



UNASYN 1.5 g
(Sulbactam/Ampicilina)
Polvo para Solución Inyectable

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

UNASYN 1.5g Polvo para Solución Inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de UNASYN 1.5 g Polvo para Solución Inyectable contiene:
Ampicilina sódica equivalente a 1,000.0 mg de ampicilina
Sulbactam sódico equivalente a 500.0 mg de sulbactam

Excipiente(s) con efecto conocido: El contenido de sodio por cada vial es de aprox. 5 mmol.
Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 7.1.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa

4. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para Solución Inyectable

5. DATOS CLÍNICOS

5.1 Indicaciones terapéuticas

Sulbactam/Ampicilina es efectivo contra una amplia variedad de bacterias gram-positivas y gram-negativas, entre los que se incluye: *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* (incluidas las cepas penicilino-resistentes y algunas meticilino-resistentes); *Streptococcus pneumoniae* y otros tipos de *Streptococcus*; *Enterococcus faecalis*; *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae* (cepas beta-lactamasa positivas y beta-lactamasa negativas); *Branhamella catarrhalis*; *E. coli* (la mayor parte de cepas); especies de *Klebsiella* (la mayor parte de cepas); especies de *Proteus* (indol-positivos e indol-negativos); especies de *Enterobacter* (con la excepción de *Enterobacter cloacae*); *Neisseria gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis*; anaerobios, incluyendo *Bacteroides fragilis*.

Observación: Sulbactam/Ampicilina no es efectivo contra *Pseudomonas aureginosa*.

UNASYN 1.5 g está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles a sulbactam/ampicilina, como por ejemplo:

- Infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores
- infecciones renales e infecciones del tracto urinario eferente
- infecciones intra-abdominales
- infecciones de los órganos sexuales, incluida gonorrea
- infecciones de la piel y tejidos blandos

UNASYN 1.5 g también puede ser usado para profilaxis perioperatoria en pacientes que van a cirugía abdominal severa.

5.2 Dosificación y Método de administración

Dosificación

La dosis recomendada de UNASYN 1.5 g para adultos es de 0.75 a 3 g cada 6 a 8 horas. La dosis máxima diaria para adultos es 12 g de UNASYN 1.5 g (equivalente a 4 g de sulbactam y 8 g de ampicilina).

Dependiendo de la severidad de la enfermedad, puede indicarse una dosis más frecuente o menos frecuente. Enfermedades menos severas pueden ser tratados con una dosis de UNASYN 1.5 g cada 12 horas.

En el caso de pacientes con función renal severamente disminuida (aclaramiento de creatinina menor o igual de 30 ml/min), la cinética de eliminación de sulbactam y ampicilina se comportan de manera similar de modo que los niveles en plasma correspondientes permanecen constantes. Los intervalos de dosis de UNASYN 1.5 g deben incrementarse, en tales pacientes, de conformidad con el procedimiento estándar de la terapia con ampicilina.

Recomendación de dosis para pacientes con función renal disminuida:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Intervalo de dosis
> 30	6 a 8 horas
15 a 30	12 horas
5 a 14	24 horas
< 5	48 horas

Tanto sulbactam como ampicilina se eliminan igualmente del torrente sanguíneo mediante tratamiento de hemodiálisis. Por lo tanto, la dosis de UNASYN 1.5 g debe administrarse inmediatamente después de la diálisis y luego a intervalos de 48 horas hasta el próximo tratamiento de diálisis.

Como profilaxis para infecciones quirúrgicas, debe administrarse 1.5 a 3 g de UNASYN 1.5 g en la inducción de anestesia, para que haya tiempo suficiente para lograr concentraciones eficaces en el suero y en los tejidos durante el procedimiento. La dosis puede repetirse cada 6 a 8 horas. Por lo general, al cabo de 24 horas después de la intervención quirúrgica, termina la administración profiláctica, a menos que sea necesaria la indicación del curso terapéutico de UNASYN 1.5 g.

Población pediátrica

Por lo general, los niños, niños pequeños y lactantes a partir de la segunda semana de vida reciben una dosis diaria de 150 mg de UNASYN 1.5 g por kg de peso corporal (equivalente a 50 mg de sulbactam/kg de peso corporal y 100 mg de ampicilina/kg de peso corporal), divididos en dosis individuales cada 6 u 8 horas.

