FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
UNASYN® POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500/1000 mg
(Sulbactam sódico/ampicilina sódica)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

UNASYN® POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500/1000 mg.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

La ampicilina sódica deriva del núcleo de penicilina, ácido 6-aminopenicilánico. Químicamente, es la sal sódica de D(-)-α-aminobenzil penicilina y tiene un peso molecular de 371,39.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

La combinación de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV, está disponible en forma de polvo seco para reconstitución en frascos ampolla que contienen el equivalente de 500 mg + 1000 mg, respectivamente.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV está indicado para las infecciones causadas por microorganismos susceptibles. Las indicaciones típicas son 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 pelviana; septicemia bacteriana; infecciones de la piel, tejidos blandos, infecciones de los huesos y articulaciones, e infecciones gonocócicas.

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV también puede administrarse en el período perioperatorio para reducir la incidencia de infecciones postoperatorias de heridas en pacientes sometidos a cirugía abdominal o pélvica, en las que pueda presentarse contaminación peritoneal. En el caso de parto o cesárea, el sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV puede utilizarse profilácticamente para reducir la infección posquirúrgica.

4.2 Posología y método de administración

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV puede administrarse ya sea utilizando la vía intramuscular o intravenosa. Se pueden utilizar las siguientes diluciones:

Dosificación Total (g)	Dosificación equivalente Sulbactam-ampicilina (g)	Envase	Volumen del diluyente (mL)	Concentración máxima final (mg/mL)
0,375	0,125-0,25	10 mL frasco ampolla	0,8	125-250
0,75	0,25-0,5	10 mL frasco ampolla	1,6	125-250
1,5	0,5-1,0	20 mL frasco ampolla	3,2	125-250
3,0	1,0-2,0	20 mL frasco ampolla	6,4	125-250
0,75	0,25-0,5	100 mL PBU	25	10-20
1,5	0,5-1,0	100 mL PBU	50	10-20
3,0	1,0-2,0	100 mL PBU	100	10-20

PBU = unidad combinada

Para la administración intravenosa, sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV debe reconstituirse con agua estéril para inyección o con cualquier solución compatible (ver sección **6.6 Instrucciones para su uso/manejo**). Para asegurar la disolución completa, permita que la espuma se disipe para inspeccionar visualmente. La dosis puede administrarse por inyección en bolo durante un tiempo mínimo de 3 minutos o se puede utilizar en diluciones mayores como una perfusión intravenosa durante 15-30 minutos.

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV puede también administrarse por inyección intramuscular profunda; si se presenta dolor, puede usarse una solución estéril inyectable de clorhidrato de lidocaína anhidra al 0,5% para reconstituir el polvo.

Uso en adultos

El rango de dosificación usual de 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 severas pueden tratarse con un esquema de dosificación cada 12 horas.

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

Se pueden indicar dosificaciones más o menos frecuentes dependiendo de la severidad de la enfermedad y de la función renal del paciente. El tratamiento usualmente continúa hasta 48 horas después de resolver la fiebre y otros signos anormales. El tratamiento normalmente se administra por 5 a 14 días, pero el período de tratamiento se puede prolongar o se puede administrar ampicilina adicional en casos severos.

Al tratar pacientes con una ingesta restringida de sodio, se deberá tener en cuenta que 1500 mg de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV contienen aproximadamente 115 mg (5 mmol) de sodio.

Para la profilaxis de infecciones quirúrgicas, deberá administrarse 1,5-3 g de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV en la inducción de la anestesia, lo cual proporciona el tiempo suficiente para lograr concentraciones efectivas en el suero y tejido durante el procedimiento. La dosis se puede repetir cada 6-8 horas; la administración usualmente se suspende 24 horas después de la mayoría de los procedimientos quirúrgicos, a menos que se indique un ciclo terapéutico de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV.

En el tratamiento de la gonorrea no complicada, se puede administrar sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV como una dosis única de 1,5 g. Se debe administrar concomitantemente 1,0 g de probenecid por vía oral de manera de prolongar las concentraciones plasmáticas del sulbactam y la ampicilina.

Uso en niños, lactantes y recién nacidos

La dosificación 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 (que corresponde a 50 mg/kg/día de sulbactam y 100 mg/kg/día de ampicilina).

En niños, lactantes y recién nacidos, la dosificación es usualmente cada 6 u 8 horas de acuerdo con la práctica habitual para la ampicilina.

