

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Unasyna®
Sulbactam/ampicilina
Solución
250 mg/500 mg, 500 mg/1000 mg
Inyectable

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

UNASYNA®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Sulbactam/ampicilina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

Cada frasco ampula con liofilizado contiene:

Sulbactam sódico equivalente a de sulbactam	250 mg	500 mg
Ampicilina sódica equivalente a de ampicilina	500 mg	1000 mg
La ampollita con diluyente contiene: Agua inyectable	1.6 mL	3.2 mL

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV está indicado para infecciones causadas por microorganismos susceptibles. Las indicaciones son infecciones del tracto respiratorio superior e inferior incluidas sinusitis, otitis media y epiglotitis; neumonías bacterianas; infecciones del tracto urinario y pielonefritis; infecciones intra-abdominales incluidas peritonitis, colecistitis, endometritis y enfermedad pélvica inflamatoria; septicemia bacteriana; , infecciones de piel y tejidos blandos, huesos y articulaciones e infecciones gonocócicas.

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV también se puede administrar en el período 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 como profilaxis para infección de sitio quirúrgico al final del embarazo o antes de la cesárea, para reducir las infecciones postoperatorias.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacodinámicas.

Estudios bioquímicos con sistemas bacterianos libres de células, han demostrado que el sulbactam 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 bacterias del género *Neisseriaceae*, el potencial del sulbactam sódico en la prevención de la destrucción de las penicilinas y cefalosporinas por organismos resistentes quedó confirmado en estudios 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 fijadoras de 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 glicopéptido 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* (incluyendo cepas resistentes 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*.

Propiedades farmacocinéticas.

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV se difunde fácilmente dentro la mayoría de 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.

6. CONTRAINDICACIONES

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

7. PRECAUCIONES GENERALES

Se han reportado casos de hipersensibilidad grave 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 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 graves exigen tratamiento inmediato de urgencia con adrenalina. Se deberán administrar oxígeno, esteroides intravenosos y manejo de la vía aérea, incluida la intubación, según estén indicados.

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en pacientes bajo terapia con ampicilina/sulbactam. Si se presenta alguna reacción severa en la piel se debe

descontinuar la terapia con ampicilina/sulbactam e iniciar una terapia apropiada (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

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 adecuada.

Se ha informado de casos de diarrea asociada con el *Clostridium difficile* (CDAD) con el uso de prácticamente todos los agentes antibacterianos, incluida la combinación de ampicilina sódica / sulbactam sódico (sultamicilina), 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*.

El *C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la CDAD. 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 CDAD 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 CDAD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Las lesiones hepáticas inducidas por medicamentos, tales como, hepatitis colestásica e ictericia han sido asociadas con el uso de ampicilina/sulbactam. Los pacientes deben ser advertidos de contactar a su médico en caso de presentarse algún signo o síntoma de enfermedad hepática (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

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

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.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Uso Durante el Embarazo

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

Uso Durante la Lactancia

Las 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 lactante 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.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas asociadas al uso de la ampicilina sola, pueden ser observadas con sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV.

Todas las reacciones adversas se presentan de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad. La gravedad de la reacción adversa se determinó por su importancia clínica.

Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia Trombocitopenia Eosinofilia	Neutropenia Leucopenia		Agranulocitosis Anemia hemolítica Púrpura trombocitopénica
Trastornos del sistema inmunológico				Shock anafiláctico Reacción anafiláctica Shock anafiláctico Reacción anafiláctico Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea		Convulsión Mareos Somnolencia Sedación
Trastornos vasculares	Flebitis			
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				Disnea
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Vómito	Dolor abdominal Náusea Glositis	Colitis pseudomembranosa Enterocolitis Melena Dispepsia Estomatitis Decoloración de la lengua
Trastornos hepato biliares	Hiperbilirrubinemia			Hepatitis colestásica Colestasis Ictericia Función hepática anormal
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Sarpullido Prurito		Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Dermatitis exfoliativa Eritema multiforme Pustulosis exantemática generalizada aguda Angioedema Urticaria Dermatitis
Trastornos renales y urinarios				Nefritis tubulointersticial
Trastornos generales y	Dolor en el sitio de la inyección	Fatiga Malestar		Reacción en el sitio de la inyección

Todas las reacciones adversas se presentan de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad. La gravedad de la reacción adversa se determinó por su importancia clínica.

Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<i>condiciones del sitio de administración</i>				
<i>Investigaciones</i>	Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento del asparato aminotransferasa			

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

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Alopurinol: La administración concurrente 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* resulta en un grado importante 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.

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 (cloramfenicol, 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.

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

Probenecid: El probenecid disminuye la secreción tubular renal de la ampicilina y el sulbactam cuando se usa 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.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Se puede observar una glucosuria falsa positiva en el examen general de orina con el uso del reactivo de Benedict, el reactivo de Fehling reagent, 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.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Fertilidad

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

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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

Dosis total (g)	Dosis equivalente de Sulbactam-Ampicilina (g)	Volumen de diluyente (mL)	Concentración máxima final (mg/mL)
0.375	0.125-0.25	0.8	125-250
0.75	0.25-0.5	1.6	125-250
1.5	0.5-1.0	3.2	125-250
3.0	1.0-2.0	6.4	125-250

Para la administración intravenosa, el sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV se debe reconstituir con agua estéril para inyección o cualquier solución compatible. (Véase sección **Instrucciones para el uso**). Para asegurar la disolución completa, deje que la espuma se disipe con el fin de hacer la inspección visual. La dosis se puede administrar por inyección IV directa durante 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 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.

Severidad de la infección	Dosis diaria de Sulbactam sódico/Ampicilina sódica IM/IV (g)
Leve	1.5 a 3 (0.5+1 a1+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 período de tratamiento se puede prolongar o administrar ampicilina adicional en los casos de enfermedad grave.

Cuando se tratan pacientes que tienen restringida la ingestión de sodio, debe advertirse que 1500 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 dar 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 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 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 la 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.

Instrucciones para el uso

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. 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	Períodos 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
Solución isotónica de Cloruro de sodio	Hasta 45 mg/mL 45 mg/mL Hasta 30 mg/mL	8	48 72
Solución de Lactato de sodio M/6	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 Cloruro de sodio al 0.45%	Hasta 3 mg/mL Hasta 15 mg/mL	4	4
Azúcar invertida al 10% en agua	Hasta 3 mg/mL Hasta 30 mg/mL	4	3
Solución de Ringer Lactato	Hasta 45 mg/mL Hasta 45 mg/mL	8	24

Incompatibilidades

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV y los aminoglucósidos se deben reconstituir y administrar por separado, debido a la inactivación *in vitro* de los aminoglucósidos por cualquiera de las aminopenicilinas.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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, este procedimiento puede aumentar la eliminación del medicamento del organismo si sobreviene sobredosificación en pacientes que tienen deterioro de la función renal.

15. PRESENTACIONES

Caja con frasco ampula con 250 mg/500 mg de liofilizado y ampolleta con 1.6 mL de diluyente.

Caja con frasco ampula con 500 mg/1000 mg de liofilizado y ampolleta con 3.2 mL de diluyente.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30 °C y en lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo y la lactancia.

Literatura exclusiva para médicos.

1. No existe en el mercado penicilina que no ofrezca peligros.
2. La sensibilidad de cada persona al medicamento es el factor desencadenante de reacciones alérgicas de leves a graves.

3. La penicilina, siendo inofensiva para la mayoría de los pacientes, en otros resulta altamente perjudicial, por lo que solamente el médico, basándose en su experiencia y las reacciones anteriores de las personas por el uso del medicamento, determinará si debe o no ser usado.
4. La penicilina es un medicamento útil dentro de la terapéutica actual y su prescripción y uso quedarán bajo estricta responsabilidad del médico.
5. En el caso de que se presenten accidentes por penicilina, se recomienda la aplicación inmediata de adrenalina al milésimo por vía intramuscular. Podrán utilizarse otros recursos cuando el médico así lo estime pertinente, como antihistamínicos, esteroides y otros.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
o a la línea Pfizer 01800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C. V.
Km. 63 Carretera México Toluca
Zona Industrial, C. P. 50140
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número SSA: 240M87 SSA IV
®Marca Registrada

Clave de IPP: 183300415J0113
Fecha de aprobación: 13-Nov-2019

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	25/JUL/18
PCO que revisó:	Janahara Howard
Fecha de revisión:	09 Agosto 2018
Médico que revisó :	Dr. Rafael Ricardo Valdez Vazquez
Fecha de revisión:	3/Jul/2018
Referencia:	CDS v9.0 23 May2018
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en los rubros: 4. Indicaciones terapéuticas, 5. Farmacocinética y farmacodinamia, 8. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, y 12. Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Unasyna®
Sulbactam/ampicilina
Solución
250 mg/500 mg, 500 mg/1000 mg
Inyectable

