



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento de Producto: Sulbactam sódico/ampicilina sódica polvo para solución para inyección o infusión, IM/IV

Documento de Producto Referencia No.: CDS versión 12.0

Fecha de la última revisión: 26 de julio de 2024

Reemplaza: 02 de abril de 2024

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

UNASYN IM/IV

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

La ampicilina sódica se deriva del núcleo de la penicilina, el ácido 6-aminopenicilánico. Químicamente, es la sal sódica de la penicilina D(-)- α -aminobencílica 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 sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV está disponible como polvo seco para reconstitución en viales que contienen el equivalente de 1.000 mg + 2.000 mg, 500 mg + 1.000 mg, 250 mg + 500 mg, 125 mg + 250 mg de sulbactam y ampicilina, respectivamente, y unidades para conexión en Y que contienen 1.000 mg + 2.000 mg, 500 mg + 1.000 mg, 250 mg + 500 mg de sulbactam y ampicilina, respectivamente.

No todas las presentaciones se encuentran disponibles en cada país.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV está indicado para infecciones causadas por microorganismos susceptibles. Las indicaciones típicas son infecciones del tracto respiratorio superior e inferior incluidas sinusitis, otitis media y epiglotitis; neumonías

bacterianas; infecciones del tracto urinario y pielonefritis; infecciones intraabdominales incluidas peritonitis, colecistitis, endometritis y celulitis pélvica; septicemia bacteriana; infecciones de la piel, tejidos blandos, huesos y articulaciones e infecciones gonocócicas.

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV también se puede administrar en el perioperatorio para reducir la incidencia de infecciones postoperatorias de la herida en pacientes sometidos a cirugía abdominal o pélvica, en las cuales puede haber presencia de contaminación peritoneal. El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV se puede usar de forma profiláctica en la terminación del embarazo o la cesárea, para reducir las infecciones postoperatorias.

4.2 Posología y método de administración

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV se puede administrar por vías intravenosa o intramuscular. Se pueden hacer las siguientes diluciones:

<u>Dosis total (g)</u>	<u>Dosificación equivalente Sulbactam-Ampicilina (g)</u>	<u>Empaque</u>	<u>Volumen de diluyente (mL)</u>	<u>Concentración máxima final (mg/mL)</u>
1. 0,375	0,125 - 0,25	vial de 10 mL	0,8	125 - 250
2. 0,75	0,25 - 0,5	vial de 10 mL	1,6	125 - 250
3. 1,5	0,5 - 1,0	vial de 20 mL	3,2	125 - 250
4. 3,0	1,0 - 2,0	vial de 20 mL	6,4	125 - 250
5. 0,75	0,25 - 0,5	UCY 100 mL	25	10 - 20
6. 1,5	0,5 - 1,0	UCY 100 mL	50	10 - 20
7. 3,0	1,0 - 2,0	UCY 100 mL	100	10 - 20

UCY = unidad de conexión en Y

Para la administración intravenosa, el sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV se puede reconstituir con agua estéril para inyección o cualquier solución compatible (ver la sección 6.3 **Precauciones especiales de eliminación y otras formas de manipulación**). Para asegurar la disolución completa, deje que la espuma se disipe con el fin de hacer la inspección visual. La dosis se puede dar en inyección en bolo durante un mínimo 3 minutos o se puede usar en mayores diluciones como una infusión intravenosa para pasar en 15-30 minutos.

El sulbactam sódico/ampicilina sódica parenteral de Pfizer también se puede administrar por inyección intramuscular profunda; si se experimenta dolor, se puede usar una solución estéril para inyección de clorhidrato de lidocaína anhidra al 0,5% para la reconstitución del polvo.

Uso en adultos

El intervalo usual de dosificación de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV es 1,5 g a 12 g al día en dosis divididas cada 6 u 8 horas hasta una máxima dosificación diaria de sulbactam de 4 g. Las infecciones menos graves se pueden tratar con un esquema de cada 12 horas.

