DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento de Producto:	Sultamicilina Tabletas, Polvo para Suspensión Oral
Documento de Producto Referencia No.:	CDS versión 7.0
Fecha de la Última Revisión:	6 de octubre del 2016
Reemplaza:	27 de junio de 2016

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

UNASYN 375 mg Tabletas
UNASYN SUSPENSIÓN ORAL 250 mg/5 ml

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

La sultamicilina es un éster doble en el cual la ampicilina y el inhibidor de la betalactamasa sulbactam se unen vía un grupo metileno. Químicamente es un éster oximetilpenicilinato sulfona de la ampicilina y tiene un peso molecular de 594,7.

La sultamicilina es un precursor mutuo del sulbactam y de la ampicilina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Tabletas recubiertas y polvo para suspensión.

UNASYN 375 mg Tabletas: contienen la sal de tosilato equivalente a 375 mg de sultamicilina que proporciona el equivalente de 147 mg de sulbactam y 220 mg de ampicilina.
Además, contienen 34 mg de lactosa anhidra y 105 mg de almidón de maíz seco.

UNASYN SUSPENSIÓN ORAL: polvo para suspensión que después de reconstituirlo con agua da un equivalente de 250 mg de sultamicilina base por cada 5 ml.
Además, contiene 3387,5 mg de sacarosa.

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas

La sultamicilina está indicada en infecciones causadas por microorganismos sensibles. Entre las indicaciones típicas se encuentran las infecciones en el tracto respiratorio superior incluyendo sinusitis, otitis media y tonsilitis; infecciones en el tracto respiratorio inferior incluyendo neumonías bacterianas y bronquitis; infecciones del tracto urinario y pielonefritis; infecciones de la piel y tejidos blandos, e infecciones gonocócicas.

La sultamicilina puede también estar indicada en pacientes que requieran una terapia con sulbactam/ampicilina luego de un tratamiento con sulbactam/ampicilina sódica IM/IV.

4.2. Posología y método de administración

La dosis recomendada de sultamicilina en adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada) es de 375-750 mg por vía oral dos veces al día.

Tanto en adultos como en niños, el tratamiento usualmente se continúa hasta 48 horas después de que cedió la fiebre y otros signos y síntomas de la enfermedad. El tratamiento normalmente se suministra durante 5-14 días -pero puede extenderse, si se considera necesario.

En el tratamiento de gonorreas no complicadas, la sultamicilina puede suministrarse a manera de una dosis única de 2,25 g (seis tabletas de 375 mg). Deberá administrarse concomitantemente 1,0 g de probenecid con el fin de prolongar las concentraciones plasmáticas de sulbactam y ampicilina.

En aquellos casos de gonorrea que exhiben lesiones sospechosas propias de la sífilis, se deberán efectuar exámenes de campo oscuro antes de administrar sultamicilina, y mensualmente pruebas serológicas durante un mínimo de cuatro meses.

Se recomienda que haya un tratamiento de por lo menos 10 días ante cualquier infección causada por estreptococos hemolíticos a fin de prevenir la ocurrencia de fiebre reumática aguda o glomerulonefritis.

<u>Uso en Infantes y Niños</u>

El rango de dosificación de la sultamicilina para la mayoría de las infecciones en niños con pesos menores a 30 kg oscila entre 25 - 50 mg/kg/día por vía oral divididos en dos dosis, dependiendo de la severidad de la infección y del juicio del médico. En niños con pesos de 30 kg o más, se deberá emplear la dosis de adultos.

<u>Uso en Pacientes con Disfunción Renal</u>

En pacientes con severo deterioro de la función renal (depuración de creatinina <30 mL/min), la cinética de eliminación del sulbactam y de la ampicilina se ve similarmente afectada con lo cual

la relación entre estas dos drogas en el plasma permanecerá constante. Por consiguiente, las dosis de sultamicilina en estos pacientes deberán administrarse con una menor frecuencia siguiendo las prácticas usuales previstas para la ampicilina.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso

Reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente fatales se han reportado en pacientes bajo terapia con penicilinas, incluyendo dentro de éstas la sultamicilina[3]. Tales reacciones suelen ocurrir con mayor frecuencia en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas y/o reacciones de hipersensibilidad a múltiples alérgenos. Existen reportes de individuos con historia de hipersensibilidad a la penicilina quienes han experimentado reacciones severas cuando se tratan con cefalosporinas. Antes de iniciar una terapia con una penicilina, deberá realizarse una cuidadosa indagación sobre episodios previos de reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas y a otros alérgenos. Si ocurre alguna reacción alérgica, deberá suspenderse la droga e instituirse luego el apropiado tratamiento.