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

UNASYNA®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Sulbactam/ampicilina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

Cada frasco ampula con liofilizado contiene:

Sulbactam sódico equivalente a de sulbactam	250 mg	500 mg
---	--------	--------

Ampicilina sódica equivalente a de ampicilina	500 mg	1000 mg
---	--------	---------

La ampollita con diluyente contiene:

Agua inyectable	1.6 mL	3.2 mL
-----------------	--------	--------

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV está indicado para infecciones causadas por microorganismos susceptibles. Las indicaciones son infecciones del tracto respiratorio superior e inferior incluidas sinusitis, otitis media y epiglotitis; neumonías bacterianas; infecciones del tracto urinario y pielonefritis; infecciones intra-abdominales incluidas peritonitis, colecistitis, endometritis y enfermedad pélvica inflamatoria; septicemia bacteriana; , infecciones de piel y tejidos blandos, huesos y articulaciones e infecciones gonocócicas.

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV también se puede administrar en el período 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 como profilaxis para infección de sitio quirúrgico al final del embarazo o antes de la cesárea, para reducir las infecciones postoperatorias.

5. CONTRAINDICACIONES

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

6. PRECAUCIONES GENERALES

Se han reportado casos de hipersensibilidad grave 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 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 graves exigen tratamiento inmediato de urgencia con adrenalina. Se deberán administrar oxígeno, esteroides intravenosos y manejo de la vía aérea, incluida la intubación, según estén indicados.

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en pacientes bajo terapia con ampicilina/sulbactam. Si se presenta alguna reacción severa en la piel se debe discontinuar la terapia con ampicilina/sulbactam e iniciar una terapia apropiada (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

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 adecuada.

Se ha informado de casos de diarrea asociada con el *Clostridium difficile* (CDAD) con el uso de prácticamente todos los agentes antibacterianos, incluida la combinación de ampicilina sódica / sulbactam sódico (sultamicilina), 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*.

El *C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la CDAD. 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 CDAD 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 CDAD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Las lesiones hepáticas inducidas por medicamentos, tales como, hepatitis colestásica e ictericia han sido asociadas con el uso de ampicilina/sulbactam. Los pacientes deben ser advertidos de contactar a su médico en caso de presentarse algún signo o síntoma de enfermedad hepática (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

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

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.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Uso Durante el Embarazo

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

Uso Durante la Lactancia

Las 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 lactante 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.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas asociadas al uso de la ampicilina sola, pueden ser observadas con sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV.

Todas las reacciones adversas se presentan de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad. La gravedad de la reacción adversa se determinó por su importancia clínica.

Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia Trombocitopenia Eosinofilia	Neutropenia Leucopenia		Agranulocitosis Anemia hemolítica Púrpura trombocitopénica
Trastornos del sistema inmunológico				Shock anafiláctico Reacción anafiláctica Shock anafiláctico Reacción anafiláctico Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea		Convulsión Mareos Somnolencia Sedación
Trastornos vasculares	Flebitis			
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				Disnea
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Vómito	Dolor abdominal Náusea Glositis	Colitis pseudomembranosa Enterocolitis Melena Dispepsia Estomatitis Decoloración de la lengua
Trastornos hepato biliares	Hiperbilirrubinemia			Hepatitis colestásica Colestasis Ictericia Función hepática anormal
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Sarpullido Prurito		Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Dermatitis exfoliativa Eritema multiforme Pustulosis exantemática generalizada aguda Angioedema Urticaria Dermatitis
Trastornos renales y urinarios				Nefritis tubulointersticial
Trastornos generales y	Dolor en el sitio de la inyección	Fatiga Malestar		Reacción en el sitio de la inyección

Todas las reacciones adversas se presentan de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad. La gravedad de la reacción adversa se determinó por su importancia clínica.

Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<i>condiciones del sitio de administración</i>				
<i>Investigaciones</i>	Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento del asparato aminotransferasa			

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

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Alopurinol: La administración concurrente 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* resulta en un grado importante 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.

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 (cloramfenicol, 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.

