



18642/06092018

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
UNASYNA[®] COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 375 mg
(Sultamicilina tosilato)

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

UNASYNA[®]

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, sultamicilina, corresponde al éster oximetilpenicilinato sulfona de la ampicilina y tiene un peso molecular de 594,7.

3. FORMA FARMACÉUTICA

La sultamicilina se encuentra disponible en comprimidos recubiertos que contienen la sal tosilato equivalente a 375 mg de sultamicilina, la cual es un profármaco mutuo del sulbactam y ampicilina que proporciona el equivalente de 147 mg de sulbactam y 220 mg de ampicilina.

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 amigdalitis; infecciones en el tracto respiratorio bajo incluyendo neumonías bacterianas y bronquitis; infecciones del tracto urinario y pielonefritis; infecciones de la piel y tejidos blandos, e infecciones gonocócicas.

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 se continúa usualmente hasta 48 horas después que se haya resuelto la pirexia y otros signos anormales. El tratamiento normalmente se suministra durante 5-14 días, pero puede extenderse si es necesario.

En el tratamiento de gonorrea no complicada, sultamicilina puede ser administrada como dosis única de 2.25 g (seis comprimidos de 375 mg). Se debe administrar concomitantemente 1.0 g de probenecid con el fin de prolongar las concentraciones plasmáticas de sulbactam y ampicilina.



En aquellos casos de gonorrea con sospechas de lesiones de sífilis, se deben efectuar exámenes de campo oscuro antes de recibir sultamicilina, y mensualmente pruebas serológicas durante un mínimo de cuatro meses.

Se recomienda que haya al menos 10 días de tratamiento en cualquier infección causada por estreptococos hemolíticos a fin de prevenir la aparición de fiebre reumática aguda o glomerulonefritis.

Uso en Infantes y Niños

La dosificación de sultamicilina para la mayoría de las infecciones en niños con pesos menores a 30 kg es de 25 - 50 mg/kg/día por vía oral en dos dosis divididas, dependiendo de la severidad de la infección y del juicio del médico. En niños con pesos de 30 kg ó más se debe emplear la dosis usual de adultos.

Uso en Pacientes con Disfunción Renal

En pacientes con severo deterioro de la función renal (clearance de creatinina ≤ 30 mL/min), la cinética de eliminación del sulbactam y de ampicilina se ve similarmente afectada por lo tanto la relación plasmática entre estas dos drogas permanecerá constante. Por consiguiente, las dosis de sultamicilina en estos pacientes debe ser administrada con una menor frecuencia, de acuerdo con 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 de uso

Reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente fatales se han reportado en pacientes bajo terapia con penicilinas, incluyendo sultamicilina.³ Estas reacciones son más probables de ocurrir en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas y/o reacciones de hipersensibilidad a múltiples alérgenos. Ha habido reportes de individuos con historia de hipersensibilidad a la penicilina quienes han experimentado reacciones severas cuando se tratan con cefalosporinas. Antes de una terapia con 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, el fármaco debe ser discontinuado e instituirse el tratamiento apropiado.

Las reacciones anafilácticas graves requieren de tratamiento de urgencia inmediata con adrenalina. Oxígeno, esteroides intravenosos y el manejo de las vías aéreas, incluyendo intubación, deben ser administrados según indicación.

Se han informado reacciones cutáneas severas, como necrólisis epidérmica tóxica (NET),



síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatitis exfoliativa y eritema multiforme en pacientes que recibían tratamiento con ampicilina/sulbactam. Si se produce una reacción cutánea severa, el uso del producto debe interrumpirse y deberá iniciarse el tratamiento adecuado (Ver Sección 4.8, Reacciones adversas).^{27, 28}

Tal como con cualquier preparación antibiótica, es esencial la observación constante de signos de sobre crecimiento de microorganismos no susceptibles al fármaco, incluyendo hongos. Si la sobreinfección ocurriese, deberá discontinuarse el fármaco y/o iniciarse el tratamiento apropiado.

Se ha reportado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de la mayoría de los agentes antibacterianos, incluyendo sultamicilina, su gravedad puede variar de diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del intestino lo que conlleva a un crecimiento excesivo de *C. difficile*.⁷⁻²⁰

Los *C. difficile* producen toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* que producen hipertoxinas provocan un aumento de la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser resistentes a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. DACD debe ser considerada en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Se ha reportado la presencia de DACD más allá de dos meses post administración de agentes antibacterianos, por lo que es necesaria una historia clínica detallada, ante la aparición de un cuadro diarreico.⁷⁻²⁰

Lesiones hepáticas inducidas por medicamentos tales como la hepatitis colestática e ictericia han sido asociadas al uso de ampicilina/sulbactam. Se debe informar a los pacientes que si desarrollan signos y síntomas de enfermedad hepática deben contactar a su médico. (Ver Sección 4.8 – Reacciones adversas).²⁸

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

Durante la terapia prolongada es recomendable chequear periódicamente, por disfunción de sistemas de órganos, esto incluye sistema hepático, renal y hematopoyético.

La principal ruta de excreción de sulbactam y ampicilina después de la administración oral de sultamicilina es la vía urinaria. Cuando se usa sultamicilina en neonatos, se debe considerar que su función renal no está totalmente desarrollada.

Los pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de la glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.²¹

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción



Alopurinol: La administración concurrente de alopurinol y ampicilina incrementa sustancialmente la incidencia de rash en pacientes que reciben ambos fármacos 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

Fármacos bacteriostáticos (cloranfenicol, eritromicina, sulfonamidas y tetraciclinas): Los fármacos bacteriostáticos pueden interferir con el efecto bactericida de las penicilinas; por consiguiente, es mejor evitar el tratamiento concurrente.

Contraceptivos orales que contienen estrógenos: Se han reportado casos de reducción de la eficacia de los contraceptivos orales en mujeres que reciben ampicilina, dando lugar a embarazos no deseados. Si bien la asociación es débil, a las pacientes se les debe dar la opción de usar un método alternativo o adicional de contracepción mientras tomen ampicilina.

Metotrexato: El uso concurrente con penicilinas provoca un decrecimiento en la depuración de metotrexato y un correspondiente incremento en la toxicidad debida a metotrexato. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca. Puede ser necesario aumentar las dosis de Leucovorina y administrarla por períodos más prolongados de tiempo.

Probenecid: Probenecid disminuye la secreción tubular renal de ampicilina y sulbactam cuando se usa concurrentemente. Este efecto conduce a concentraciones séricas prolongadas e incrementadas, a un tiempo de vida media de eliminación prolongado, y a un riesgo incrementado de toxicidad.²

Interacciones con Pruebas de Laboratorio: Pueden observarse falsos positivos de glicosuria en análisis de orina cuando se usa el reactivo de Benedict, el reactivo de Fehling, y el ClinitestTM. 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

Estudios de reproducción en animales no han mostrado evidencias de deterioro en la fertilidad o daño a los fetos debido a sultamicilina. Sulbactam atraviesa la barrera placentaria. Sin embargo, la seguridad de su uso durante el embarazo no ha sido establecida. Por lo tanto, sultamicilina podría ser utilizada durante el embarazo sólo si los beneficios superan los riesgos potenciales.²¹

Uso Durante la Lactancia



El uso de sultamicilina durante la lactancia no es recomendado.²¹ Bajas concentraciones de ampicilina y de sulbactam son excretadas en la leche. Esto debe ser considerado ya que el recién nacido puede ser expuesto, particularmente debido a que su función renal no está totalmente desarrollada.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Ninguno conocido.

4.8 Reacciones adversas

Tabla de reacciones adversas (RAM) y frecuencias asociadas con sultamicilina listadas por orden decreciente de frecuencia dentro de cada clase de órgano o sistema.²⁸

Clase de órgano o sistema	Termino de RAM	Frecuencia n/N (%)
Infecciones e Infestaciones	Infección por <i>Candida</i>	3,4
	Colitis Pseudomembranosa	Desconocida
<u>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</u>	Trombocitopenia	Desconocida
Trastornos del Sistema Inmune	Shock Anafiláctico	Desconocida
	Reacción Anafiláctica	Desconocida
	Hipersensibilidad	Desconocida
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea	1,6
	Mareos	0,6
	Somnolencia	Desconocida
	Sedación	Desconocida
<u>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</u>	Disnea	Desconocida
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea	24,8
	Náusea	3,0
	Vómitos	1,6
	Dolor Abdominal	1,6
	Melena	0,2
	Estomatitis	0,1
	Enterocolitis	Desconocida
	Dispepsia	Desconocida
	Decoloración de la lengua	Desconocida
	<u>Disgeusia</u>	Desconocida
<u>Trastornos Hepatobiliares</u>	Ictericia	Desconocida
	Función hepática anormal	Desconocida
<u>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</u>	Prurito	2,1
	Erupción	1,0



Clase de órgano o sistema	Termino de RAM	Frecuencia n/N (%)
	Necrólisis epidérmica tóxica	Desconocida
	Síndrome Stevens-Johnson	Desconocida
	Eritema multiforme	Desconocida
	Angioedema	Desconocida
	Urticaria	Desconocida
	Dermatitis	0,2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	0,1
<u>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</u>	Fatiga	0,4
	Malestar	0,4
<u>Pruebas complementarias</u>	Alanina aminotransferasa elevada	Desconocida
	Aspartato aminotransferasa elevada	Desconocida

4.9 Sobredosis

Se cuenta con limitada información acerca de la toxicidad aguda de ampicilina sódica y de sulbactam sódico en humanos. Puede esperarse que la sobredosificación del fármaco produzca manifestaciones que son principalmente extensiones de las reacciones adversas reportadas con el fármaco. Debe considerarse el hecho de que altas concentraciones de antibióticos betalactámicos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden ocasionar efectos neurológicos, incluyendo convulsiones. Debido a que tanto ampicilina como sulbactam son removidos de la circulación por hemodiálisis, estos procedimientos pueden aumentar la eliminación del fármaco desde el cuerpo en caso de que se presente sobredosificación en pacientes con función renal deteriorada⁶.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Los estudios bioquímicos realizados en sistemas bacterianos libres de células han demostrado que sulbactam es un inhibidor irreversible de las beta-lactamasas más importantes presentes en los microorganismos penicilino-resistentes. Este posee actividad antibacteriana significativa solamente contra *Neisseriaceae* el potencial de sulbactam sódico para prevenir la destrucción de penicilinas y cefalosporinas por parte de microorganismos resistentes se confirmó en estudios en de microorganismos completos usando cepas resistentes, en los cuales sulbactam sódico exhibió marcados efectos sinérgicos en asociación con penicilinas y cefalosporinas. Debido a que sulbactam también se une a algunas proteínas que ligan 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 bencilpenicilina, actúa contra organismos sensibles durante la etapa de multiplicación activa a través de la inhibición de la biosíntesis del mucopéptido de la pared celular.

La sultamicilina es eficaz contra un amplio espectro de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas entre las que se incluyen: *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* (incluyendo cepas penicilino-resistentes y algunas cepas meticilino-resistentes); *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* y otras especies de *Streptococcus*; *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae* (tanto cepas betalactamasas positivas como negativas); *Moraxella catarrhalis*; anaerobios, incluyendo *Bacteroides fragilis* y especies relacionadas; *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 oral en humanos, la sultamicilina es hidrolizada durante la absorción para proporcionar sulbactam y ampicilina en una proporción molar 1:1 en la circulación sistémica. La biodisponibilidad de una dosis oral es 80% 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 de una dosis igual de ampicilina oral. En voluntarios sanos, la vida media de eliminación es de aprox. 0.75 y 1.0 horas para el sulbactam y la ampicilina, respectivamente, en donde el 50%-75% de cada agente son excretados en la orina en forma inalterada. Las vidas media de eliminación se incrementan en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con disfunción renal. El probenecid disminuye la secreción tubular renal de la ampicilina y del sulbactam. El consumo concomitante de probenecid y sultamicilina da como resultado niveles sanguíneos de ampicilina y sulbactam elevados y prolongados (consulte la Sección 4.5, Interacción con otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción).

5.3 Datos de seguridad preclínica

Si bien se observó glucogenosis reversible en animales de laboratorio, este fenómeno fue dosis y tiempo dependiente. Por esto, a dosis terapéuticas y niveles plasmáticos correspondientes a los alcanzados durante períodos relativamente cortos de terapia combinada de ampicilina / sulbactam en el hombre, no sería esperable que se desarrollen episodios de glucogenosis.²³

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico. Los componentes individuales de sultamicilina (ampicilina / sulbactam) no han demostrado ser mutagénicos.²⁴

Estudios de reproducción con sultamicilina han sido realizados en ratones y ratas usando dosis superiores a la dosis humana y no han evidenciado alteraciones en fertilidad o daños en el feto a causa de la sultamicilina.²⁵



6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Almidón de maíz, almidón glicolato de sodio, dióxido de titanio, estearato de magnesio, hiprolosa, hipromelosa, lactosa, macrogol 6000, talco, c.s.

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3 Período de eficacia

24 meses

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar a no más de 25° C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina impreso que contiene comprimidos en blíster de PVC/PVDC con respaldo de foil de aluminio.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 8.0

Para obtener más información, comuníquese con:

**Pfizer Chile S.A.
Departamento Médico.
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Teléfono: 2-22412035**



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.

Referencias de ficha técnica (CDS) revisadas con fecha jueves, 06 de diciembre de 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.

Referencias de ficha técnica (CDS) revisadas con fecha jueves, 30 de junio de 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.

Referencias de la Ficha Técnica (CDS) revisada con fecha del 27 de junio de 2016

26. June 2016 Sultamicillin 2.5 Clinical Overview for CDS Update Addition of Warning to Section 4.4.

Referencias de la Ficha Técnica (CDS) revisada con fecha del 06 de octubre de 2016



27. 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.

28. Sultamicillin_2.5 Clinical Overview for CDS Update – Addition and Repositioning of ADRs in Section 4.8, March 2018.