



Documento Local de Producto

Título del Documento : Sultamicilina
Última fecha de Revisión: Junio 27 de 2016
Fecha efectiva: Octubre 6 de 2016
Versión CDS: 7.0

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

UNASYN

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Unasyn tabletas 375 mg: Cada tableta contiene tosilato de sultamicilina dihidrato equivalente a sultamicilina base 375 mg.

Unasyn tabletas 750 mg: Cada tableta contiene tosilato de sultamicilina dihidrato equivalente a sultamicilina base 750 mg.

Unasyn suspensión: Cada 5 mL de suspensión reconstituida contiene 250 mg sultamicilina base

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas. Polvo para suspensión oral

La sultamicilina se encuentra disponible a manera de tabletas con película de revestimiento que contienen la sal tosilato equivalente a 375 mg y 750 mg de sultamicilina la cual a su vez es un precursor mutuo del sulbactam y la ampicilina que proporciona el equivalente de 147 mg de sulbactam y 220 mg de ampicilina y de 294 mg de sulbactam y 440 mg de ampicilina, respectivamente.

La sultamicilina también se encuentra disponible a manera de un polvo para suspensión oral que contiene sultamicilina base que luego de su reconstitución con

agua proporciona 250 mg de sultamicilina por 5 mL.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la ampicilina o en infecciones por gérmenes productores de Betalactamasas, en las cuales la ampicilina es el medicamento de elección.

La sultamicilina está indicada en infecciones causadas por microorganismos sensibles. Entre las indicaciones típicas se encuentran las infecciones en el tracto respiratorio superior incluyendo sinusitis, otitis media y amigdalitis; 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 se hayan resuelto la pirexia (fiebre) y otros signos anormales. 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 gramos (seis tabletas de 375 mg). Deberá administrarse concomitantemente 1.0 gramo 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 en dos dosis divididas, 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 la eliminación del sulbactam y de la ampicilina se ve similarmente afectada con lo cual la relación entre estos dos fármacos 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

Hipersensibilidad a las penicilinas y cefalosporinas.

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. 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 la vía aérea incluyendo la intubación, siempre y cuando sean procedentes tales acciones.

Reacciones severas en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), dermatitis exfoliativa, y eritema multiforme han sido reportados en pacientes en tratamiento con ampicilina/sulbactam. Si se produce una reacción severa de la piel, el uso del producto debe interrumpirse y el tratamiento adecuado debe iniciarse (Ver Sección 4.8 - Reacciones adversas).

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 suspenderse el medicamento y/o iniciarse el tratamiento

adecuado.

Se ha reportado diarrea asociada con *Clostridium difficile* (CDAD) con el uso de la mayoría de los agentes antibacterianos, incluyendo sultamicilina y la severidad puede variar de diarrea moderada a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon favoreciendo el crecimiento de *C. difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de diarrea asociada con *Clostridium difficile* (CDAD). Las hipertoxinas que producen cadenas de *C. difficile* causan incremento de la morbilidad y mortalidad ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La CDAD debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibióticos. Una historia médica cuidadosa es necesaria ya que se ha reportado CDAD puede ocurrir después de más de dos meses de la administración de los agentes antibacterianos.

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 consultar a su médico. (Ver sección 4.8 - Efectos Indeseables).

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.

Se aconseja verificar periódicamente por disfunción de sistemas orgánicos durante la terapia prolongada; esto incluye sistemas renal, hepático y hematopoyético.

La ruta principal de excreción del sulbactam y ampicilina después de la administración oral de sultamicilina es la vía renal. Debido a que la función renal no está desarrollada por completo en neonato, esto debe considerarse al usar sultamicilina en neonatos.

Tabletas: No deben tomar este medicamento pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o absorción inadecuada de glucosa-galactosa.

Polvo para Suspensión Oral: No deben tomar este medicamento los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, absorción inadecuada de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa.

4.5 Interacciones con Otros Medicamentos 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 ambas drogas, en comparación con los pacientes que reciben la ampicilina sola.

Anticoagulantes: Las penicilinas pueden producir alteraciones en las pruebas de

agregación plaquetaria y coagulación. Estos efectos pueden ser aditivos con los de los anticoagulantes.

Drogas bacteriostáticas (cloranfenicol, eritromicina, sulfonamidas y tetraciclinas): Las drogas bacteriostáticas pueden interferir con el efecto bactericida de las penicilinas; por consiguiente, es mejor evitar un tratamiento concurrente con dichos bacteriostáticos.

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, 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 un decrecimiento en la tasa de 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 Leucovorin y administrarlo por períodos más prolongados de tiempo.

Probenecid: El probenecid disminuye la excreción renal tubular de la ampicilina y del sulbactam cuando se usa concurrentemente. 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.