En recién nacidos durante la primera semana de vida (especialmente prematuros), la dosis recomendada es 75 mg/kg/día (que corresponde 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 disfunción renal severa (depuración de creatinina ≤30 mL/min), las cinéticas de eliminación del sulbactam y la ampicilina se ven afectadas de manera similar y, por lo tanto, la proporción plasmática de uno y otro permanecerá constante. En dichos pacientes la dosis de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV se debe administrar con menor frecuencia de acuerdo con la práctica habitual para la ampicilina.

4.3 Contraindicaciones

El consumo de esta combinación está contraindicado en personas con antecedentes de reacciones alérgicas a la penicilina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Se han informado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente fatales en pacientes tratados con penicilina, incluido el sulbactam sódico/ampicilina sódica

IM/IV. Es más probable que estas reacciones se produzcan en personas con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina y/o reacciones de hipersensibilidad a múltiples alérgenos. Hubo informes de personas con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina que han experimentado graves reacciones al tratarse con cefalosporinas. Antes de tratarse con penicilina, se debe realizar una minuciosa investigación con respecto a previas reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas, las cefalosporinas y otros alérgenos. Si se produce una reacción alérgica, se debe interrumpir la administración del medicamento e instituir el tratamiento adecuado.

Las reacciones anafilácticas graves requieren un tratamiento de emergencia inmediato con epinefrina. Se debe administrar oxígeno, esteroides intravenosos y manejo de las vías aéreas, incluida la intubación, según lo indicado.

Se ha informado sobre reacciones cutáneas severas tales como: necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Steven Johnson (SJS), reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en pacientes tratados con ampicilina/sulbactam. Si se produce una reacción cutánea severa, se debe suspender la administración del medicamento y se debe iniciar una terapia adecuada (ver sección **4.8 Reacciones adversas**).

Al igual que con cualquier preparación antibiótica, es fundamental realizar observaciones constantes de signos de crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, incluidos los hongos. Si se produce una sobreinfección, se debe interrumpir la administración del medicamento e instituir el tratamiento adecuado.

Se ha informado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con la administración de casi todos los agentes antibacterianos, incluida el sulbactam sódico/ampicilina sódica, y puede variar en gravedad desde una diarrea leve hasta una colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon lo que lleva a un crecimiento excesivo de *C. difficile.*

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. La hipertoxina que generan las cepas de *C. difficile* causa el aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La DACD se debe considerar en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibióticos. Es necesaria una historia clínica, ya que se ha informado la aparición de DACD más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Lesiones hepáticas inducidas por medicamentos tales como la hepatitis colestásica e ictericia han sido asociadas al 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 Reacciones adversas**).

Al igual que con cualquier agente sistémico potente, es aconsejable verificar periódicamente si el sistema de órganos presenta insuficiencias durante el tratamiento

extendido; esto incluye al sistema renal, hepático y hematopoyético. Esto es de particular importancia en recién nacidos, especialmente cuando son prematuros, y otros infantes.

Puesto que la mononucleosis infecciosa es viral en origen, no debe administrarse sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV en este tratamiento. Un gran porcentaje de pacientes con mononucleosis que recibieron ampicilina han presentado erupciones cutáneas.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Aminoglucósidos: La mezcla de ampicilina con aminoglucósidos *in vitro* ha dado como resultado una inactivación sustancial mutua; si se deben administrar estos grupos de antibacterianos de forma simultánea, los mismos deben administrarse en sitios separados con al menos 1 hora de diferencia entre las aplicaciones (ver sección **6.2 Incompatibilidades**).

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

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

Anticonceptivos orales que contienen estrógenos: Ha habido informes de casos de reducción de la efectividad de los anticonceptivos orales en mujeres que toman ampicilina, dando como resultado un embarazo no deseado. Aunque la asociación no sea muy sólida, se les debe dar la opción a las pacientes de recibir un método anticonceptivo alternativo o adicional mientras toman ampicilina.

Metotrexato: El tratamiento simultáneo de penicilinas ha dado como resultado una disminución en la depuración del metotrexato y un aumento correspondiente en la toxicidad del metotrexato. Se debe controlar de cerca a los pacientes. Puede ser necesario aumentar la dosis de leucovorina y administrarla durante períodos de tiempo más prolongados.

Probenecid: Cuando se administra de forma simultánea, la probenecid disminuye la secreción tubular renal de la ampicilina y el sulbactam; este efecto da como resultado un aumento y una prolongación de las concentraciones en suero, una extensión en la vida media de eliminación y un aumento del riesgo de toxicidad.