Los recién nacidos reciben, en la primera semana de vida, dosis de 75 mg de UNASYN 1.5 g por kg de peso corporal al día (equivalente a 25 mg de sulbactam por kg de peso corporal y 50 mg de ampicilina por kg de peso corporal), divididos en dosis individuales cada 12 horas.

Los bebés prematuros, en las primeras 4 a 6 semanas de vida, reciben 75 mg de UNASYN por kg de peso corporal al día (equivalente a 25 mg de sulbactam por kg de peso corporal y 50 mg de ampicilina por kg de peso corporal), divididos en dosis individuales cada 12 horas.

Método de administración

Administración intravenosa:

Para la administración intravenosa, se puede reconstituir el contenido de un vial para inyección de UNASYN 1.5 g por lo menos en 3.2 ml de agua para inyección y debe ser inyectado después de la reconstitución completa de la sustancia durante un mínimo de 3 minutos. La solución lista para usar tiene una concentración de 125 mg/ml de sulbactam y 250 mg/ml de ampicilina (ver Tabla 1).

Infusión intravenosa intermitente:

El contenido de un vial para inyección de UNASYN 1.5 g puede reconstituirse, para una administración intravenosa, con agua para inyección o solución salina isotónica, luego diluir adicionalmente con 50-100 ml de una de las siguientes soluciones para infusión: solución de cloruro de sodio isotónica, solución de lactato sódico (0,167 M), glucosa al 5% en agua, fructosa/glucosa al 10% (1:1) en agua, solución Ringer lactato. La solución preparada se infunde por vía intravenosa durante 15 a 30 minutos. La solución lista para usar tiene una concentración de 2.5 a 10 mg/ml de sulbactam y 5 a 20 mg/ml de ampicilina.

Asimismo, puede reconstituirse el contenido de un vial para inyección de UNASYN 1.5 g directamente con 50 ml de una de las soluciones para infusión antes indicadas (con la excepción de agua para inyección) e infundir durante 15 a 30 minutos.

Tabla 1

Dosis (g)	Dosis equivalente de sulbactam-ampicilina (g)	Volumen de diluyente (ml)	Concentración de solución lista para usar (mg/ml)
1.5	0.5-1.0	3.2	125-250

Antes de utilizar la solución lista para usar, el polvo debe disolverse completamente. Realice una inspección visual después de que la espuma se disipe para asegurar que este sea el caso.

La duración del tratamiento depende del estadio de la enfermedad. Según la seriedad de la infección, la duración del tratamiento, en general, es de 5 a 14 días. En casos severos de enfermedad, se puede prolongar el tratamiento por más tiempo. El tratamiento debe continuarse hasta 48 horas después de la desaparición de la fiebre y otros síntomas. En el caso de tratamiento de infecciones causadas por estreptococos β -hemolíticos, por razones de seguridad, se indica una ampliación de la terapia de por lo menos 10 días para evitar complicaciones ulteriores (fiebre reumática, glomerulonefritis).

5.3 Contraindicaciones

Debido al riesgo de un choque anafiláctico, UNASYN 1.5 g está contraindicado en pacientes con antecedentes de una reacción alérgica a cualquiera de las penicilinas. Antes de iniciar el tratamiento con UNASYN 1.5 g, se debe hacer una investigación minuciosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a las cefalosporinas y otros alérgenos, ya que estos pacientes son más propensos a desarrollar reacciones alérgicas durante el tratamiento con UNASYN 1.5 g.

Los pacientes con mononucleosis o leucemia linfática, no deben ser tratados con UNASYN 1.5 g para infecciones bacterianas concomitantes, ya que estos pacientes tienden con mayor frecuencia a desarrollar reacciones dermatológicas morbiliformes.

