración

UNASYN puede tomarse junto con las comidas o entre comidas.

La duración del tratamiento depende del curso de la enfermedad. Según la gravedad de la infección, la duración del tratamiento en general es de 5 a 14 días. En casos graves, se puede prolongar el tratamiento por más tiempo. El tratamiento debe continuarse hasta 48 horas después de la desaparición de la fiebre y otros síntomas.

En el caso de infecciones causadas por estreptococo β - hemolítico, se recomienda una ampliación de la terapia de por lo menos 10 días para evitar complicaciones ulteriores (fiebre reumática, nefritis glomerular).

Para instrucciones sobre la reconstitución del producto farmacéutico antes de su administración vea sección 7.6.

¡Agite bien antes de cada uso!

La presentación de UNASYN Polvo para suspensión oral contiene una cuchara medidora multidosis de doble lado. Por un lado, hay una cuchara medidora pequeña para administrar 2.5 mL (correspondiente a 1 cuchara medidora pequeña llena hasta el borde). Por otro lado, hay una cuchara medidora grande para administrar 5 mL (correspondiente a 1 cuchara medidora grande llena hasta la marca en relieve) o 10 mL (correspondiente a 1 cuchara medidora grande llena hasta el borde).

5.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 7.1.

Debido al peligro de un choque anafiláctico, UNASYN está contraindicado en pacientes con historia de reacción alérgica a cualquiera de las penicilinas. Antes del inicio de un tratamiento con UNASYN, hay que averiguar con cuidado sobre reacciones de hipersensibilidad previas a cefalosporinas y otros alérgenos, ya que estas reacciones son más propensas a ocurrir en estos pacientes que reciben terapia con UNASYN. Si se produce una reacción alérgica, el medicamento debe interrumpirse y debe instaurarse un tratamiento adecuado.

Los pacientes con mononucleosis o leucemia linfática no deben recibir tratamiento con UNASYN para infecciones bacterianas concomitantes, ya que estos pacientes con más frecuencia tienden a presentar reacciones dermatológicas morbiliformes.

En casos de alteraciones gastrointestinales severas acompañadas de vómitos y diarrea, no está indicado el uso de UNASYN ya que no se garantiza una absorción suficiente.

En infantes con diarreas recurrentes, no debe usarse UNASYN, con la excepción de una continuación corta de tratamiento parenteral con UNASYN.

5.4 Advertencias Especiales y Precauciones para el Uso

Se han informado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente fatales en pacientes que reciben terapia con penicilina, incluida la sultamicilina. Estas reacciones son más propensas a ocurrir en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina o a cefalosporinas y/o reacciones de hipersensibilidad a múltiples alérgenos. Las reacciones graves de hipersensibilidad aguda pueden manifestarse como: angioedema, hinchazón de la lengua, hinchazón interna de la laringe con constricción de las vías respiratorias, reacciones cutáneas severas, palpitaciones, disnea, fiebre por el medicamento, enfermedad del suero y nefritis, caída de la presión arterial, reacción anafilactoide, choque anafiláctico.

Si se producen reacciones alérgicas, se debe suspender el medicamento e iniciar una terapia adecuada.

Las reacciones anafilácticas graves requieren un tratamiento de emergencia inmediato con epinefrina. El oxígeno y/o los esteroides intravenosos, y el manejo de las vías respiratorias, incluida la intubación, deben ser administrados según lo indicado.

Se han notificado reacciones cutáneas graves, como necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatitis exfoliativa y eritema multiforme en pacientes que recibieron la administración oral de UNASYN. Si los pacientes desarrollan una reacción cutánea grave, se debe interrumpir el tratamiento oral con UNASYN y se deben iniciar las medidas terapéuticas apropiadas (ver sección 5.8 Reacciones adversas).

Una reacción inmediata de la piel en forma de exantema urticarial sugiere en la mayoría de los casos una verdadera alergia a la penicilina y requiere que la terapia sea interrumpida.