Interacciones con pruebas de laboratorio: Pueden observarse falsos positivos de glicosuria en análisis de orina utilizando los reactivos Benedict, Fehling y Clinitest™. Después de la administración de ampicilina a mujeres embarazadas, se ha observado una disminución transitoria en la concentración plasmática del estriol conjugado total, el estriol-glucurónido,

la estrona conjugada y el estradiol. Este efecto también puede producirse con sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Estudios de reproducción animal no han revelado evidencias de deterioro de la fertilidad o daños al feto a causa del sulbactam y la ampicilina.

Uso durante el embarazo

El sulbactam y la ampicilina atraviesan la barrera placentaria. Aún no se ha establecido la seguridad para el consumo durante el embarazo. Por lo tanto, sulbactam sódico/ampicilina sódica puede usarse durante el embarazo **solo** si los beneficios 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. El uso de sulbactam sódico/ampicilina sódica por una madre en período de lactancia puede provocar efectos adversos en el niño, como diarrea. Sulbactam sódico/ampicilina sódica se puede usar durante la lactancia solo si los beneficios superan los riesgos potenciales.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se conoce ninguno.

4.8 Reacciones adversas

Al igual que con otros antibióticos parenterales, el efecto secundario principal observado es dolor en el sitio de inyección, especialmente asociado con la vía de administración intramuscular. Una pequeña cantidad de pacientes puede presentar flebitis o reacción en el sitio de inyección después de la administración intravenosa.

Todas las reacciones adversas a continuación se presentan mediante MeDRA SOC. Con cada categoría de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad. La gravedad de las reacciones adversas se determinó mediante importancia clínica.

Tabla de reacciones adversas

RAM y frecuencias numéricas listadas en orden decreciente de frecuencia dentro de cada clasificación por órganos y sistema

Clasificación por órganos y sistema	Término de RAM	Frecuencia n/N (%)
Infecciones e Infestaciones	Colitis pseudomembranosa	--

	Infección por cándida	--
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Eosinofilia	55/1058 (5,198)
	Anemia	35/1397 (2,505)
	Trombocitopenia	12/801 (1,498)
	Neutropenia	4/1060 (0,3773)
	Leucopenia	3/1325 (0,226)
	Anemia hemolítica	--
	Agranulocitosis	--
	Púrpura trombocitopénica	--
Trastornos del sistema inmune	Choque anafiláctico	--
	Reacción anafiláctica	--
	Shock anafilactoide	--
	Reacción anafilactoidea	--
	Síndrome de Kounis	--
	Hipersensibilidad	--
Trastorno del sistema nervioso	Cefalea	4/1764 (0,226)
	Convulsiones	--
	Mareos	--
	Somnolencia	--
	Sedación	--
Trastornos vasculares	Flebitis	22/1764 (1,247)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	--
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	34/1764 (1,927)
	Vómitos	5/1764 (0,283)
	Dolor abdominal	1/1764 (0,056)
	Náusea	1/1764 (0,056)
	Glositis	1/1764 (0,056)
	Enterocolitis	--
	Melena	--
	Estomatitis	--
	Decoloración de la lengua	--
	Dispepsia	--
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	13/1199 (1,084)
	Hepatitis colestásica	--
	Colestasis	--
	Función hepática anormal	--
	Ictericia	--
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos.	Erupción	12/1764 (0,680)
	Prurito	5/1764 (0,283)
	Síndrome de Stevens-Johnson	--
	Necrólisis Epidérmica Tóxica	--
	Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos	--
	Angioedema	--
	Eritema Multiforme	--
	Pustulosis exantemática generalizada aguda	--
	Enfermedad IgA lineal	--
	Dermatitis exfoliativa	--
	Urticaria	--
	Dermatitis	--
Trastornos renales y urinarios	Nefritis tubulointersticial	--

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	--
Trastornos generales y del sitio de la administración	Dolor en el sitio de la inyección	64/1764 (3,628)
	Fatiga	3/1764 (0,170)
	Malestar general	3/1764 (0,170)
	Reacción en el sitio de la inyección	--
Investigaciones	Aumento de aspartato aminotransferasa	113/1216 (9,292)
	Aumento de alanino aminotransferasa	84/947 (8,870)

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

4.9 Sobredosis

Hay poca información disponible sobre la toxicidad aguda sulbactam sódico y de ampicilina sódica en humanos. Se espera que la sobredosis del medicamento produzca manifestaciones que son principalmente extensiones de las reacciones adversas informadas con el medicamento. Se debe tener en cuenta el hecho de que las altas concentraciones de CSF de los antibióticos β-lactámicos pueden producir efectos neurológicos, como convulsiones. Debido a que tanto la ampicilina como el sulbactam se eliminan de la circulación por hemodiálisis, estos procedimientos pueden mejorar la eliminación del medicamento del cuerpo si se produce una sobredosis en pacientes con insuficiencia renal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Estudios bioquímicos con sistemas bacterianos libres de células han demostrado que el sulbactam es un inhibidor irreversible de las β-lactamasas más importantes que se producen en los organismos resistentes a la penicilina. Mientras que la actividad antibacteriana del sulbactam se limita principalmente a la *Neisseriaceae,* estudios de todo el organismo confirmaron el potencial que tiene el sulbactam sódico para evitar la destrucción de penicilinas y cefalosporinas mediante cepas resistentes, estudios en los cuales el sulbactam sódico exhibió marcados efectos sinérgicos con penicilinas y cefalosporinas. Debido a que el sulbactam también se enlaza a algunas proteínas fijadoras de penicilinas, se determinó que algunas cepas susceptibles son más susceptibles a la combinación que al antibiótico β-lactámico por sí solo.

El componente bactericida de la combinación es la ampicilina que, al igual que la bencilpenicilina, actúa contra los organismos susceptibles 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 una gran variedad de bacterias gram positivas y gram negativas, que incluyen: *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* (incluidas las cepas resistentes a la penicilina y algunas resistentes a la

meticilina); *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* y otras especies de *Streptococcus*; *Haemophilus influenzae* y *parainfluenzae* (cepas de betalactamasa positiva y negativa); *Branhamella catarrhalis*; anaerobias, incluidas las *Bacteroides fragilis* y especies relacionadas; *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, especies de *Proteus* (indol positiva e indol negativa), *Morganelli morganii*, especies de *Citrobacter*, especies de *Enterobacter*, *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae*.

5.2 Particularidades farmacocinéticas

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV se difunde fácilmente en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales. Su penetración en el cerebro y el líquido espinal es baja, excepto cuando las meninges están inflamadas. Se logran altas concentraciones de sulbactam y ampicilina en sangre después de la administración intravenosa o intramuscular y ambos componentes tienen una vida media de aproximadamente 1 hora. La mayor parte del sodio de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV se elimina sin modificaciones en la orina.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Aunque se observó glucogenosis reversible en los animales de laboratorio, este fenómeno resultó ser dependiente del tiempo y de la dosis y no está previsto que se desarrolle con las dosis terapéuticas ni los niveles plasmáticos correspondientes alcanzados durante los períodos relativamente cortos de tratamiento combinado con 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, entregaron resultados negativos en cuanto a la 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 que exceden a la dosis humana y no han mostrado evidencia de deterioro de la fertilidad ni de daño al feto.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

No contiene.

6.2 Incompatibilidades

Sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV y los aminoglucósidos deben reconstituirse y administrarse de manera separada, debido a la inactivación *in vitro* de los aminoglucósidos por alguna de las aminopenicilinas.

6.3 Periodo de eficacia

36 meses.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina impreso con frasco ampolla de vidrio etiquetado que contiene el polvo.

6.6 Instrucciones para su uso/manejo.

El sulbactam sódico es compatible con la mayoría de las soluciones intravenosas, pero la ampicilina sódica y por ende el sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV es menos estable en soluciones que contienen dextrosa u otros carbohidratos y no debiera mezclarse con productos sanguíneos o proteínas hidrolizadas. La ampicilina y por 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 utilizarse dentro de 1 hora desde la reconstitución. Los períodos de tiempo para el uso con diferentes diluyentes para perfusión intravenosa son los siguientes:

Diluyente	**Concentración**	**Períodos de administración (en horas)**	
	Sulbactam + ampicilina	**25 °C**	**4 °C**
Agua estéril para inyectables	hasta 45 mg/mL	8	
	45 mg/mL		48
	hasta 30 mg/mL		72
Cloruro de sodio isotónico	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
5% de dextrosa en agua	15 a 30 mg/mL	2	
	hasta 3 mg/mL	4	
	hasta 30 mg/mL		4
5% de dextrosa en 0,45% de NaCl	hasta 3 mg/mL	4	
	hasta 15 mg/mL		4
10% de azúcar invertido 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

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS v12.0

Para más información, se puede contactar con:
Pfizer Chile S.A.
Departamento Médico
Teléfono: 800392348