5.4 Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso

Se han observado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (reacciones anafilácticas) en pacientes tratados con penicilina, incluyendo la administración intramuscular e intravenosa de sulbactam/ampicilina. En los pacientes con un historial de reacciones de hipersensibilidad a la penicilina, así como a las cefalosporinas y/o múltiples alérgenos, existe una mayor probabilidad de ocurrencia de estas reacciones. Si se producen reacciones alérgicas, el antibiótico debe interrumpirse y las medidas terapéuticas apropiadas deben ser instituidas. Las reacciones graves de hipersensibilidad aguda requieren tratamiento inmediato de emergencia con epinefrina, oxígeno, la administración intravenosa de esteroides y asegurar las vías respiratorias con, en algunos casos, la ventilación externa mediante intubación (manejo de las vías respiratorias).

Por razones de seguridad, en una terapia que dure más de una semana, deben controlarse los valores de enzimas hepáticas y el metabolismo de carbohidratos, aunque el uso de UNASYN en diabéticos no tenga un efecto clínico relevante sobre la disponibilidad de glucosa.

En el caso de terapias de larga duración (más de 14 días), debe realizarse controles regulares del nivel sanguíneo, así como de la función renal. Este seguimiento es especialmente importante en los recién nacidos, especialmente en bebés prematuros y recién nacidos.

Al igual que con cualquier tratamiento con antibióticos, es esencial la observación constante de signos de un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, incluidos hongos. En caso ocurra una superinfección, debe discontinuarse el medicamento y/o introducirse una terapia adecuada.

Se han reportado reacciones severas en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatitis exfoliativa y eritema multiforme y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) en pacientes que recibieron UNASYN 1.5 g. Si los pacientes desarrollan una

reacción severa en la piel, el tratamiento con UNASYN 1.5 g debe suspenderse e introducirse medidas terapéuticas adecuadas (ver sección 5.8 Efectos secundarios)

El tratamiento con UNASYN 1.5 g puede influir en los parámetros de los exámenes de laboratorio que se mencionan a continuación: método no enzimático para la determinación de azúcar en orina pueden arrojar un resultado positivo. La prueba de urobilinógeno puede estar alterada. Después del uso de ampicilina en mujeres embarazadas, se pudo observar una disminución efímera de la concentración plasmática de diferentes estrógenos. Este efecto también podría aparecer con el tratamiento con UNASYN 1.5 g.

Con el uso de casi todos los antibióticos, incluido UNASYN 1.5 g, se ha informado de la aparición de diarreas asociadas a *Clostridium difficile* (CDAD por sus siglas en inglés), y varían en severidad desde diarrea leve hasta colitis letal. El tratamiento con antibióticos altera la flora normal del colon, lo que puede conllevar a un crecimiento excesivo de *C. difficile*.

C. difficile produce las toxinas A y B que contribuyen con el desarrollo de CDAD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxinas están asociadas a una morbilidad y mortalidad muy elevadas, ya que infecciones pueden ser resistentes al tratamiento antimicrobiano y puede ser necesario realizar una colectomía. Por lo tanto, debe considerarse una CDAD en todos los pacientes con diarrea después del uso de antibióticos. Aquí debe conducirse una anamnesis medicamentosa meticulosa puesto que puede aparecer una CDAD incluso dos meses después de la administración de una terapia con antibióticos.

El uso de ampicilina/sulbactam se ha asociado con lesiones hepáticas inducidas por medicamentos, incluida la hepatitis colestásica con ictericia. Por consiguiente, se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con el médico cuando presenten signos y síntomas del comienzo de una enfermedad hepática (ver sección 5.8 Efectos secundarios).

Un vial para inyección de UNASYN 1.5 g contiene aproximadamente, 5 mmol de sodio. Hay que tomar en cuenta esto en personas que siguen una dieta con control de sodio (sodio/sal reducida).

5.5 Interacciones con otros fármacos y otras formas de interacción

Las interacciones que se mencionan a continuación entre este medicamento y otros fármacos son importantes:

Otros antibióticos o agentes quimioterapéuticos

Sulbactam/Ampicilina no debe combinarse con otros agentes quimioterapéuticos bacteriostáticos ni antibióticos como, por ejemplo tetraciclina, eritromicina, sulfonamidas o cloranfenicol, ya que es posible una reducción del efecto.

Alopurinol

Los pacientes con gota que recibieron alopurinol tienen un mayor riesgo de reacciones en la piel si es coadministrado con sulbactam/ampicilina.