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

Probenecid: El probenecid disminuye la secreción tubular renal de la ampicilina y el sulbactam cuando se usa 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.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Fertilidad

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

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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

Dosis total (g)	Dosis equivalente de Sulbactam-Ampicilina (g)	Volumen de diluyente (mL)	Concentración máxima final (mg/mL)
0.375	0.125-0.25	0.8	125-250
0.75	0.25-0.5	1.6	125-250
1.5	0.5-1.0	3.2	125-250
3.0	1.0-2.0	6.4	125-250

Para la administración intravenosa, el sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV se debe reconstituir con agua estéril para inyección o cualquier solución compatible. (Véase sección **Instrucciones para el uso**). Para asegurar la disolución completa, deje que la espuma se disipe con el fin de hacer la inspección visual. La dosis se puede administrar por inyección IV directa durante 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 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.

Severidad de la infección	Dosis diaria de Sulbactam sódico/Ampicilina sódica IM/IV (g)
Leve	1.5 a 3 (0.5+1 a1+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 período de tratamiento se puede prolongar o administrar ampicilina adicional en los casos de enfermedad grave.

Cuando se tratan pacientes que tienen restringida la ingestión de sodio, debe advertirse que 1500 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 dar 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 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 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 la 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.

Instrucciones para el uso

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. 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	Períodos 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
Solución isotónica de Cloruro de sodio	Hasta 45 mg/mL 45 mg/mL Hasta 30 mg/mL	8	48 72
Solución de Lactato de sodio M/6	Hasta 45 mg/mL Hasta 45 mg/mL	8	8
Dextrosa al 5% en agua	15 a 30 mg/mL Hasta 3 mg/mL	2 4	

	Hasta 30 mg/mL		4
Dextrosa al 5% en Cloruro de sodio al 0.45%	Hasta 3 mg/mL Hasta 15 mg/mL	4	4
Azúcar invertida al 10% en agua	Hasta 3 mg/mL Hasta 30 mg/mL	4	3
Solución de Ringer Lactato	Hasta 45 mg/mL Hasta 45 mg/mL	8	24

Incompatibilidades

El sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV y los aminoglucósidos se deben reconstituir y administrar por separado, debido a la inactivación *in vitro* de los aminoglucósidos por cualquiera de las aminopenicilinas.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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, este procedimiento puede aumentar la eliminación del medicamento del organismo si sobreviene sobredosificación en pacientes que tienen deterioro de la función renal.

13. PRESENTACIONES

Caja con frasco ampola con 250 mg/500 mg de liofilizado y ampolleta con 1.6 mL de diluyente.

Caja con frasco ampola con 500 mg/1000 mg de liofilizado y ampolleta con 3.2 mL de diluyente.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo y la lactancia.

Literatura exclusiva para médicos.

6. No existe en el mercado penicilina que no ofrezca peligros.
7. La sensibilidad de cada persona al medicamento es el factor desencadenante de reacciones alérgicas de leves a graves.
8. La penicilina, siendo inofensiva para la mayoría de los pacientes, en otros resulta altamente perjudicial, por lo que solamente el médico, basándose en su experiencia y las reacciones anteriores de las personas por el uso del medicamento, determinará si debe o no ser usado.
9. La penicilina es un medicamento útil dentro de la terapéutica actual y su prescripción y uso quedarán bajo estricta responsabilidad del médico.
10. En el caso de que se presenten accidentes por penicilina, se recomienda la aplicación inmediata de adrenalina al milésimo por vía intramuscular. Podrán utilizarse otros recursos cuando el médico así lo estime pertinente, como antihistamínicos, esteroides y otros.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

o a la línea Pfizer 01800 401 2002.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C. V.
Km. 63 Carretera México Toluca
Zona Industrial, C. P. 50140
Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número SSA: 240M87 SSA IV
®Marca Registrada

Clave de IPP: 183300415J0113
Fecha de aprobación: 13-Nov-2019

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	25/JUL/18
PCO que revisó:	Janahara Howard
Fecha de revisión:	09 Agosto 2018
Médico que revisó :	Dr. Rafael Ricardo Valdez Vazquez
Fecha de revisión:	3/Jul/2018
Referencia:	CDS v9.0 23 May2018
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en los rubros: 4. Indicaciones terapéuticas, 5. Farmacocinética y farmacodinamia, 8. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, y 12. Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad.