



## DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

*Título del Documento de Producto:* Sultamicilina Tabletas recubiertas, Polvo para Suspensión Oral

*Documento de Producto Referencia No.:* CDS versión 11.0

*Fecha de la Última Revisión:* 17 de febrero de 2025

*Reemplaza:* 02 de abril de 2024

### 1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

UNASYN 375 mg Tabletas recubiertas

UNASYN SUSPENSIÓN ORAL 250 mg/5 mL

### 2. COMPOSICIÓN 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 FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas y polvo para suspensión oral.

UNASYN 375 mg Tabletas recubiertas: 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.

UNASYN SUSPENSIÓN ORAL: polvo para suspensión oral que después de reconstituirlo con agua da un equivalente de 250 mg de sultamicilina base por cada 5 mL.

### 4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

La sultamicilina está indicada en infecciones causadas por microorganismos susceptibles. 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.

#### Uso en Infantes y Niños

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.

#### Uso en Pacientes con Disfunción Renal

En pacientes con severo deterioro de la función renal (depuración de creatinina  $\leq 30$  mL/min), la cinética de eliminación del sulbactam y de la ampicilina se ve similarmente afectada con lo cual la relación entre estos dos medicamentos 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.<sup>3</sup> 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 el medicamento 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), reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (por sus siglas en inglés, DRESS)<sup>33</sup>, 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).<sup>27,28</sup>

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

Se ha reportado diarrea asociada con *Clostridium difficile* (DACD) 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 favorece el crecimiento de *Clostridium difficile*.<sup>7-20</sup>

*Clostridium difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. 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 DACD 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 DACD puede ocurrir después de más de dos meses de la administración de los agentes antibacterianos.<sup>7-20</sup>

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).<sup>28</sup>

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.

#### Tabletas recubiertas

Las tabletas recubiertas 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.<sup>21</sup>

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

#### Polvo para suspensión oral

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.<sup>21</sup>

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**

#### Alopurinol

La administración concurrente de alopurinol y ampicilina incrementa de manera sustancial la incidencia de erupciones cutáneas en pacientes que reciben ambos medicamentos, 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.<sup>1</sup>

### Medicamentos bacteriostáticos (cloranfenicol, eritromicina, sulfonamidas y tetraciclinas)

Los medicamentos 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 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 alternativo o adicional de contracepción mientras siguen un tratamiento con ampicilina.

### 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 administrarla por períodos más prolongados de tiempo.

### 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.<sup>2</sup>

### 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<sup>TM</sup>. 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.<sup>2</sup>

## **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 y la ampicilina atraviesan la barrera placentaria.<sup>30</sup> Sin embargo, 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.<sup>21</sup>

### Uso Durante la Lactancia

No se recomienda consumir sultamicilina durante la lactancia.<sup>21</sup> 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 sobre la habilidad para manejar 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, infección por Candida<sup>29</sup>

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia<sup>4,5</sup>

Trastornos del sistema inmunitario: choque anafiláctico, reacción anafiláctica, síndrome de Kounis,<sup>31</sup> hipersensibilidad<sup>3</sup>

Trastornos del sistema nervioso: mareos,<sup>3</sup> somnolencia, sedación, dolor de cabeza

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea<sup>3</sup>

Trastornos gastrointestinales: enterocolitis, melena, diarrea, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, náuseas,<sup>3</sup> estomatitis, disgeusia,<sup>29</sup> decoloración de la lengua<sup>4</sup>

Trastornos hepatobiliares: ictericia, función hepática anormal (ver Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales para su uso)<sup>4,5</sup>

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: necrólisis epidérmica tóxica,<sup>4,5</sup> síndrome de Stevens-Johnson,<sup>4</sup> reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos<sup>33</sup>, eritema multiforme,<sup>4,5</sup> (ver Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales para su uso), angioedema, urticaria, dermatitis, erupción, prurito<sup>3</sup>

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia<sup>29</sup>

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

Investigaciones: aumento en el nivel de alanina aminotransferasa, aumento en el nivel de aspartato aminotransferasa (ver Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales para su uso)

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: agranulocitosis, anemia hemolítica,<sup>4,5</sup> púrpura trombocitopénica,<sup>4,5</sup> leucopenia,<sup>4,5</sup> neutropenia,<sup>5</sup> eosinofilia,<sup>4,5</sup> anemia<sup>4,5</sup>

Trastornos del sistema inmunitario: choque anafiláctico,<sup>29</sup> reacción anafiláctica<sup>29</sup>

Trastornos del metabolismo y de nutrición: Hipocalemia<sup>35</sup>

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones<sup>4</sup>

Trastornos gastrointestinales: glositis

Trastornos hepatobiliares: hepatitis colestásica,<sup>28</sup> colestasis,<sup>22</sup> hiperbilirrubinemia<sup>28</sup> (ver Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales para su uso)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: dermatitis exfoliativa<sup>5</sup>, pustulosis exantemática aguda generalizada<sup>29</sup> (ver Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales para su uso), enfermedad de IgA lineal<sup>33</sup>.

Trastornos renales y urinarios: nefritis tubulointersticial<sup>4,5</sup>

Investigaciones: agregación plaquetaria anormal<sup>5</sup>

#### **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  $\beta$ -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 del medicamento del cuerpo en caso de que se presente sobredosis en pacientes con función renal deteriorada.<sup>6</sup>

### **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 sinérgicos 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.*, *Morganella 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 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 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.<sup>23</sup>

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.<sup>24</sup>

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.<sup>25</sup>

## 6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

### 6.1. Precauciones especiales de almacenamiento

- Tabletas recubiertas: 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 14 días si se almacena a una temperatura entre 2°C y 8°C.

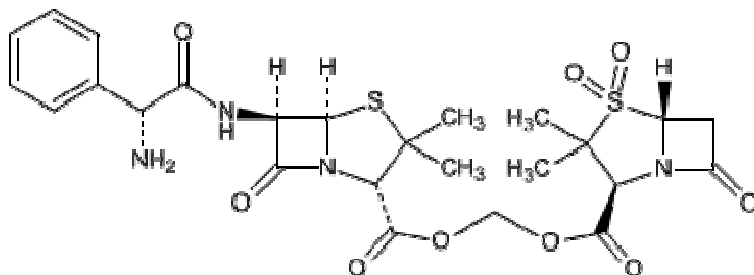
### 6.2. Precauciones especiales de desecho y otro tipo de manipulación

#### Instrucciones de reconstitución de sultamicilina, polvo para suspensión oral<sup>26</sup>

1. Ingerir después de reconstituido. Agite el frasco para soltar el polvo.
2. Deje enfriar agua hervida y agregue al frasco hasta la marca roja.
3. Agítese hasta obtener una suspensión homogénea (sin grumos).
4. Agregue agua nuevamente hasta coincidir con la marca roja y agite.
5. La suspensión ya se puede utilizar.
6. Almacenar en refrigeración el restante, agitar antes de cada toma y descarte el sobrante después de 14 días.

### 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-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico ácido [[[[(2*S*,5*R*)-3,3-dimetil-4,4-dióxido-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hepta-2-il]carbonil]oxi]metil ester\*



## 7. REFERENCIAS

\*National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database SULTAMICILLIN. (n.d.). Obtenido en Abril 6, 2018 de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/444022#section=IUPAC-Name> (página traducida al español)

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, 18<sup>th</sup> 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.

References for CDS dated December 6, 2007

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.

References for CDS dated June 30, 2011

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.

Reference for CDS dated March 02, 2015

26. February 2015\_Sultamicillin\_2.5 Clinical Overview\_CDS Update\_Updates to Section 6.6.

Reference for CDS dated June 27, 2016

27. June 2016\_Sultamicillin\_2.5 Clinical Overview for CDS Update\_Addition of Warning to Section 4.4.

Reference for CDS dated October 06, 2016

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.

29. Sultamicillin\_2.5 Clinical Overview for CDS Update – Addition and Repositioning of ADRs in Section 4.8, March 2018.

References for CDS dated September 26, 2019

30. 2.5 Clinical Overview, To Support the Update to Section 4.6, Fertility, Pregnancy and Lactation, September 2019.

31. 2.5 Clinical Overview CDS Update to Section 4.8 Undesirable Effects (Kounis syndrome), September 2019.

32. Reference was added twice in error (see reference 34); removed in CDS version 11.

33. 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.

34. Adverse Drug Reaction Frequency Justification Document ,Sultamicillin (Tablets and Oral Suspension) , February 2025.

35. 2.5 Clinical Overview, To Support the Proposed Update to Ampicillin Sodium/Sulbactam Sodium (IM/IV) and Sultamicillin (Tablets and Oral Suspension) Product Information: Addition of Hypokalemia as an Adverse Drug Reaction, February 2025.