La ocurrencia de reacciones anafilácticas graves exige el tratamiento inmediato, de urgencia, con adrenalina. Entre otras medidas a tomar se incluyen la aplicación de oxígeno, la administración de esteroides intravenosos y el manejo de las vías aéreas, incluyendo la intubación, siempre y cuando procedan tales acciones.

Se han informado reacciones severas de la piel, como necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatitis exfoliativa y eritema multiforme en pacientes que reciben tratamiento con ampicilina/sulbactam. Si se produce una reacción cutánea severa, se debe interrumpir el uso del producto y comenzar un tratamiento apropiado (ver sección 4.8 Efectos indeseables)[27,28].

Tal como sucede con otras preparaciones antibióticas, es esencial la observación constante en busca de signos de crecimiento exacerbado de microorganismos no susceptibles a la droga, incluyendo hongos. En caso de presentarse sobreinfecciones, deberá descontinuarse el medicamento y/o iniciarse el tratamiento adecuado.

Se ha reportado diarrea asociada con *Clostridium difficile* (CDAD) con el uso de la mayoría de los agentes antibacterianos, incluyendo sultamicilina, y la severidad puede variar de diarrea moderada a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos que alteran la flora normal del colon favorecen el crecimiento de *Clostridium difficile*[7-20].

Clostridium difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de diarrea asociada con *Clostridium difficile* (CDAD). Las hipertoxinas que producen cadenas de *Clostridium difficile* causan incremento de la morbilidad y mortalidad ya que estas infecciones pueden ser

refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La diarrea asociada con *Clostridium difficile* (CDAD) debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibióticos. Una historia médica cuidadosa es necesaria ya que se ha reportado que la diarrea asociada con *Clostridium difficile* (CDAD) puede ocurrir después de más de dos meses de la administración de los agentes antibacterianos[7-20].

La 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). [28]

Debido a que la mononucleosis infecciosa tiene un origen viral, no deberá usarse en su tratamiento ampicilina. Un alto porcentaje de pacientes con mononucleosis infecciosa desarrollan erupciones cutáneas cuando se tratan con ampicilina.

Es aconsejable valorar periódicamente si hay disfunción de órganos (hígado) o sistemas (renal o hematopoyético) durante un tratamiento prolongado.

La ruta principal de excreción de la ampicilina y el sulbactam es renal cuando se administra sultamicilina por vía oral. Debido a que la función renal en los neonatos no se encuentra completamente desarrollada, esto se debe considerar cuando se use sultamicilina en neonatos.

<u>Tabletas</u>

Las tabletas contienen lactosa, debido a esto, los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, de deficiencia de lactasa o de mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento[21].
Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

<u>Polvo para suspensión oral</u>

El polvo para suspensión oral contiene sacarosa, debido a esto, los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la fructosa, de mala absorción de glucosa-galactosa o de insuficiencia de -isomaltasa no deben tomar este medicamento[21].
Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

4.5. Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

<u>Alopurinol</u>

La administración concurrente de alopurinol y ampicilina incrementa de manera sustancial la incidencia de erupciones cutáneas en pacientes que reciben ambas drogas, en comparación con los pacientes que reciben la ampicilina sola.

Anticoagulantes

Las penicilinas pueden producir alteraciones en las pruebas de agregación plaquetaria y coagulación. Estos efectos pueden ser aditivos con los de los anticoagulantes[1].

Drogas bacteriostáticas (cloranfenicol, eritromicina, sulfonamidas y tetraciclinas)

Las drogas bacteriostáticas pueden interferir con el efecto bactericida de las penicilinas; por consiguiente, es mejor evitar un tratamiento concurrente con dichos bacteriostáticos[2].