<u>Gravedad de la infección</u>	<u>Dosis diarias de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV (g)</u>
Leve	1,5 a 3 (0,5 + 1 a 1 + 2)
Moderada	hasta 6 (2 + 4)
Severa	hasta 12 (4 + 8)

Se pueden indicar administraciones más o menos frecuentes dependiendo de la gravedad de la enfermedad y la función renal del paciente. El tratamiento se suele continuar hasta 48 horas después de haberse resuelto la pirexia y otros signos anormales. Normalmente se da el tratamiento durante 5 a 14 días, pero el periodo de tratamiento se puede prolongar o administrar ampicilina adicional en los casos de enfermedad grave.

Cuando se tratan pacientes que tienen restringida la ingesta de sodio, se debe anotar que 1.500 mg de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV contienen aproximadamente 115 mg (5 mmol) de sodio.

Para la profilaxis de las infecciones quirúrgicas, se deben administrar 1,5-3 g de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV en la inducción de la anestesia, lo cual deja suficiente tiempo para alcanzar concentraciones efectivas en suero y tejido durante el procedimiento. La dosis se puede repetir cada 6-8 horas; se suele suspender la administración 24 horas después de la mayoría de los procedimientos quirúrgicos, a menos que esté indicado un curso terapéutico de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV.

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

Uso en niños, bebés y neonatos

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

En niños, bebés y neonatos, la dosificación se hace por lo general cada 6 u 8 horas de conformidad con la práctica usual para la ampicilina.

En neonatos durante la primera semana de vida (especialmente los 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 deterioro de la función renal

En pacientes con deterioro grave de función renal (depuración de creatinina ≤ 30 mL/min), la cinética de la eliminación del sulbactam y la ampicilina resultan afectadas por igual y de aquí que el cociente plasmático de la una a la otra permanezca constante. La dosis de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV en estos pacientes se debe dar con menos frecuencia de conformidad con la práctica usual para la ampicilina y de acuerdo a las siguientes recomendaciones:

UNASYN Guía de dosificación para pacientes con insuficiencia renal

Aclaramiento de Creatinina (mL/min/1,73m²)	Ampicilina/Sulbactam Vida Media (Horas)	Dosis recomendada de UNASYN
≥ 30	1	1,5–3,0 g cada 6h - 8h
15–29	5	1,5–3,0 g cada 12h
5–14	9	1,5–3,0 g cada 24h

Cuando se tiene disponible solamente el dato de creatinina sérica, se puede utilizar la siguiente fórmula (basada en el sexo, peso y edad del paciente) para convertir este valor de creatinina sérica en el aclaramiento de creatinina. Este valor de creatinina sérica debe representar un estado constante de la función renal.

$$\text{Hombres: } \frac{\text{peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica}}$$

$$\text{Mujeres: } 0,85 \times \text{valor anterior}$$

4.3 Contraindicaciones

El uso de este producto está contraindicado en individuos con antecedentes de reacción alérgica a cualquiera de las penicilinas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

Se han informado casos de hipersensibilidad seria y en ocasiones mortal (anafilaxia) en pacientes en terapia con penicilinas incluido el sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV. Estas reacciones pueden presentarse con más frecuencia en individuos que tienen antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina y/o reacciones a múltiples alérgenos. Se han producido informes de individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina que experimentaron reacciones graves al ser tratados con cefalosporinas. Antes de iniciar la terapia con una penicilina, se debe hacer una indagación minuciosa de las reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas, y otros alérgenos. Si sobreviene una reacción alérgica, se deberá suspender el medicamento e instaurar la terapia adecuada.

Las reacciones anafilácticas serias exigen tratamiento inmediato de emergencia con adrenalina. Se deberán administrar oxígeno, esteroides intravenosos, y manejo de la vía aérea, incluida la intubación, según estén indicados.

