



## DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del documento de producto: Sulbactam sódico/ampicilina sódica  
Fecha de CDS reemplazado: Diciembre 3 de 2013  
Fecha efectiva: Junio 27 de 2016  
Versión de CDS: 6.0

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

UNASYN Inyectable 1,5 g

### 2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El sulbactam sódico es un derivado del núcleo básico de la penicilina. Químicamente corresponde a la sulfona penicilinato sódico y es un polvo cristalino blancuzco altamente soluble en agua. Su peso molecular es de 255,22.

La ampicilina sódica también es un derivado del núcleo de la penicilina, ácido 6-aminopenicilánico. Químicamente, corresponde a la sal sódica de la D (-)- $\alpha$ -aminobencil penicilina y tiene un peso molecular de 371,39.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

### 4. DETALLES CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones Terapéuticas

Infecciones producidas por gérmenes productores de betalactamasa en los cuales la ampicilina es el fármaco de elección.

El producto sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV está indicado en infecciones causadas por microorganismos sensibles. Entre las indicaciones típicas se encuentran las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior entre las que se incluyen sinusitis, otitis media y epiglotitis; neumonías bacterianas; infecciones del tracto urinario y pielonefritis; infecciones intra-abdominales incluyendo peritonitis, colecistitis, endometritis y celulitis pélvica; septicemia bacteriana; infecciones de la piel, tejidos blandos, huesos y

articulaciones e infecciones gonocócicas.

La combinación sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV se puede administrar peri-operatoriamente a fin de reducir la incidencia de infecciones de heridas post-quirúrgicas en pacientes sometidos a cirugía abdominal o pélvica, en las cuales se puede presentar contaminación peritoneal. En casos de terminación del embarazo o cesárea, sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV se puede usar con fines profilácticos para reducir la sepsis post-operatoria.

#### 4.2 Posología y Método de Administración

El producto sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV se puede administrar bien sea por vía intravenosa o intramuscular. Se puede emplear la siguiente dilución:

	Dosificación Total	Dosificación equivalente de Sulbactam –Ampicilina (g)	Envase	Volumen de Diluyente (mL)	Concentración Máxima Final (mg/mL)
1.	1,5	0,5 - 1,0	vial de 20 ml	3,2	125 – 250

Para su administración intravenosa, el producto sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV se debe reconstituir con agua estéril para inyección o con cualquier solución compatible. (Véase, sección 6.6 **Instrucción para su Uso**). Para asegurar su completa disolución, se debe permitir la disipación de la espuma formada y realizar inspección visual. Las dosis se pueden administrar mediante inyección en bolo en mínimo 3 minutos, o se pueden usar diluciones mayores en infusión intravenosa durante 15 - 30 minutos.

El sulbactam sódico/ampicilina sódica parenteral de Pfizer también puede ser administrado a través de inyección intramuscular profunda; en caso de experimentar dolor, se puede usar para la reconstitución del polvo una solución estéril para inyección de clorhidrato de lidocaína anhidra al 0,5%.

#### Uso en Adultos

El rango de dosificación usual de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV varía entre 1,5 g - 12 g diarios en dosis divididas cada 6 - 8 horas hasta un máximo diario total de sulbactam de 4 g. Los pacientes con infecciones de menor severidad, se pueden tratar usando un régimen de administración cada 12 horas.

#### SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN

#### DOSIS DIARIA de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV (g)

Leve	1,5 – 3,0 (0,5 + 1 a 1 + 2)
Moderada	hasta 6 (2 + 4)
Severa	hasta 12 (4 + 8)

Se puede indicar mayor o menor frecuencia en la dosificación dependiendo de la severidad de la enfermedad y de la función renal del paciente. El tratamiento usualmente se continúa hasta 48 horas después que se haya resuelto la fiebre u otros signos anormales. El tratamiento normalmente se suministra durante 5 - 14 días, pero se puede extender, o se pueden administrar dosis adicionales de ampicilina, cuando la severidad de la enfermedad infecciosa lo amerite.

Cuando se traten pacientes con restricción de ingesta de sodio, se debe tener en cuenta que 1.500 mg de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV contienen aprox. 115 mg (5 mmol) de sodio.

Para profilaxis de infecciones quirúrgicas, se deberán administrar 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 suficiente para lograr concentraciones séricas y tisulares eficaces durante el procedimiento quirúrgico. Las dosis se pueden repetir cada 6 - 8 horas, suspendiéndose su administración usualmente 24 horas después en la mayoría de los procedimientos quirúrgicos, a menos que esté indicado un curso terapéutico de la combinación sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV.

En el tratamiento de gonorrea que no ofrezca complicaciones, la combinación sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV se puede suministrar a manera de 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 Recién Nacidos

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

En niños, lactantes y recién nacidos, la dosificación usualmente se realiza cada 6 - 8 horas en concordancia con la práctica usual para la ampicilina.

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

#### Uso en Pacientes con Disfunción Renal

En pacientes con deterioro severo de la función renal (depuración de creatinina < 30 ml/min), la cinética de eliminación del sulbactam y de ampicilina se ve afectada de manera similar, por lo tanto la relación plasmática de estos dos fármacos permanecerá constante. Por consiguiente, las dosis de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV en estos pacientes se deberán administrar con

menor frecuencia siguiendo los lineamientos usuales previstos para la ampicilina.

#### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a las penicilinas.

#### **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso**

Reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente fatales se han reportado en pacientes bajo terapia con penicilinas entre las que se incluye sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV. Tales reacciones suelen ocurrir con mayor frecuencia en individuos con historia de hipersensibilidad a la penicilina y/o reacciones de hipersensibilidad a múltiples alérgenos. Existen reportes de individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina quienes han experimentado reacciones severas cuando se trataron con cefalosporinas. Antes de iniciar la terapia con una penicilina, se deberá realizar una cuidadosa indagación sobre episodios previos de reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas y a otros alérgenos. Si ocurre alguna reacción alérgica, se debe suspender el medicamento e instituir el tratamiento apropiado.

La ocurrencia de reacciones anafilácticas serias exige tratamiento inmediato, de emergencia, con adrenalina. Entre otras medidas a tomar se incluyen la aplicación de oxígeno, la administración de esteroides intravenosos y el manejo de la vía aérea, incluyendo la intubación, cuando sean procedentes tales acciones.

##### **Hepatotoxicidad**

La disfunción hepática, incluida la hepatitis y la ictericia colestásica, se ha asociado con el uso de Unasyn. La toxicidad hepática suele ser reversible; sin embargo, se han reportado muertes. La función hepática debe ser controlada a intervalos regulares en pacientes con insuficiencia hepática.

Reacciones severas en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) han sido reportadas 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).

Como sucede con otros antibióticos, es esencial la observación constante en busca de signos de crecimiento exacerbado de microorganismos no sensibles al fármaco, incluyendo hongos. En caso de presentarse sobreinfección, se debe discontinuar el medicamento y/o iniciar el tratamiento adecuado.

Se han informado casos de diarrea asociada al *Clostridium difficile* (CDAD) con el uso de prácticamente todos los agentes antibacterianos, incluido el sulbactam

sódico/ampicilina sódica, de una gravedad que puede ir desde diarrea leve hasta colitis mortal. El tratamiento con antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual conduce al crecimiento excesivo de *C. difficile*.

El *C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la CDAD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxinas causan aumento de la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se debe considerar la CDAD en todos los pacientes que presentan diarrea luego del uso de antibióticos. Es necesario hacer una historia clínica cuidadosa ya que se han informado casos de CDAD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Al igual que con cualquier agente sistémico potente, se recomienda evaluar periódicamente la disfunción de ciertos sistemas de órganos durante la terapia prolongada con este medicamento; esto incluye la evaluación de los sistemas renal, hepático y hematopoyético. La anterior medida es particularmente importante en recién nacidos, especialmente en prematuros, y en otros infantes.

Debido a que la mononucleosis infecciosa tiene un origen viral, no se debe usar la combinación sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV para su tratamiento. Un alto porcentaje de pacientes con mononucleosis que recibieron ampicilina han desarrollado rash cutáneos.

#### **4.5 Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción**

*Alopurinol:* La administración concurrente de alopurinol y ampicilina incrementa sustancialmente la incidencia de rash cutáneo en pacientes que reciben ambos fármacos en comparación con pacientes que reciben ampicilina sola.

*Aminoglicósidos:* *In vitro*, la mezcla de ampicilina con aminoglicósidos da como resultado inactivación mutua y sustancial. En caso que tales antibacterianos se deban suministrar concurrentemente, su administración se deberá realizar en sitios separados y dejando un espacio de mínimo 1 hora entre cada clase de fármaco. (Véase sección 6.2 - **Incompatibilidades**).

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

*Fármacos bacteriostáticos (cloranfenicol, eritromicina, sulfonamidas y tetraciclinas):* Los fármacos bacteriostáticos pueden interferir con el efecto bactericida de las penicilinas; por consiguiente, 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 como resultado embarazos no deseados. Si bien la asociación es débil, se les deberá ofrecer a las pacientes opciones respecto al uso de un método alternativo o adicional de anticoncepción mientras siguen un tratamiento con ampicilina.

*Metotrexato:* El uso concurrente con penicilinas causa disminución de la depuración del metotrexato dando paso a la aparición de toxicidad del metotrexato. Los pacientes se deberán monitorear estrechamente. Puede ser necesario aumentar las dosis de leucovorina y administrarlo por períodos más prolongados.

*Probenecid:* El probenecid disminuye la excreción renal tubular de ampicilina y de sulbactam cuando se usan concurrentemente. Este efecto conduce a concentraciones séricas más elevadas y prolongadas, a un período de vida media de eliminación prolongado, y un riesgo incrementado de toxicidad.

*Interacciones con las Pruebas de Laboratorio:* Se pueden observar falsos positivos de glicosuria en análisis de orina cuando se usa el reactivo de Benedict, reactivo de Fehling, o el Clinitest<sup>TM</sup>. 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 también puede ocurrir con sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV.

#### **4.6 Embarazo y Lactancia**

Los estudios de reproducción en animales no han reportado evidencias de alteraciones en la fertilidad o de daños a los fetos debidos al sulbactam o a la ampicilina. El sulbactam atraviesa la barrera placentaria. No se ha establecido la seguridad de uso durante el embarazo y la lactancia.

#### **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, se pueden observar también al emplear la combinación sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV.

Todas las reacciones adversas al medicamento, listadas en la etiqueta, se presentan según la clasificación de órganos del sistema 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**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Común <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Poco común <math>\geq 1/1000</math> a <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Raro <math>\geq 1/10000</math> a <math>&lt; 1/1000</math></b>	<b>Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia Trombocitopenia Eosinofilia	Leucopenia Neutropenia		Anemia hemolítica Agranulocitosis Púrpura trombocitopénica
Trastornos del sistema inmunológico				Shock anafilactoide Reacciones anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso				Convulsiones
Trastornos vasculares	Flebitis			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Vómito	Náuseas Glositis	Colitis pseudomembranosa Enterocolitis Estomatitis Decoloración de la lengua
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia			Hepatitis colestásica Colestasis Función hepática anormal Ictericia
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Sarpullido Prurito		Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica Eritema multiforme Pustulosis exantemática generalizada aguda Dermatitis exfoliativa (Ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios				Nefritis tubulointersticial

Clasificación por órganos y sistemas	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Dolor en el sitio de la inyección			Reacción en el sitio de la inyección
Exámenes de laboratorio	Aumento en la alanina aminotransferasa Aumento en la asparato aminotransferasa			

*Categorías CIOMS III/V: Común:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  y  $< 10\%$ ); Poco común:  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$  ( $\geq 0.1\%$  y  $< 1\%$ ); Raro:  $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1000$  ( $\geq 0.01\%$  y  $< 0.1\%$ ); Desconocido: no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles*

#### 4.9 Sobredosificación

Se cuenta con limitada información acerca de la toxicidad aguda en humanos de la ampicilina sódica y del sulbactam sódico. Se puede esperar que la sobredosificación del fármaco produzca manifestaciones que corresponden fundamentalmente a extensiones de las reacciones adversas reportadas con el fármaco. Se debe considerar la probabilidad de aparición de efectos neurológicos, incluyendo convulsiones, provocados por altas concentraciones de antibióticos  $\beta$ -lactámicos en el LCR. Debido a que la ampicilina y el sulbactam se remueven de la circulación por hemodiálisis, este procedimiento puede aumentar la eliminación del fármaco del cuerpo en caso de que se presente sobredosificación en pacientes con función renal deteriorada.

### 5.0 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Los estudios bioquímicos realizados en sistemas bacterianos libres de células han demostrado que el sulbactam es un inhibidor irreversible de las beta-lactamasas más importantes presentes en microorganismos penicilino-resistentes. Aunque la actividad antibacteriana del sulbactam está principalmente limitada a las *Neisseriaceae*, el potencial del sulbactam sódico en la prevención de la destrucción de las penicilinas y cefalosporinas por organismos resistentes quedó confirmado en estudios del organismo completo usando cepas resistentes, en las cuales

el sulbactam sódico mostró marcado efecto sinérgico con las penicilinas y cefalosporinas. Dado que el sulbactam también se une a algunas proteínas de unión a la penicilina, algunas cepas sensibles se tornan más susceptibles a la combinación que al antibiótico beta-lactámico solo.

El componente bactericida de la combinación es ampicilina, la cual, al igual que la bencilpenicilina, actúa contra organismos sensibles durante la etapa de multiplicación activa gracias a que inhibe la biosíntesis de los mucopéptidos de la pared celular.

La combinación sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV es eficaz contra un amplio espectro de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas entre las que se encuentran: *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* (incluyendo cepas penicilino-resistentes y algunas meticilino-resistentes); *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* y otras especies de *Streptococcus*; *Haemophilus influenzae* y *parainfluenzae* (productores o no de betalactamasas); *Branhamella catarrhalis*; anaerobios, incluyendo *Bacteroides fragilis* y especies emparentadas; *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., (tanto indol positivas como indol-negativas), *Morganelli morganii*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae*.

## **5.2 Propiedades Farmacocinéticas**

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV se difunde fácilmente dentro de la mayoría de los tejidos y fluidos corporales en humanos. La penetración en el cerebro y el fluido espinal es baja, excepto cuando existe inflamación de las meninges. Se alcanzan altas concentraciones de sulbactam y ampicilina en la sangre luego de su administración intravenosa o intramuscular, exhibiendo ambos fármacos períodos de vida media de aproximadamente 1 hora. La mayor parte del sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV se excreta sin cambio por la orina.

## **6.0 DETALLES FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Incompatibilidades**

La combinación sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV y los aminoglicósidos se deberán reconstituir y administrar por separado, en razón a la inactivación *in vitro* de los aminoglicósidos causada por todas las aminopenicilinas.