Anticonceptivos orales que contienen estrógenos

Se han reportado casos de reducción de la eficacia de los anticonceptivos orales en mujeres que reciben ampicilina, dando lugar a embarazos no deseados. Si bien la asociación es débil, se les deberá ofrecer a las pacientes opciones respecto al uso de un método alterno o adicional de contracepción mientras siguen un tratamiento con ampicilina[2].

Metotrexato

El uso concurrente con penicilinas provoca una disminución en la depuración del metotrexato dando paso a un incremento correspondiente en la toxicidad del metotrexato. Los pacientes deberán monitorearse estrechamente. Puede ser necesario aumentar las dosis de leucovorina y administrarlo por períodos más prolongados de tiempo[2].

Probenecid

El probenecid disminuye la excreción renal tubular de la ampicilina y del sulbactam cuando se usa concomitantemente. Este efecto conduce a la obtención de concentraciones séricas más prolongadas e incrementadas, a un período de vida media de eliminación prolongado, y a un riesgo incrementado de toxicidad[2].

Interacciones con las Pruebas de Laboratorio

Pueden observarse falsos positivos de glicosuria en análisis de orina cuando se usa el reactivo de Benedict, el reactivo de Fehling, o el Clinitest™. Después de la administración de ampicilina a mujeres embarazadas, se ha observado un decrecimiento temporal en las concentraciones plasmáticas totales de estriol conjugado, estriol-glucurónido, estrona conjugada y estradiol. Este efecto puede también ocurrir con sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV[2].

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso Durante el Embarazo

Los estudios de reproducción en animales no han reportado evidencias de alteraciones en la fertilidad o de daños a los fetos debidos a la sultamicilina. El sulbactam atraviesa la barrera placentaria. No se ha establecido la seguridad de su uso durante el embarazo. Por lo tanto, se

debe usar sultamicilina durante el embarazo solo si los posibles beneficios superan los posibles riesgos[21].

Uso Durante la Lactancia

No se recomienda consumir sultamicilina durante la lactancia[21]. Concentraciones bajas de ampicilina y sulbactam son excretadas en la leche. Esto se debe considerar si el neonato está expuesto debido a su inmadurez de su sistema renal.

4.7. Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas

Ninguno conocido

4.8. Efectos indeseables

La sultamicilina es generalmente bien tolerada. La mayoría de los efectos secundarios fueron de naturaleza leve o moderada y normalmente tolerados con el tratamiento continuo.

Infecciones e infestaciones: colitis pseudomembranosa

Trastornos del sistema inmunitario: choque anafiláctico, reacción anafiláctica, hipersensibilidad[3]

Trastornos del sistema nervioso: mareos,[3] somnolencia, sedación, dolor de cabeza

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea[3]

Trastornos gastrointestinales: enterocolitis, melena, diarrea, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, náuseas[3]

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: angioedema, urticaria, dermatitis, erupción, prurito[3]

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: fatiga, malestar

Pueden observarse con la sultamicilina aquellas reacciones adversas asociadas con el uso de la ampicilina sola. Entre las reacciones adversas asociadas con el uso de ampicilina y/o sulbactam/ampicilina IM/IV, se incluyen:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: agranulocitosis, anemia hemolítica,[4,5] púrpura trombocitopénica,[4,5] trombocitopenia,[4,5] leucopenia,[4,5] neutropenia,[5] eosinofilia,[4,5] anemia[4,5]

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones[4]

Trastornos gastrointestinales: glositis, estomatitis, decoloración de la lengua[4]

Trastornos hepatobiliares: colestasis hepática,[22] colestasis,[22] hiperbilirrubinemia[28], función

hepática anormal, ictericia[4,5] (ver Sección 4.4- Advertencias y precauciones especiales para su uso)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: necrólisis epidérmica tóxica,[4,5] síndrome de Stevens-Johnson,[4] eritema multiforme,[4,5] dermatitis exfoliativa[5] (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso).