Se han informado reacciones severas de la piel, como necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (por sus siglas en inglés, DRESS)³⁴, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) en pacientes que reciben tratamiento con ampicilina/sulbactam. Si se produce una reacción cutánea severa, se debe interrumpir el tratamiento con ampicilina/sulbactam y comenzar un tratamiento apropiado (ver la sección 4.8 - **Efectos indeseables**).²³

Al igual que sucede con cualquier preparación de antibióticos, la observación constante en busca de signos de crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, incluidos los hongos, es esencial. En caso de que se presente la sobreinfección, se deberá suspender el medicamento e instaurar la terapia pertinente.

Se ha informado de casos de diarrea asociada con el *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de prácticamente todos los agentes antibacterianos, incluyendo sulbactam sódico/ampicilina sódica, de una gravedad que puede ir desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon lo cual conduce al crecimiento excesivo de *C difficile*.⁴⁻¹⁷

El *C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxina causan un aumento de la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir una colectomía. La DACD se tiene que considerar en todos los pacientes que presentan diarrea luego del uso de antibióticos. Es necesario hacer una historia clínica cuidadosa ya que se ha informado de casos de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.⁴⁻¹⁷

Las lesiones hepáticas inducidas por medicamentos tales como la hepatitis colestásica y la ictericia se han asociado con el uso de ampicilina/sulbactam. Los pacientes deben ser advertidos de contactar a su médico en caso de presentarse signos y síntomas de enfermedad hepática (ver sección 4.8 – **Efectos indeseables**).²⁴

Igual que sucede con cualquier agente sistémico potente, es aconsejable revisar periódicamente la disfunción de sistemas orgánicos durante la terapia prolongada; esto incluye los sistemas renal, hepático y hematopoyético. Esto reviste especial importancia en neonatos, sobre todo si son prematuros, y en otros bebés.

Dado que la mononucleosis infecciosa es de origen viral, no se deberá usar sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV en su tratamiento. Un elevado porcentaje de pacientes con mononucleosis que reciben ampicilina presenta erupción cutánea.^{18,19}

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Alopurinol: La administración concomitante de alopurinol y ampicilina aumenta sustancialmente la incidencia de erupciones cutáneas en pacientes que reciben los dos medicamentos comparados con los pacientes que reciben ampicilina sola.

Aminoglucósidos: La mezcla de ampicilina con aminoglucósidos *in vitro* ha dado lugar a un grado sustancial de inactivación mutua; si estos grupos de antibacterianos se van a administrar al mismo tiempo, hay que hacerlo en sitios separados con por lo menos 1 hora de intervalo (ver la sección 6.1 - **Incompatibilidades**).²⁰

Anticoagulantes: Las penicilinas parenterales pueden producir alteraciones de 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 estrógenos: Se han producido informes de casos de reducción de la eficacia de los anticonceptivos orales en mujeres que toman ampicilina, dando lugar a embarazo no planificado. Si bien la asociación es débil, a las pacientes se les deberá dar la opción de usar un método alternativo o adicional de anticoncepción mientras toman ampicilina.

Metotrexato: El uso concurrente con las penicilinas ha dado lugar a una disminución de la depuración del metotrexato y un correspondiente aumento de la toxicidad del metotrexato. Los pacientes deberán someterse a vigilancia estrecha. Puede que sea necesario aumentar las dosificaciones de leucovorina y administrarlo durante periodos más largos.

Probenecid: El probenecid disminuye la secreción tubular renal de la ampicilina y el sulbactam cuando se usan al mismo tiempo; este efecto se traduce en aumento y prolongación de las concentraciones séricas, vida media de eliminación prolongada, y aumento del riesgo de toxicidad.

Interacciones con exámenes de laboratorio: Se puede observar una glucosuria falsa-positiva en el parcial de orina con el uso del reactivo de Benedict, el reactivo de Fehling, y el Clinitest®. Luego de la administración de ampicilina a mujeres embarazadas se ha observado una disminución transitoria de la concentración plasmática del estriol conjugado total, estriol-glucurónido, estrona conjugada y estradiol. Este efecto también puede presentarse con sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV.²¹

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Los estudios de reproducción en animales no han arrojado evidencias de deterioro de la fertilidad o daño para el feto a causa del sulbactam y la ampicilina.

Uso Durante el Embarazo

El sulbactam y la ampicilina atraviesan la barrera placentaria.²⁸ No se ha establecido la seguridad del uso durante el embarazo. Por lo tanto, sulbactam sódico/ampicilina sódica debe usarse durante el embarazo solo si los beneficios superan los riesgos potenciales.²⁷

Uso Durante la Lactancia

Concentraciones bajas 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, como diarrea en el niño. Sulbactam sódico/ampicilina sódica se puede usar durante la lactancia si los beneficios superan los riesgos potenciales.²⁷

4.7 Efectos sobre la habilidad para manejar y usar máquinas

Ninguno conocido.

4.8 Efectos indeseables

Con sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV se pueden observar las reacciones adversas asociadas con el uso de ampicilina sola.

Todas las RAM enumeradas son presentadas según la clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) MedDRA. Dentro de cada categoría de frecuencia, las RAM se presentan en orden de gravedad. La gravedad de cada RAM fue determinada por importancia clínica.

Tabla 1: RAM ordenadas por SOC y categorías de frecuencias del CIOMS enumeradas en orden decreciente de gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.³³

Clasificación por órganos y sistemas	Común ≥1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones				Colitis pseudomembranosa Infección por <i>Candida</i> ³⁶
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia Trombocitopenia Eosinofilia	Neutropenia Leucopenia		Agranulocitosis Anemia hemolítica Púrpura trombocitopénica
Trastornos del sistema inmunológico				Choque anafiláctico Reacción anafiláctica Choque anafilactoide Reacción anafilactoide

Tabla 1: RAM ordenadas por SOC y categorías de frecuencias del CIOMS enumeradas en orden decreciente de gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.³³

Clasificación por órganos y sistemas	Común ≥1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
				Síndrome de Kounis Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea		Convulsión Mareos Somnolencia Sedación
Trastornos vasculares	Flebitis			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastino				Disnea
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Vómito	Dolor Abdominal Náusea Glositis	Enterocolitis Melena Dispepsia Estomatitis Decoloración de la lengua
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirubinemia			Hepatitis colestásica Colestasis Ictericia Función hepática anormal
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Sarpullido Prurito		Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos ³⁵ Dermatitis exfoliativa Eritema multiforme Pustulosis exantemática aguda generalizada Enfermedad de IgA lineal ³⁵ Angioedema Urticaria Dermatitis
Trastornos renales y urinarios				Nefritis tubulointersticial
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Artralgia ³⁶
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Dolor en el sitio de la inyección	Fatiga Malestar		Reacción en el sitio de la inyección
Pruebas	Aumento de la alanina			

Tabla 1: RAM ordenadas por SOC y categorías de frecuencias del CIOMS enumeradas en orden decreciente de gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.³³

Clasificación por órganos y sistemas	Común ≥1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
complementarias	aminotransferasa Aumento del asparato aminotransferasa			

4.9 Sobredosis

La información disponible sobre la toxicidad aguda de la ampicilina sódica y el sulbactam sódico en seres humanos son limitados. Es de esperar que la sobredosificación del medicamento produzca manifestaciones que son ante todo extensiones de las reacciones adversas informadas con el medicamento. Es preciso tener en cuenta el hecho de que las concentraciones elevadas de los antibióticos β-lactámicos en el LCR puedan causar efectos neurológicos, incluidas convulsiones. Dado que la ampicilina y el sulbactam se extraen de la circulación por hemodiálisis, estos procedimientos pueden aumentar la eliminación del medicamento del organismo si sobreviene sobredosificación en pacientes que tienen deterioro de la función renal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de penicilinas, que incluyen inhibidores de beta-lactamasa; Código ATC: J01CR01.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Es un inhibidor irreversible de las beta-lactamasas más importantes que se presentan en los organismos resistentes a la penicilina. 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 en que se usaron cepas resistentes, en las cuales el sulbactam sódico exhibió marcados efectos sinérgicos 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 este producto es la ampicilina la cual, a semejanza de la penicilina benzatínica, actúa contra organismos sensibles durante la etapa de multiplicación activa por la inhibición de la biosíntesis del mucopéptido de la pared celular.

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV es efectivo contra un amplio espectro de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas que incluyen: *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* (incluido resistente a la penicilina y algunas cepas resistentes a la meticilina);

Streptococcus pneumoniae, *Streptococcus faecalis* y otras especies de *Streptococcus*; *Haemophilus influenzae* y *parainfluenzae* (tanto cepas beta-lactamasa positivas como negativas); *Branhamella catarrhalis*; anaerobios, incluido *Bacteroides fragilis* y especies relacionadas; *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, especies de *Proteus* (tanto indol-positivo como indol-negativo), *Morganella morganii*, especies de *Citrobacter*, especies de *Enterobacter*, *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae*.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV se difunde fácilmente dentro la mayoría de los tejidos y fluidos corporales humanos. La penetración en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo es baja excepto cuando las meninges están inflamadas. Se alcanzan elevadas concentraciones de sulbactam y ampicilina en la sangre luego de la administración intravenosa o intramuscular y ambos componentes tienen una vida media de aproximadamente 1 hora. La mayoría del sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV se excreta sin cambios en la orina.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Mientras que se observa glucogenosis reversible en animales de laboratorio, este fenómeno dependía de la dosis y del tiempo, y no se espera que se desarrolle en dosis terapéuticas y en los niveles plasmáticos correspondientes obtenidos durante periodos relativamente breves de tratamiento combinado de ampicilina/sulbactam en humanos.²⁹

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico. Los componentes individuales, ampicilina y sulbactam, arrojaron resultados negativos para mutagenicidad.³⁰

Se han realizado estudios sobre reproducción en ratones y ratas con sultamicilina, un pro-fármaco de administración oral que se hidroliza *in vivo* para liberar ampicilina y sulbactam, en dosis que superaban la dosis en humanos y éstos no han revelado evidencia de deterioro de la fertilidad o daño fetal.³¹

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Incompatibilidades

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV y aminoglicósidos deben ser reconstituídos y administrados por separado, lo anterior debido a la inactivación *in vitro* de los aminoglicósidos por cualquiera de las aminopenicilinas.

6.2 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar a una temperatura inferior a 30°C. No se deje al alcance de los niños.

6.3 Precauciones especiales de eliminación y otras formas de manipulación

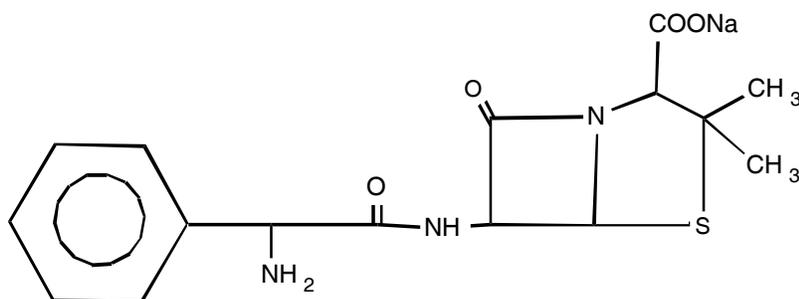
El sulbactam sódico es compatible con la mayoría de las soluciones intravenosas, pero la ampicilina sódica y por ende el sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV es menos estable en soluciones que contienen dextrosa u otros carbohidratos, y no se debe mezclar con derivados sanguíneos o hidrolizados de proteínas. La ampicilina y por ende el sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV es incompatible con los aminoglucósidos y no se deben mezclar físicamente en el mismo recipiente (ver la sección 4.2 - **Posología y método de administración**). La solución concentrada para administración intramuscular se debe usar dentro la hora siguiente a la reconstitución. Los tiempos para el uso con diferentes diluyentes para infusión intravenosa son los siguientes:

Diluyente	Concentración Sulbactam + Ampicilina	Periodos de uso (en horas)	
		25°C	4°C
Agua estéril para inyección	hasta 45 mg/mL 45 mg/mL hasta 30 mg/mL	8	48 72
Cloruro de sodio isotónico	hasta 45 mg/mL 45 mg/mL hasta 30 mg/mL	8	48 72

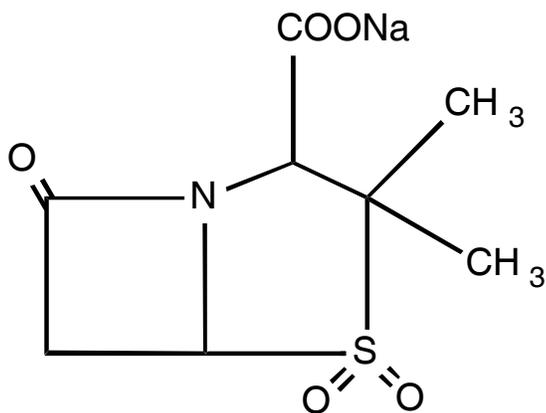
Diluyente	Concentración Sulbactam + Ampicilina	Periodos de uso (en horas)	
		25°C	4°C
M/6 Solución lactato sodio	hasta 45 mg/mL hasta 45 mg/mL	8	8
Dextrosa al 5% en agua	15 a 30 mg/mL hasta 3 mg/mL hasta 30 mg/mL	2 4	4
Dextrosa al 5% en 0,45% NaCl	hasta 3 mg/mL hasta 15 mg/mL	4	4
10% azúcar invertido en agua	hasta 3 mg/mL hasta 30 mg/mL	4	3
Lactato de Ringer	hasta 45 mg/mL hasta 45 mg/mL	8	24

6.4 Estructura y nombre químico

La ampicilina sódica es un derivado del núcleo de la penicilina, el ácido 6-aminopenicilánico. En términos químicos, es monosodio (2S, 5R, 6R)-6-[(R)-2-amino-2-fenilacetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico, con un peso molecular de 371,39. Su fórmula química es $C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$ y su fórmula estructural es la siguiente:



El sulbactam sódico es un derivado del núcleo de la penicilina. En términos químicos, es la sulfona del penicilinato de sodio, sodio (2S, 5R)-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico 4,4-dióxido. Su fórmula química es $C_8H_{10}NNaO_5S$ y su peso molecular es 255,22. Su fórmula estructural es la siguiente:



7. REFERENCIAS

1. 2.5 Clinical Overview: To support the addition of ADR frequencies and the ADR's Cholestasis and Hepatitis cholestatic to the label, July 2013.
2. Report of CIOMS Working Groups III and V, Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs, Second Edition.
3. Periodic Safety Update Report (PSUR) Sulbactam/Ampicillin Report (01Apr98 – 31Mar03).
4. Letter from FDA issued 29 September 2006 (received 10 October 2006).
5. Wysowski DK. Increase in deaths related to enterocolitis due to *Clostridium difficile* in the United States, 1999-2002. *Public Health Reports* 2006;121:361-362.
6. *Clostridium difficile*: deaths increase in 2005. Deaths: Office for National Statistics, England and Wales. Available at: <http://www.statistics.gov.uk/cci/nugget.asp?id=1735> Accessed May, 2007.
7. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353:2433-2441.
8. Loo VC, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman, MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-2449.
9. Chernak E, Johnson CC, Weltman A, McDonald LC, Wiggs L, Killgore G, et al. Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk---four states, 2005. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2005;54(47);1201-1205.
10. Pepin J, Valiquette L, Alary M-E, Villemure P, Pelletier A, Forget K, Pepin K, Chouinard D. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004;171:466-472.
11. Morris AM, Jobe BA, Stoney M, Sheppard BC, Deveney CW, Deveney KE. *Clostridium difficile* colitis: an increasingly aggressive iatrogenic disease? *Arch Surg* 2002; 137:1096-1100.
12. McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, Roghmann M-C. Fluoroquinolone use and *Clostridium*-*difficile* associated diarrhea. *Emerging Infect Dis* 2003;9:730-733.

13. Thomas C, Stevenson M, Williamson DJ, Riley TV. Clostridium difficile-associated diarrhea: epidemiological data from Western Australia associated with a modified antibiotic policy. *Clin Infect Dis* 2002;35:1457-1462.
14. D. Levy et al, Antibiotics and C. difficile Diarrhea in the Ambulatory Care Setting, *Clin. Therapeutics*, 2000; 22 (1): 91-102.
15. G. Cote and A. Buchman, Antibiotic-associated Diarrhea, *Expert Opin. Drug Saf.* (2006) 5(3):361-372.
16. Kuijper E., et al, Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe, *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl. 6): 2–18.
17. Gifford AH and Kirkland KB, Risk factors for Clostridium difficile-associated diarrhea on an adult hematology-oncology ward, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2006) 25:751–755.
18. Bierman CW, Pierson WE, Zeitz SJ, et al: Reactions associated with ampicillin therapy. *JAMA* 1972; 220:1098-1100.
19. Patel BM: Skin rash with infectious mononucleosis and ampicillin. *Pediatrics* 1967; 40:910-911.
20. Tindula RJ, Ambrose PJ, Harralson AF. Aminoglycoside inactivation by penicillins and cephalosporins and its impact on drug-level monitoring. *Drug Intell Clin Pharm.* 1983;17(12):906-8.
21. Adlercreutz H, Martin F, Lehtinen T. Effect of ampicillin administration on plasma conjugated and unconjugated estrogen and progesterone levels in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1977;128(3):266-271.
22. 2.5 Clinical Overview: To support the addition of 8 ADRs to the CDS, November 2013.
23. 2.5 Clinical Overview: To Support the Addition of a Warning Statement on Severe Cutaneous Adverse Reaction (SCAR) To Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use of the Core Data Sheet, June 2016.
24. 2.5 Clinical Overview: To Support the Addition of a Warning Statement on Hepatotoxicity to Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use of the Core Data Sheet, August 2016.
25. Sulbactam Sodium/Ampicillin Sodium (IM/IV) 2.5 Clinical Overview: To Support the Addition of Adverse Drug Reactions to Section 4.8 of the Core Data Sheet, July 2017.

26. Adverse Drug Reaction Frequency Justification Document Sulbactam Sodium/Ampicillin Sodium (IM/IV), July 2017.
27. Sulbactam Ampicillin 2.5 Clinical Overview CDS Update to Section 4.6 Pregnancy and Lactation, May 2018.
28. 2.5 Clinical Overview: To Support the Update to Section 4.6, Fertility, Pregnancy and Lactation, September 2019.
29. 2.4 Nonclinical Overview (Ampicillin/Sulbactam): Approval date 14-June-2010. Pages 19, 29-30.
30. 2.4 Nonclinical Overview (Ampicillin/Sulbactam): Approval date 14-June-2010. Pages 19-21.
31. 2.4 Nonclinical Overview (Ampicillin/Sulbactam): Approval date 14-June-2010. Pages 22-23.
32. 2.5 Clinical Overview: CDS Update to Section 4.8 Undesirable Effects (Kounis syndrome), September 2019.
33. Adverse Drug Reaction Frequency Justification Document Sulbactam Ampicillin, September 2019.
34. 2.5 Clinical Overview, Updates to Ampicillin/Sulbactam (IM/IV) and Sultamicillin (Tablets and Oral Suspension) Product Information: Addition of ADRs “Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms” and “Linear IgA Bullous Dermatitis (Linear IgA Disease)”, March 2024
35. Adverse Drug Reaction Frequency Justification Document, Sulbactam Sodium/Ampicillin Sodium (IM/IV) , March 2024
36. 2.5 Clinical Overview, Proposed Updates To Sulbactam Sodium/Ampicillin Sodium (IM/IV) Product Information: Addition of ADRs Arthralgia And Candida Infection; Movement of ADR Pseudomembranous Colitis to the SOC Infections and Infestations, July 2024