Anticoagulantes

Las penicilinas parenterales pueden producir alteraciones en la agregación plaquetaria y el tiempo de protrombina. Estos efectos pueden ser aditivos con anticoagulantes.

Metotrexato

El uso concomitante de metotrexato y penicilina conlleva a un aclaramiento disminuido de metotrexato y a toxicidad por metotrexato. Los pacientes deben ser estrechamente supervisados. Puede necesitarse incrementar y administrar dosis de leucovorina por periodos de tiempo prolongado.

Probenecid

La administración concomitante de probenecid conlleva, como consecuencia de una inhibición de la excreción renal (secreción tubular), a concentraciones más altas y prolongadas de ampicilina y sulbactam en suero y concentraciones de ampicilina en la bilis, así como a una prolongación de la vida media de eliminación y un aumento del riesgo de toxicidad.

Anticonceptivos hormonales

Bajo la terapia con aminopenicilinas, en raros casos, puede cuestionarse la seguridad de la acción anticonceptiva de los anticonceptivos hormonales (“píldoras”). Por ello, se recomienda aplicar en forma adicional métodos anticonceptivos no hormonales.

5.6 Fertilidad, Gestación y Lactancia

Gestación

Los resultados de los estudios a la fecha no arrojaron ninguna evidencia respecto a un efecto nocivo para el feto. Existen experiencias limitadas sobre el uso de sulbactam/ampicilina en partos a término o prematuros de 244 mujeres. Sin embargo, no pudo establecerse la seguridad clínica del uso de sulbactam/ampicilina en mujeres embarazadas o en lactancia.

Lactancia

Bajas concentraciones de ampicilina y sulbactam son excretadas en la leche materna. Tampoco existe experiencia suficiente sobre el uso de sulbactam/ampicilina durante la lactancia. Hasta un esclarecimiento definitivo, únicamente debe usarse UNASYN 1.5 g durante la gestación y la lactancia dependiendo del riesgo – beneficio.

5.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria

No relevante.

5.8 Efectos secundarios

Las reacciones adversas conocidas que se asocian con la administración de ampicilina sola pueden observarse con sulbactam sódico/ampicilina sódica por vía IM/IV.

Todas las reacciones adversas listadas, se presentan por grupo de órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad.

Tabla de reacciones adversas

Grupo de órganos y sistemas	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$	Muy raro ($< 1/10,000$)	Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones					Colitis pseudomembranosa
Enfermedades de la sangre y sistema linfático	Anemia Trombocitopenia Eosinofilia	Leucopenia Neutropenia		Enfermedad de médula ósea, Pancitopenia	Anemia hemolítica Agranulocitosis Púrpura trombocitopénica
Enfermedades del sistema inmune					Shock anafiláctico Reacción anafiláctica Shock anafilactoide Reacción anafilactoide Hipersensibilidad Edema laríngeo Enfermedad del suero
Enfermedades del sistema nervioso		Dolor de cabeza			Convulsiones Mareo Somnolencia Sedación
Enfermedades cardíacas					Taquicardia
Enfermedades vasculares	Flebitis				

Grupo de órganos y sistemas	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$	Muy raro ($< 1/10,000$)	Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Dificultad respiratoria
Enfermedades gastrointestinales	Diarrea	Vómitos	Dolor abdominal Náuseas Glositis Flatulencia		Enterocolitis Estomatitis Decoloración de la lengua Melena Dispepsia Lengua hinchada
Enfermedades hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia (ver sección 5.4)				Hepatitis colestásica Colestasis Coolestasis hepática Función hepática anormal Ictericia (ver sección 5.4)
Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo		Erupción (exantema) Prurito	Eritema		Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica Eritema multiforme Pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP) Dermatitis exfoliativa Angioedema Urticaria Dermatitis Erupción maculopapular Sarpullido morbiliforme Vasculitis por hipersensibilidad (sección 5.4)
Enfermedades renales y de las vías urinarias					Nefritis tubulointersticial
Enfermedades generales y molestias en el lugar de aplicación	Dolor en el lugar de inyección (después de administración intramuscular)	Fatiga Malestar Inflamación de la mucosa	Pirexia		Reacción en el lugar de la inyección Edema facial
Investigaciones	Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de aspartato aminotransferasa (ver sección 5.4)			Tiempo de sangrado prolongado* Tiempo de protrombina prolongado*	Disminución en la presión arterial

*Estos síntomas son reversibles.