Trastornos renales y urinarios: nefritis tubulointersticial[4,5]

Investigaciones: agregación plaquetaria anormal,[5] aumento en el nivel de alanina aminotransferasa, aumento en el nivel de aspartato aminotransferasa

4.9. Sobredosis

Se cuenta con limitada información acerca de la toxicidad aguda de la ampicilina sódica y del sulbactam sódico en humanos. Puede esperarse que la sobredosis produzca ciertas manifestaciones las cuales corresponden fundamentalmente a extensiones de las reacciones adversas reportadas con el medicamento. Debe considerarse la probabilidad de aparición de efectos neurológicos, incluyendo convulsiones, provocadas por las concentraciones altas de antibióticos β-lactámicos en el líquido cefaloraquídeo (LCR). En razón a que la ampicilina y el sulbactam se remueven ambos de la circulación por hemodiálisis, estos procedimientos pueden estimular la eliminación de la droga del cuerpo en caso de que se presente sobredosis en pacientes con función renal deteriorada[6].

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de penicilinas, que incluyen inhibidores de betalactamasa; Código ATC: J01CR04.

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 los microorganismos resistentes a la penicilina. Mientras que la actividad antibacteriana del sulbactam permanece limitada al Neisseriaceae, el potencial del sulbactam sódico en prevenir la destrucción de penicilinas y cefalosporinas por parte de microorganismos resistentes se confirmó en estudios llevados a cabo en microorganismos completos y usando cepas resistentes, estudios que además demostraron que el sulbactam exhibía efectos sinergísticos marcados en asociación con penicilinas y cefalosporinas. Debido a que el sulbactam puede unirse también a algunas proteínas que se ligan a las penicilinas, algunas cepas sensibles se tornan más susceptibles a la combinación que al antibiótico betalactámico solo.

El componente bactericida de este producto es la ampicilina, la cual, al igual que la penicilina bencílica, actúa contra organismos sensibles durante la etapa de multiplicación activa gracias a

que efectúa la inhibición de la biosíntesis de los mucopéptidos de la pared celular.

La sultamicilina es eficaz contra una amplia gama de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas entre las que se incluyen: *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* (incluyendo cepas resistentes a la penicilina y algunas resistentes a la meticilina); *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus faecalis y* otras especies de *Streptococcus*; *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae* (tanto cepas productoras o no de betalactamasas); *Moraxella catarrhalis;* anaerobios, incluyendo *Bacteroides fragilis y* especies emparentadas; *Escherichia coli, Klebsiella spp*., *Proteus spp*., (tanto indol positivas como indol-negativas), *Enterobacter spp*., *Morganelli morganii, Citrobacter spp*., *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae.*

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Luego de la administración en humanos, la sultamicilina se hidroliza durante la absorción para proporcionar así el sulbactam y la ampicilina en una proporción molar de 1:1 en la circulación sistémica. La biodisponibilidad de una dosis oral es 80% la de una dosis intravenosa igual de sulbactam y ampicilina. La administración después de los alimentos no afecta la biodisponibilidad sistémica de la sultamicilina. Las concentraciones séricas pico de la ampicilina luego de la administración de sultamicilina son aproximadamente dos veces las logradas con una dosis igual de ampicilina oral. En voluntarios sanos, los períodos de vida media de eliminación son de aprox. 0.75 y 1.0 horas para el sulbactam y la ampicilina, respectivamente, en donde el 50%-75% de cada uno de los agentes se excretan sin cambio alguno por la orina. Los períodos de vida media de eliminación se incrementan en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con disfunción renal. Probenecid disminuye la secreción renal tubular de ampicilina y sulbactam. El uso concomitante de probenecid con sultamicilina resulta en un aumento y prolongación de los niveles en sangre de ampicilina y sulbactam (Ver sección 4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

5.3 Datos de seguridad preclínica

Mientras que se observa glucogénesis 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[23].

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico. Los componentes individuales de sultamicilina (ampicilina/sulbactam) arrojaron resultados negativos para mutagenicidad[24].