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 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.

4.6 Fertilidad, embarazo y Lactancia

Uso Durante el Embarazo

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

Utilización Durante la Lactancia

No se recomienda la utilización de sultamicilina durante la lactancia. En la leche se eliminan concentraciones bajas de ampicilina y sulbactam. Esto debe tenerse en cuenta ya que el neonato podría verse expuesto, particularmente debido a que la

función renal no se ha desarrollado completamente en los neonatos.

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Usar Máquinas

Ninguno conocido.

4.8 Efectos Indeseables

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

Infecciones e Infestaciones: Colitis pseudomembranosa.

Trastornos del Sistema Inmunitario: Choque Anafiláctico, Reacción Anafiláctica, Hipersensibilidad.

Trastornos del Sistema Nervioso: Mareo, Somnolencia, Sedación, Cefalea.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos: Disnea.

Trastornos Gastrointestinales: Enterocolitis, Melena, Diarrea, Vómito, Dolor Abdominal, Dispepsia, Náusea.

Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo: Angioedema, urticaria, dermatitis, Exantema, Prurito.

Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración: Fatiga, Malestar General.

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

Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático: Agranulocitosis, Anemia Hemolítica, Púrpura Trombocitopénica, Trombocitopenia, Leucopenia, Neutropenia, Eosinofilia, Anemia.

Trastornos del Sistema Nervioso: Convulsión.

Trastornos Gastrointestinales: Glositis, Estomatitis, Pigmentación de la lengua.

Trastornos Hepatobiliares: hepatitis colestásica, Colestasis, hiperbilirrubinemia, Función Hepática anormal, Ictericia. (Ver sección 4.4 – Advertencias especiales y precauciones para su uso)

Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo: Necrosis Epidérmica Tóxica, Síndrome

de Stevens-Johnson, Eritema multiforme, Dermatitis exfoliativa. (Ver sección 4.4 – Advertencias especiales y precauciones para su uso)

Trastornos Renales y Urinarios: Nefritis Tubulointersticial.

Pruebas analíticas: Agregación de Plaquetas anormal, Aumento de Alanina aminotransferasa, Aumento de Aspartato aminotransferasa. (Ver sección 4.4 – Advertencias especiales y precauciones para su uso)

4.9 Sobredosificación

Se cuenta con limitada información acerca de la toxicidad aguda de la ampicilina sódica y del sulbactam sódico en humanos. Puede esperarse que la sobredosificación de la droga produzca ciertas manifestaciones las cuales corresponden fundamentalmente a extensiones de las reacciones adversas reportadas con la droga. Debe considerarse la probabilidad de aparición de efectos neurológicos, incluyendo ataques, provocados por las concentraciones altas de antibióticos β -lactámicos en el fluido cerebroespinal (CSF por sus siglas en inglés). En razón a que la ampicilina y el sulbactam se remueven ambos de la circulación por hemodiálisis, estos procedimientos pueden estimular la eliminación de la droga del cuerpo en caso de que se presente sobredosificación en pacientes con función renal deteriorada.

5.0 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

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 penicilino-resistentes. Mientras que la actividad antibacteriana del sulbactam permanece limitada al Neisseriaceae, el potencial del sulbactam sódico para 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 ligarse 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 bencil-penicilina, 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 *S. epidermidis* (incluyendo cepas penicilino-resistentes y algunas meticilino-resistentes); *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* y otras especies de *Streptococcus*; *Haemophilus influenzae* y *H. 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 1.0 horas para el sulbactam y la ampicilina, respectivamente, en donde el 50-75% de cada uno de los agentes se excretan sin cambio alguno por la orina. Los períodos de vida media de eliminación se incrementan en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con disfunción renal. El Probenecid disminuye la secreción tubular renal de ampicilina y sulbactam. El uso concurrente de probenecid con sultamicilina resulta en niveles incrementados y prolongados en la sangre de ampicilina y sulbactam. (Ver Sección 4.5 – Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción).

5.3 Datos Preclínicos de Seguridad

En animales de laboratorio se observó glucogenosis aunque reversible, este fenómeno fue dependiente de la dosis y del tiempo y no se espera que se desarrolle a dosis terapéuticas y a los niveles plasmáticos correspondientes obtenidos durante los periodos relativamente cortos de tratamiento combinado de ampicilina/sulbactam en el hombre.

No se han realizado en animales estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinógeno. Los componentes individuales de sultamicilina (ampicilina / sulbactam) fueron negativas para mutagenicidad

Se han realizado estudios de efectos sobre la reproducción en ratones y ratas a dosis en exceso de la dosis para los humanos y no han revelado evidencia de deterioro de la fertilidad o daño al feto debido a sultamicilina. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.