Colitis pseudomembranosa

En caso de diarreas severas y continuas, hay que pensar en colitis pseudomembranosa causada por antibióticos que puede ser de riesgo vital. Por eso, en algunos casos, hay que suspender UNASYN 1.5 g de inmediato e introducir un tratamiento adecuado (por ejemplo, Vancomicina por vía oral 4 x 250 mg diarios). Los medicamentos hipoperistálticos están contraindicados.

Reacciones de hipersensibilidad

Si los síntomas de reacciones alérgicas (por ejemplo, erupción, escozor, exantema urticarial, exantema maculopapular o morbiliforme) ocurren, suspender el medicamento.

Puede ser necesaria la atención médica inmediata bajo ciertas circunstancias en caso de que se presenten signos agudos severos de hipersensibilidad (edema facial, hinchazón de la lengua, inflamación de la laringe con obstrucción de las vías respiratorias, reacciones dermatológicas severas como eritema exudativo multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica [síndrome de Lyell], taquicardia, dificultad para respirar, fiebre medicamentosa, eosinofilia, enfermedad del suero, anemia hemolítica, vasculitis y nefritis alérgica, hipotensión arterial, reacción anafilactoide, shock anafiláctico).

Entre una infección fúngica de la piel y la penicilina puede existir una propiedad antígena común, de tal modo que en personas que sufren una infección dérmica por hongos, o que han sufrido una infección como ésta, reacciones de hipersensibilidad, después de un segundo contacto no pueden ser excluidas, incluso después de la primera administración de penicilina.

El exantema morbiliforme por ampicilina típico que se da entre los 5 y 11 días después de haber iniciado el tratamiento permite un tratamiento adicional con derivados de penicilina.

Convulsiones

Las convulsiones pueden aparecer con todas las penicilinas debido a niveles séricos muy elevados. Por ello, la dosis debe realizarse con precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal (véase Tabla).

Reporte de sospecha de reacciones adversas

El reporte de sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales sanitarios de informar sobre cualquier sospecha de reacción adversa a través del: Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Medicamento de uso humano local.

5.9 Sobredosis

Sólo existe información limitada sobre la toxicidad aguda de ampicilina/sulbactam en humanos. En caso de sobredosis, pueden presentarse síntomas correspondientes al perfil de efectos secundarios (véase sección 5.8). En casos de sobredosis, estos efectos secundarios descritos pueden observarse con más frecuencia y más severidad. A dosis muy altas, los antibióticos beta-lactámicos pueden conllevar a convulsiones epilépticas. Debido a que ampicilina y sulbactam son retirados de la circulación por hemodiálisis, la hemodiálisis puede mejorar la eliminación de la droga en el cuerpo en caso de sobredosis en pacientes con insuficiencia renal. Rara vez ocurre, pero de riesgo vital agudo, la aparición de shock anafiláctico que no representa ningún envenenamiento propiamente dicho.

Terapia

Sedación con diazepam en caso de convulsiones debido a sobredosis. En caso de shock anafiláctico, aplicación inmediata de las medidas de soporte respectivas.

6. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

6.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico

La ampicilina es una aminopenicilina semisintética que no se fija a beta-lactamasa. El sulbactam es un inhibidor de beta-lactamasa estructuralmente relacionado a la ampicilina y otras penicilinas.

Código ATC

J01CR21

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la ampicilina consiste en la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana (en la fase de crecimiento) mediante el bloqueo de proteínas fijadoras de penicilina (PBPs), como por ejemplo, transpeptidasas. De ahí resulta un efecto bactericida.