Se han realizado estudios sobre reproducción en ratones y ratas en dosis que superaban la dosis en humanos y estos no han revelado evidencia de deterioro de la fertilidad o daño al feto debido a la sultamicilina[25]. Sin embargo, no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1. Precauciones especiales de almacenamiento

- Tabletas: almacenar a una temperatura menor que 30 °C
- Polvo para suspensión oral: El producto antes de su reconstitución debe almacenarse a una temperatura menor de 30° C. Una vez reconstituido es estable durante catorce (14) días si se almacena a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

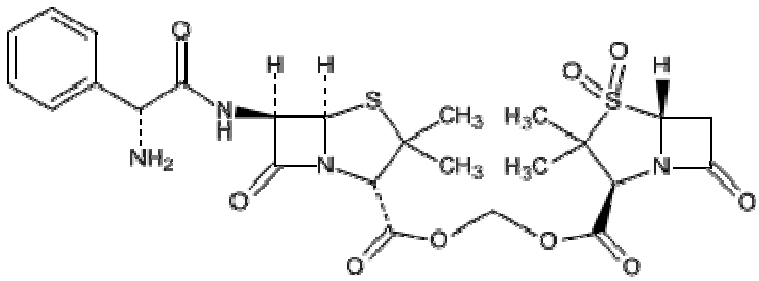
6.2. Precauciones especiales de desecho y otro tipo de manipulación

Instrucciones de reconstitución de sultamicilina, polvo para suspensión oral[26]

1. Agite el frasco para desprender el polvo.
2. Agregue agua hervida y enfriada hasta la marca roja en el frasco.
3. Agite hasta suspender el polvo.
4. Deje reposar por un minuto y vuelva a agregar agua hasta que el nivel de suspensión coincida con la marca roja en el frasco.
5. Agite el frasco hasta lograr una suspensión homogénea.
6. Conserve la suspensión reconstituida en refrigeración.
7. Después de 14 días, deseche la porción sin usar de la suspensión.
8. Agítese bien antes de cada uso.

6.3. Estructura química y nombre

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-Aminofenilacetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]heptano-2-carboxilico acido [[[(2*S*,5*R*)-3,3-dimetil-4,4-dioxido-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]hepta-2-il]carbonil]oxi]metil ester



7. REFERENCIAS

1. *Drug Interaction Facts*, Tatro, David S. (ed.) Facts and Comparisons, St. Louis, Mo.; 1997; pg.367.

2. *Drug Information for Health Care Professional*, vol. 1, 18th Ed., The United States Pharmacopeial Convention Inc, Rockville, MD;1998, pg. 2257.

3. Sultamicillin Safety Analysis Report on file (≤01FEB2000).

4. Sulbactam/ampicillin Safety Analysis Report on file (≤25NOV98).

5. *American Hospital Formulary Service*, Mcevoy, G.K.; Litvak, K.; Welsch, O.H.; et al. (EDS). American Society of health-System Pharmacists; 1999; pg. 366-367.

6. *American Hospital Formulary Service*, Mcevoy, G.K.; Litvak, K.; Welsch, O.H.; et al. (EDS). American Society of health-System Pharmacists; 1999; pg. 388.

7. Letter from FDA issued 29 September 2006 (received 10 October 2006).

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, Roghmann M-C. Fluoroquinolone use and Clostridium–difficile associated diarrhea. Emerging Infect Dis 2003;9:730-733.

16. 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.

17. D. Levy et al, Antibiotics and C. difficile Diarrhea in the Ambulatory Care Setting, Clin. Therapeutics, 2000; 22 (1): 91-102.

18. G. Cote and A. Buchman, Antibiotic-associated Diarrhea, Expert Opin. Drug Saf. (2006) **5**(3):361-372.

19. Kuijper E., et al, Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe, Clin Microbiol Infect 2006; 12 (Suppl. 6): 2–18.

20. 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.

21. 2.5 Clinical Overview. Sultamicillin CO to support CDS updates May 2011.

22. Clinical Overview_Jan10_Unasyn "cross-pollination".

23. 2.4 Nonclinical Overview (Ampicillin/Sulbactam). Approval date 14-June-2010. Pages 19, 29-30.

24. 2.4 Nonclinical Overview (Ampicillin/Sulbactam). Approval date 14-June-2010. Pages 19-21.

25. 2.4 Nonclinical Overview (Ampicillin/Sulbactam). Approval date 14-June-2010. Pages 22-23.

26. February 2015_Sultamicillin_2.5 Clinical Overview_CDS Update_Updates to Section 6.6.

27. June 2016_Sultamicillin_2 5 Clinical Overview for CDS Update_Addition of Warning to Section 4.4.

28. 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.