Puede existir una similitud antigénica entre los hongos de la piel y la penicilina, de modo que, en personas que padecen o hayan padecido una infección por hongos en la piel, no se pueden excluir las reacciones de hipersensibilidad similares a las que ocurren después del segundo contacto, incluso después de la primera administración de penicilina.

Por razones de seguridad, en una terapia que dure más de una semana, deben monitorizarse los valores de enzimas hepáticas y el metabolismo de carbohidratos, aunque el uso de UNASYN en diabéticos no tenga un efecto clínico relevante sobre la disponibilidad de la glucosa.

En el caso de terapias prolongadas (más de 14 días), debe realizarse controles periódicos del recuento sanguíneo, así como de la función renal y hepática.

El tratamiento con UNASYN puede influir en los exámenes de laboratorio que se mencionan a continuación: métodos no enzimáticos para la determinación de azúcar en orina pueden arrojar un resultado positivo. La prueba de urobilinógeno puede estar alterada.

Después de la administración de ampicilina a mujeres embarazadas, pudo observarse una disminución transitoria de la concentración plasmática de diferentes estrógenos. Este efecto también podría aparecer con el tratamiento con UNASYN.

Al igual que con cualquier terapia con antibióticos, es esencial la observación constante de signos de sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, incluidos los hongos. Si se produce una sobreinfección, se debe suspender el medicamento y/o iniciar la terapia adecuada.

Con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluido UNASYN, se informó de diarreas asociadas a *Clostridium difficile* (DACD) y cuya severidad puede variar desde una diarrea leve hasta diarrea severa y persistente. En estos casos, debe considerarse la colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos, que rara vez puede ocurrir y puede ser potencialmente mortal o fatal. El tratamiento con antibióticos altera la flora normal del colon, lo que puede conllevar a un crecimiento excesivo de *C. difficile*. Por lo tanto, UNASYN debe suspenderse inmediatamente en estos casos y debe iniciarse una terapia apropiada (por ejemplo, vancomicina oral, 250 mg 4 veces al día). Los medicamentos hipoperistálticos están contraindicados.

C. difficile produce las toxinas A y B que contribuyen con el desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxinas están asociadas a una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser resistentes al tratamiento antibiótico y podría requerir colectomía. Debe considerarse DACD en todos los pacientes en los que aparece una diarrea después del uso de antibióticos. Una anamnesis medicamentosa meticulosa es necesaria puesto que puede aparecer DACD incluso dos meses después de la administración de una terapia con antibióticos.

El daño hepático inducido por medicamentos, incluyendo la hepatitis colestática con ictericia, ha sido asociado con el uso de UNASYN. Se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si experimentan signos y síntomas de enfermedad hepática emergente (ver sección 5.8 Reacciones adversas).

Pueden ocurrir convulsiones, como con todas las penicilinas, causadas por niveles séricos muy altos del medicamento. Por lo tanto, la dosificación debe realizarse con precaución, en particular en pacientes con insuficiencia renal.

Los casos típicos de exantema morbiliforme por ampicilina, la cual ocurre entre los 5 a 11 días después de comenzar el tratamiento, permiten un tratamiento adicional con derivados de penicilina.

UNASYN Polvo para Suspensión Oral contiene sacarosa y sodio

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o el déficit de sacarasa-isomaltasa no deben tomar UNASYN polvo para suspensión oral.

5 mL de suspensión preparada contienen 3.39 g de sacarosa (azúcar). Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus.

5 mL de suspensión preparada contienen 1.139 mmol (26.212 mg) de sodio, equivalente al 1,32% de la ingesta diaria máxima de sodio para un adulto recomendada por la OMS.

Para obtener más información sobre las mediciones con la cuchara medidora multidosis de doble lado incluida, ver la sección 5.2.

5.5 Interacciones con otros fármacos y otras formas de interacciones

Las interacciones que se mencionan a continuación entre este medicamento y otros fármacos son importantes:

Otros antibióticos o agentes quimioterapéuticos

UNASYN no debe combinarse con otros agentes bacteriostáticos quimioterapéuticos ni antibióticos como por ejemplo tetraciclina, eritromicina, sulfonamidas o cloranfenicol, ya que es posible una reducción de la eficacia.

Alopurinol

En pacientes con gota que reciben tratamiento con alopurinol, cuando reciban tratamiento concomitante con UNASYN, se incrementa el riesgo de reacciones dermatológicas.

Anticoagulantes

La penicilina puede producir una alteración en la agregación plaquetaria y el tiempo de protrombina. Estos efectos se pueden incrementar con la administración de anticoagulantes.

Metotrexato

La administración concomitante de metotrexato y penicilina conlleva a un aclaramiento disminuido de metotrexato y por ende a toxicidad incrementada por metotrexato. Los pacientes deben ser estrechamente supervisados. Puede ser necesario incrementar la dosis de leucovorina y administrarla por periodos más largos de tiempo.

Probenecid

Como consecuencia de una inhibición de la excreción renal (secreción tubular), la administración concomitante de probenecid conlleva a niveles de ampicilina y sulbactam en suero y concentraciones de ampicilina en la bilis más altos y prolongados, vida media de eliminación prolongada y un mayor riesgo de reacciones adversas.

Antiinflamatorios no esteroideos

El ácido acetilsalicílico, la indometacina y la fenilbutazona pueden prolongar la eliminación de las penicilinas.

5.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Usos durante el embarazo

La ampicilina y el sulbactam atraviesan la barrera placentaria. La hasta ahora insuficiente experiencia con el uso de ampicilina/sulbactam en mujeres embarazadas no ha revelado evidencia suficiente de daño al feto. Sin embargo, no hay experiencia con el uso de ampicilina/sulbactam durante el primer trimestre del embarazo. Los estudios en animales con ampicilina y sulbactam no han revelado ningún efecto con respecto a la toxicidad para la reproducción.

Como medida de precaución, este medicamento únicamente debe ser usado durante la gestación si, a juicio del médico, los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales.

Usos durante la lactancia

La ampicilina y el sulbactam pasan a la leche materna. Puede producirse diarrea y colonización de levaduras en las mucosas del lactante. Debe considerarse una posible sensibilización. Si el tratamiento de la madre con UNASYN es considerado absolutamente necesario, la paciente debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento como medida de precaución.

5.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y para manejar maquinaria

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y para manejar maquinarias. Se debe tener en cuenta que ocasionalmente puede aparecer mareo.

5.8 Reacciones adversas

Los efectos secundarios más comunes de UNASYN afectan el sistema gastrointestinal y generalmente son leves a moderados. La interrupción de la terapia debido a los efectos secundarios rara vez es necesario.

El tratamiento con UNASYN oral debe interrumpirse si se producen reacciones de hipersensibilidad severas (angioedema,

hinchazón de la lengua, hinchazón interna de la laringe con constricción de las vías respiratorias, palpitaciones, disnea, fiebre por el medicamento [generalmente ocurre entre los 7 y 10 días después del inicio de la terapia], enfermedad del suero [los síntomas ocurren dentro de los 14 días], nefritis, disminución de la presión arterial, síndrome de Kounis, reacción anafilactoide al shock anafiláctico), reacción cutánea grave, diarrea severa y persistente y colitis pseudomembranosa relacionada con antibióticos, que ocurre rara vez y es potencialmente mortal. Se debe iniciar el tratamiento adecuado (ver sección 5.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Ocasional (≥ 1/1,000 a < 1/100)	Rara vez (≥ 1/10,000 a < 1/1,000)	Muy rara vez (< 1/10,000)	Se desconoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Infección por <i>Cándida</i>				Patógenos resistentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia		Falla de la médula ósea	<i>Agranulocitosis*</i> , <i>Anemia hemolítica*</i> , <i>Púrpura trombocitopénica*</i> , Pancitopenia, Leucopenia, <i>Neutropenia*</i> , <i>Eosinofilia*</i> , <i>Anemia*</i> , Tiempo de sangrado prolongado°, Tiempo de protombina prolongado°
Trastornos del sistema inmunológico						Choque anafiláctico, <i>Shock anafilactoide*</i> , Reacción anafilactoide, Hipersensibilidad, Edema laríngeo, Angioedema, Hinchazón de la lengua, Fiebre por el medicamento, Enfermedad del suero.
Trastornos del metabolismo y la nutrición						Anorexia
Trastornos en el sistema nervioso		Dolor de cabeza	Mareo	<i>Convulsiones*</i>		Neurotoxicidad
Trastornos cardíacos						Síndrome de Kounis Palpitaciones
Trastornos vasculares						Vasculitis alérgica
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino						Disnea
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Deposiciones sueltas	Vómito, Dolor abdominal, Náusea	Melena, <i>Glositis*</i>	Enterocolitis, Colitis pseudomembranosa		Enterocolitis hemorrágica, Dolor abdominal superior, Lengua negra vellosa (decoloración de la lengua),

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Ocasional (≥ 1/1,000 a < 1/100)	Rara vez (≥ 1/10,000 a < 1/1,000)	Muy rara vez (< 1/10,000)	Se desconoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
						Flatulencia, Disgeusia, Estomatitis*, Sequedad de la boca
Trastornos hepatobiliares			<i>Hiperbilirrubinemia*</i>			<i>Hepatitis colestática*, Colestasis*, Colestasis hepática*, Función hepática anormal, Ictericia, Aumento del aspartato aminotransferasa, Aumento de alanina aminotransferasa (ver sección 5.4)</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción (exantema), Prurito	Dermatitis, Urticaria, Reacción cutánea	Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica, Eritema multiforme, <i>Dermatitis exfoliativa*</i>		<i>Pustulosis exantematosa aguda generalizada (AGEP)*, Exantema urticarial, Exantema maculopapular, Exantema morbiliforme (ver sección 5.4)</i>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			Artralgia			
Trastornos renales y urinarios				<i>Nefritis tubulointersticial*</i>		Nefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Fatiga, Somnolencia, Malestar			Inflamación de la mucosa
Investigaciones						<i>Agregación plaquetaria anormal*, Caída de la presión arterial</i>

* Las reacciones adversas en *cursiva* fueron observadas con el uso de ampicilina y/o ampicilina/sulbactam a través de la vía IM/IV.

° Estos signos son reversibles

Es de esperarse que las reacciones adversas que se observaron con un tratamiento con ampicilina también puedan ocurrir durante el tratamiento con UNASYN.

Notificación de reacciones adversas sospechadas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización para la comercialización del medicamento. Esto permite realizar un monitoreo constante del equilibrio riesgo/beneficio del medicamento. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de farmacovigilancia. Puede informar al correo PER.AEReporting@pfizer.com, llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117 y/o escribir a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas al correo electrónico farmacovigilancia@minsa.gob.pe.

5.9 Sobredosis

Hay disponible información limitada en humanos sobre la toxicidad aguda de ampicilina/sulbactam. En caso de sobredosis, pueden presentarse síntomas correspondientes al perfil de efectos secundarios de UNASYN (ver sección 5.8). En caso de sobredosis, estos efectos secundarios descritos pueden observarse con más frecuencia y en una medida más severa. Dosis muy altas de antibióticos betalactámicos pueden conllevar a convulsiones (epilépticas) cerebrales. Ya que la ampicilina y el sulbactam son eliminados de la circulación con hemodiálisis, en caso de sobredosis en pacientes con función renal disminuida, puede obtenerse una eliminación mayor mediante hemodiálisis.

Rara vez, pero siempre de riesgo vital agudo, ocurre shock anafiláctico que no representa un envenenamiento propiamente dicho.

Tratamiento

Sedación con diazepam en caso de convulsiones debido a sobredosis. En caso de shock anafiláctico, aplicación inmediata de terapia apropiada.

6. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

6.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico

La sultamicilina es un éster oralmente administrable de ampicilina y el inhibidor de beta-lactamasa sulbactam, que se descompone rápidamente en el cuerpo en sus 2 componentes.

La ampicilina es una aminopenicilina semisintética, no resistente a las beta-lactamasas.

El sulbactam es un inhibidor de beta-lactamasas estructuralmente relacionado con la ampicilina y otras penicilinas.

Código ATC

J01CR04.

Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción de la ampicilina consiste en la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana (en la fase de crecimiento) mediante el bloqueo de proteínas de unión a penicilina (PBPs, por sus siglas en inglés), como, por ejemplo, transpeptidasas. De ahí resulta en un efecto bactericida. En combinación con sulbactam, se inhibe la inactivación de la ampicilina por parte de ciertas beta-lactamasas. El sulbactam protege a la ampicilina de la desintegración por la mayoría de beta-lactamasas de estafilococos, así como algunas beta-lactamasas codificadas por plásmidos (por ejemplo, TEM, OXA, SHV, CTX-M) y ciertas beta-lactamasas codificadas por cromosomas de bacterias gramnegativas. Estas beta-lactamasas están presentes, por ejemplo, en *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* y *Haemophilus influenzae*. El espectro de acción antibacteriano de la ampicilina se amplía a bacterias cuyas beta-lactamasas pueden ser inhibidas por el sulbactam.

Relación entre la farmacocinética y la farmacodinámica

La eficacia depende esencialmente de la duración del tiempo durante el cual el nivel de sustancia activa de ampicilina está por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) del patógeno.

Mecanismos de resistencia

La resistencia a la ampicilina/sulbactam puede deberse a los siguientes mecanismos:

- Inactivación causada por beta-lactamasas: ampicilina/sulbactam no posee actividad suficiente contra las bacterias productoras de beta-lactamasas, cuyas beta-lactamasas no son inhibidas por el sulbactam.
- Afinidad reducida de PBPs por la ampicilina: la resistencia adquirida en neumococos y otros estreptococos a la ampicilina/sulbactam está basada en modificaciones de PBPs existentes como consecuencia de una mutación. Los estafilococos resistentes a meticilina (oxacilina) son resistentes debido a la formación de un PBP adicional con afinidad disminuida por la ampicilina y todos los demás antibióticos betalactámicos.
- La penetración insuficiente de la ampicilina a través de la pared celular externa en bacterias gramnegativas puede conllevar a que los PBPs no se inhiban suficientemente.
- Mediante bombas de eflujo, la ampicilina puede ser activamente transportada fuera de la célula.

Existe resistencia cruzada parcial o completa de ampicilina/sulbactam con las penicilinas, las cefalosporinas, así como con otras

combinaciones de inhibidores betalactámicos/betalactamasas.

Puntos de corte

Definiciones - S: susceptible a exposición estándar; I: susceptible a una mayor exposición; R: resistente

La prueba de ampicilina/sulbactam se realiza utilizando una serie de diluciones de ampicilina en presencia de una concentración constante de 4 mg/L de sulbactam. Se determinaron los puntos de corte de las concentraciones inhibitorias mínimas que se indican a continuación para patógenos sensibles y resistentes:

Puntos de corte según EUCAST (Comité Europeo sobre Ensayos de Susceptibilidad Antimicrobiana para ampicilina/sulbactam I.V. (v. 11.0)

Patógeno	S	R
<i>Enterobacterales</i> ¹⁾	≤8 mg/L ²⁾	>8 mg/L ²⁾
<i>Staphylococcus</i> spp. ³⁾	- ³⁾	- ³⁾
<i>Enterococcus</i> spp.	≤4 mg/L	>8 mg/L
<i>Streptococcus</i> spp. (grupos A, B, C, G) ⁴⁾	- ⁴⁾	- ⁴⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁴⁾	- ⁴⁾	- ⁴⁾
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1 mg/L ²⁾	>1 mg/L ²⁾
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤1 mg/L ²⁾	>1 mg/L ²⁾
Anaerobios gramnegativos	≤4 mg/L ²⁾	>8 mg/L ²⁾
Anaerobios grampositivos (excepto <i>Clostridioides difficile</i>)	≤4 mg/L ²⁾	>8 mg/L ²⁾
Valores límite no específicos a la especie ^{1)*}	≤2 mg/L ²⁾	>8 mg/L ²⁾

¹⁾ Los puntos de corte de *Enterobacterales* para las aminopenicilinas se basan en la administración intravenosa. En el caso de la administración oral, los valores límite solo son válidos para infecciones del tracto urinario no complicadas. Actualmente se están revisando los límites para otros tipos de infección.

²⁾ Los límites especificados se aplican a la concentración de ampicilina. Para propósitos de pruebas de susceptibilidad, la concentración de sulbactam se fijó en 4 mg/L.

³⁾ Para *Staphylococcus* spp., se utilizó el resultado de la prueba de oxacilina o cefoxitina. Estafilococos resistentes a meticilina (oxacilina/cefotaxima) son considerados resistentes independientemente del resultado de la prueba.

⁴⁾ Para *Streptococcus* spp. (Grupos A, B, C, G) y *Streptococcus pneumoniae*, se utilizó el resultado de la prueba de penicilina G.

* Principalmente basados en la farmacocinética de niveles séricos.

Prevalencia de la resistencia adquirida en Alemania

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y en el transcurso del tiempo para las especies individuales. Por lo tanto, es deseable la información local sobre la situación de la resistencia, en particular para el tratamiento adecuado de las infecciones graves. Se debe buscar el asesoramiento de un experto en la terapia si la prevalencia local de la resistencia es tal que se cuestione la efectividad de la ampicilina/sulbactam. Con las infecciones graves o fallas terapéuticas, en especial, se debería buscar un diagnóstico microbiológico con identificación del patógeno y la determinación de su susceptibilidad a la ampicilina/sulbactam.

Prevalencia de la resistencia adquirida en Alemania con base en datos de proyectos y estudios de vigilancia nacional de la resistencia en los últimos 5 años (última actualización: Abril 2021):

Especies comúnmente susceptibles
<i>Microorganismos aerobios grampositivos</i>
<i>Enterococcus faecalis</i> °
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Staphylococcus aureus</i> (susceptible a la meticilina)
<i>Streptococcus agalactiae</i> °
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (incluidas las cepas con susceptibilidad reducida a la penicilina) °
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
Estreptococos del grupo "Viridans" ° ^
<i>Microorganismos aerobios gramnegativos</i>

<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ^o
<i>Microorganismos anaerobios</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> ^o
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ^o
<i>Prevotella</i> spp. ^o
Especies en las cuales la resistencia adquirida puede suponer un problema para su uso
<i>Microorganismos aerobios grampositivos</i>
<i>Enterococcus faecium</i> ⁺
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Microorganismos aerobios gramnegativos</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
Especies con resistencia intrínseca
<i>Microorganismos aerobios grampositivos</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistentes a la meticilina)
<i>Microorganismos aerobios gramnegativos</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Otros microorganismos</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

- ° Al momento de la publicación de esta tabla no se disponía de datos actualizados. En las recomendaciones de la literatura y la terapia primaria y estándar, se presupone la susceptibilidad.
- + En al menos una región la tasa de resistencia excede el 50%.
- ^ Término colectivo para un grupo heterogéneo de especies de estreptococos. La tasa de resistencia puede variar dependiendo de las especies de estreptococos en cuestión.
- o No existen datos actualizados disponibles; en estudios (de más de 5 años), la proporción de cepas resistentes se da como <10%
- 3 En el ámbito ambulatorio, la tasa de resistencia es de alrededor de <10%.

6.2 Propiedades Farmacocinéticas

Después de la administración oral, la sultamicilina se hidroliza durante el proceso de absorción, de tal modo que ampicilina y sulbactam se presentan en una relación molar de 1:1 en el torrente sanguíneo (375 mg de sultamicilina equivalen a 220 mg de ampicilina y 147 mg sulbactam). Debido a la esterificación, se consigue una elevada biodisponibilidad oral de ambos componentes.

Los niveles séricos máximos de ampicilina después de la administración de UNASYN son aproximadamente el doble de los de una dosis igual de ampicilina oral.

Los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis individuales de sultamicilina en personas sanas se incluyen en la Tabla.

Tabla: Parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis individuales de sultamicilina en personas sanas

Parámetro	Sulbactam	Ampicilina
Vida media (h)	0,52 - 0,92	0,74 - 1,24
Hallazgo en Orina (% de la Dosis)	42 - 86	42 - 92
Concentraciones séricas máximas (mg/L)		
250 mg		
375 mg	2,6 - 3,6	2,6 - 4,0
500 mg	3,0	5,3
750 mg	5,1 - 6,9	8,0 - 8,7
	5,4 - 8,7	9,4 - 13,1
ABC (mg x h/L)		
250 mg	3,9 - 4,1	4,4 - 6,3
375 mg	5,2	9,3
500 mg	6,7 - 9,5	11,0 - 14,4
750 mg	9,7 - 13,2	14,7 - 21,8

En pacientes de edad avanzada y aquellos con función renal disminuida, la vida media se prolonga. Además, en prematuros y recién nacidos, una capacidad reducida para la excreción de sultamicilina debe por lo tanto ser anticipada. Dado el caso, debe reducirse la dosis (ver sección 5.2). Sin embargo, la excreción de ampicilina y sulbactam se retarda de la misma manera de tal modo que las relaciones de concentraciones de ampicilina y sulbactam se mantienen constantes.

Biodisponibilidad

La biodisponibilidad absoluta tanto de ampicilina como de sulbactam después de la administración oral de sultamicilina es de aproximadamente 80 a 85%. La ingesta previa de alimentos no influye en la biodisponibilidad de sultamicilina.

6.3 Datos preclínicos de seguridad

Los estudios de toxicidad crónica no han producido ningún hallazgo que sugiera la aparición de efectos adversos hasta ahora desconocidos en humanos. Los estudios de genotoxicidad con ampicilina no han revelado ninguna evidencia relevante que sugiera un potencial mutagénico o clastogénico. Los estudios a largo plazo con respecto al potencial tumorigénico no están disponibles. Los estudios de embriotoxicidad después de la administración intravenosa a ratas y conejos no revelaron evidencia de potencial teratogénico u otros efectos prenatales. Estudios de dosis múltiples durante hasta 13 semanas en ratas y perros (2 mg/kg/día) no han revelado ningún efecto sobre la histología ovárica o testicular. Se han notificado trastornos reversibles de la espermatogénesis en perros después de la administración oral de 200 mg/día durante 4 semanas.

7. DATOS FARMACÉUTICOS

7.1 Lista de excipientes

Dióxido de silicio coloidal, fosfato dibásico de sodio anhidro, fosfato monobásico de sodio anhidro, sabor a cereza Reynoseal artificial y sucrosa.

7.2 Incompatibilidades

Las incompatibilidades son desconocidas hasta ahora.

7.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

Una vez reconstituida la suspensión, manténgase refrigerada por un máximo de 14 días. No congelar.

7.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

Consulte la sección 7.3 para información sobre condiciones de almacenamiento para la reconstitución suspendida.

7.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón dúplex conteniendo 1 frasco de polietileno de alta densidad color blanco (neutro), con tapa polipropileno azul, conteniendo polvo para suspensión oral para reconstituir en 30 mL y 60 mL con cuchara dosificadora.

7.6 Precauciones especiales para la eliminación y manipulación

Instrucciones para reconstitución de UNASYN Polvo para suspensión oral

1. Agite el frasco para soltar el polvo.
2. Agregue agua hervida fría por debajo del nivel de la marca roja impresa en el frasco.
3. Agítese para que el polvo quede bien suspendido.
4. Deje reposar un minuto y agregue nuevamente agua hasta que el nivel de la suspensión coincida con la marca roja del frasco.
5. Agite el frasco hasta lograr homogeneidad de la suspensión.

La suspensión mantiene su potencia por 14 días en refrigeración. No congelar. Después de este tiempo deseche la suspensión no usada. ¡Agite antes de cada uso!

Para obtener instrucciones sobre cómo utilizar la cuchara medidora multidosis de doble lado, consulte la sección 5.2.

LLD_Per_Alemania_21Jun2022_v1