En combinación con sulbactam, se inhibe la inactivación de la ampicilina causada por ciertas beta-lactamasas. El sulbactam protege a la ampicilina de la desintegración por la mayoría de beta-lactamasas de estafilococos, así como algunas beta-lactamasas codificadas por plásmidos (por ejemplo, TEM, OXA, SHV, CTX-M) y ciertas beta-lactamasas codificadas por cromosomas de bacterias gram-negativas. Estas beta-lactamasas están presentes, por ejemplo, en *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* y *Haemophilus influenzae*. El espectro de acción antibacteriano de la ampicilina se amplía a bacterias cuyas beta-lactamasas son inhibidas por el sulbactam.

Relación entre la farmacocinética y la farmacodinamia

La eficacia básicamente depende de la duración del tiempo durante el cual el nivel del principio activo de la ampicilina se encuentra por encima de la concentración inhibidora mínima (CIM) del patógeno.

Mecanismos de resistencia

La resistencia a la ampicilina/sulbactam puede deberse a los siguientes mecanismos:

- Inactivación causada por beta-lactamasas: ampicilina/sulbactam no posee actividad suficiente contra las bacterias formadoras de beta-lactamasas, cuyas beta-lactamasas no son inhibidas por sulbactam.
- Afinidad reducida de PBPs por la ampicilina: la resistencia adquirida en neumococos y otros estreptococos a la ampicilina/sulbactam es basado en modificaciones de PBPs existentes como consecuencia de una mutación. Los estafilococos resistentes a metilina (oxacilina) son resistentes debido a la formación de un PBP adicional con afinidad disminuida por la ampicilina y todos los demás antibióticos betalactámicos.
- La penetración insuficiente de la ampicilina a través de la pared celular externa en bacterias gram-negativas, puede conllevar a que los PBPs no se inhiban suficientemente.
- Mediante bombas eyectoras, la ampicilina puede ser activamente transportada fuera de las células.

Existe resistencia cruzada parcial o completa de ampicilina/sulbactam con las penicilinas, las cefalosporinas, así como otras combinaciones de inhibidores betalactámicos/betalactamasas.

Valores críticos

El ensayo de ampicilina/sulbactam se realiza utilizando una serie de diluciones de ampicilina en presencia de una concentración constante de 4 mg/l de sulbactam. Se determinaron los siguientes valores críticos de concentración inhibidora mínima, para patógenos susceptibles y resistentes:

Valores críticos según EUCAST (Comité Europeo sobre Ensayos de Susceptibilidad Antimicrobiana)

Patógeno	Susceptible	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8 mg/l ^N	> 8 mg/l ^N
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	- ¹⁾	- ¹⁾
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp.(Grupos A, B, C, G) ²⁾	- ²⁾	- ²⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²⁾	- ²⁾	- ²⁾
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Anaerobios Gram-negativos	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Anaerobios Gram-positivos	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Valores críticos no específicos de la especie ^{3)*}	≤ 2 mg/l	> 8 mg/l

^N El Comité Nacional de Evaluación de la Sensibilidad a los Antibióticos de Alemania estableció un valor límite para el rango intermedio para el aislamiento de enterobacterias sin un mecanismo de resistencia (tipo

natural): *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Escherichia hermannii*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*, *Proteus vulgaris*, *Raoultella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia pseudotuberculosis*

I :> 0,5 ≤ 8 mg/l.

es decir, que el tratamiento de infecciones enterobacterianas sistémicas con ampicilina/sulbactam requiere una dosis mayor (p. ej., 3 x 3 g IV en pacientes sin factores modificantes).

1) Para *Staphylococcus* spp. se usó el resultado de la prueba de cefoxitina. Los estafilococos resistentes a la meticilina (cefoxitina) son considerados resistentes independientemente del resultado de la prueba.

2) Para *Streptococcus* spp. (grupo A, B, C, G) y *Streptococcus pneumoniae*, se usó el resultado de la prueba de la Penicilina G.

3) El valor límite para el nivel de valoración susceptible se refiere a la dosis diaria intravenosa de 3 x 3 g y el valor límite para el intermediario del nivel de valoración se refiere a la dosis diaria intravenosa de 3 x 4 g.

* Estos son principalmente basados en la farmacocinética de los niveles séricos.

Prevalencia de la resistencia adquirida en Alemania

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y en el transcurso del tiempo para especies individuales. Por ello, sobre todo para el tratamiento adecuado de infecciones severas, se necesita información local sobre la situación de resistencia. Si debido a la situación de resistencia local se cuestiona la eficacia de ampicilina/sulbactam, debe realizarse una asesoría terapéutica por parte de expertos. Especialmente en caso de infecciones graves o fracaso terapéutico, debe efectuarse un diagnóstico microbiológico con identificación del patógeno y determinación de su sensibilidad a la ampicilina/sulbactam.

La prevalencia de la resistencia adquirida en Alemania en base a los datos de los 5 últimos años a partir de proyectos y estudios de supervisión de resistencia nacional (última actualización: Enero de 2017) es como sigue:

Especies comúnmente susceptibles:
Microorganismos aeróbicos gram-positivos
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (susceptible a la meticilina)
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^o
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^o
Estreptococos del grupo "Viridans" ^{o ^}
Microorganismos aeróbicos gram-negativos
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ^o
Microorganismos anaeróbicos
<i>Bacteroides fragilis</i> ^o
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ^o
<i>Prevotella spp.</i> ^o
Especies para las que la resistencia adquirida puede constituir un problema en el uso
Microorganismos aeróbicos gram-positivos
<i>Enterococcus faecium</i> ⁺
<i>Staphylococcus aureus</i> ^o
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Microorganismos aeróbicos gram-negativos
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
Especies inherentemente resistentes

Microorganismos aeróbicos gram-positivos
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a la meticilina)
Microorganismos aeróbicos gram-negativos
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Otros microorganismos
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

^o A la fecha de la publicación de la tabla no había datos actuales. En la literatura principal y estándar, y en las recomendaciones terapéuticas se asume la susceptibilidad.

⁺ En por lo menos una región, la tasa de resistencia es mayor de 50%.

[^] Designación común para un grupo heterogéneo de especies de estreptococos. La tasa de resistencia puede variar dependiendo de la especie de estreptococo en cuestión.

[∞] No hay datos actualizados disponibles; en estudios (que datan de más de 5 años), se indica que la proporción de cepas resistentes es < 10%.

³ En un escenario ambulatorio, la tasa de resistencia se encuentra alrededor de < 10%.

6.2 Propiedades Farmacocinéticas

Después de una aplicación intravenosa de sulbactam/ampicilina, se alcanzan niveles séricos elevados. Los resultados de estudios farmacocinéticos en voluntarios muestran, dependiendo del tiempo, de la dosis y el modo de aplicación, las concentraciones séricas mencionadas en la Tabla 2:

Tabla 2

Modo de aplicación	Dosis	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
I.V.	0.5 g Sulb + 1 g Amp.	21	15	9	4	1	0.4	0.1
		39	28	14	6	1	0.4	0.2
I.V.	1 g Sulb + 2 g Amp.	51	37	21	9	2	0.7	0.3
		95	65	33	12	3	1	0.4

Concentraciones séricas promedio (mg/l)

Después de la aplicación intravenosa de sulbactam/ampicilina se alcanzan niveles séricos pico más elevados, comparados con dosis intramusculares. La biodisponibilidad de sulbactam/ampicilina después de la administración intramuscular es prácticamente completa.

Además, la ampicilina y el sulbactam se distribuyen rápidamente en una variedad de tejidos, líquidos corporales y secreciones.

La vida media, tanto para sulbactam como para ampicilina, es de aprox. 1 hora en adultos jóvenes y aprox. 2 horas en pacientes de edad avanzada. Aproximadamente el 80% de ambas sustancias se eliminan invariables por vía renal dentro de 8 horas después de la aplicación de una dosis única de sulbactam/ampicilina. La administración simultánea de sulbactam y ampicilina no provoca ninguna desviación clínica relevante de los parámetros cinéticos de ambas sustancias cuando se administran simultáneamente.

6.3 Datos preclínicos de seguridad

El LD₅₀ de sulbactam sólo después del uso oral en ratones es > 10 g/kg peso corporal, después del uso intravenoso aprox. 3.6 g/kg peso corporal. Los valores correspondientes en ratas son > 4 g/kg peso corporal y > 3,4 g/kg peso corporal, respectivamente. El LD₅₀ de sulbactam/ampicilina (1:2) en ratones

después del uso intravenoso es de aprox. 1.25/2.5 g/kg peso corporal, en ratas aprox. 1.875/3.75 g/kg peso corporal.

Se llevaron a cabo estudios sobre la toxicidad subaguda de sulbactam y sulbactam/ampicilina en ratas y perros. Se administró sulbactam o sulbactam/ampicilina por vía intravenosa, subcutánea u oral durante 17 días a 10 semanas. Los estudios de la toxicidad crónica de sulbactam y sulbactam/ampicilina también se llevaron a cabo en ratas y perros. Se administró sulbactam o sulbactam/ampicilina por vía subcutánea durante 6 meses. Se observaron efectos de sulbactam en el hígado. Además de los aumentos en las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, LDH), se observó una dosis y almacenamiento de glucógeno relacionado con el sexo en el hígado, que fue reversible al suspender el medicamento. Este almacenamiento de glucógeno no podría clasificarse como una de las enfermedades conocidas de almacenamiento de glucógeno.

En estos estudios, sulbactam no causó ningún cambio significativo en el metabolismo de la glucosa. No se encontraron efectos clínicamente relevantes sobre la disponibilidad de glucosa en pacientes con diabetes mellitus que recibieron sulbactam/ampicilina durante más de 2 semanas. En base a los datos obtenidos de ensayos en animales, la dosis diaria máxima de UNASYN 1.5 g en el hombre no debe exceder 12 g de UNASYN 1.5g, es decir, 4 g de sulbactam.

Los estudios teratogénicos en ratones, ratas y conejos no mostraron ninguna evidencia de anomalías relacionadas con los medicamentos.

Tanto el sulbactam como la ampicilina no mostraron actividad mutagénica en un gran número de ensayos.

7. DATOS FARMACÉUTICOS

7.1 Lista de excipientes

No tiene excipientes

Cada ampolla de 3.2 ml contiene:

Agua estéril para inyección

7.2 Incompatibilidades

UNASYN 1.5 g no debe mezclarse con productos sanguíneos o hidrolizados de proteínas. Debido a la incompatibilidad química entre la penicilina y los aminoglucósidos, que causa una inactivación de los aminoglucósidos, UNASYN no debe mezclarse con aminoglucósidos en una jeringa o solución para infusión. Las dos sustancias deben administrarse en lugares diferentes con un intervalo mínimo de una hora.

Asimismo, son incompatibles y por ello deben aplicarse por separado los siguientes fármacos: metronidazol; derivados inyectables de tetraciclina como oxitetraciclina, rolitetraciclina y doxiciclina; también, tiopental-sódico; prednisolona; procaína al 2%; cloruro de suxametonio y noradrenalina. Los signos visuales de incompatibilidad son: precipitación, turbidez y decoloración.

7.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

La solución reconstituida concentrada para la administración intravenosa debe aplicarse inmediatamente después de su preparación.

Las diluciones para infusión intravenosa, preparadas con uno de los siguientes diluyentes/soluciones de infusión, no deben ser utilizadas luego del tiempo mencionado en la Tabla 3.

Tabla 3

Diluyente	Concentración máxima de UNASYN 1.5 g (Sulbactam/Ampicilina)	Para ser usada dentro	A temperatura de almacenamiento
Solución salina isotónica		8 horas 72 horas	25°C 4°C

Solución de lactato de sodio (0.167 M)		8 horas 8 horas	25°C 4°C
Glucosa al 5% en agua	Hasta 30 mg/ml	2 horas 4 horas	25°C 4°C
Fructosa/glucosa al 10% (1:1) en agua		3 horas	4°C
Solución Lactato de Ringer		8 horas 24 horas	25°C 4°C

UNASYN 1.5 g es menos estable en soluciones que contienen glucosa y otros carbohidratos.

7.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

Para las condiciones de conservación después de la dilución del medicamento ver sección 7.3.

7.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón con 1 vial de vidrio tipo III incoloro conteniendo polvo para inyección + ampolla solvente de vidrio tipo I incoloro x 3,2 mL conteniendo agua para inyección.

7.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Sin requerimientos específicos.

Teléfono: +511-615-2100

LLD_Per_SPCAlemania_09Enero2018_v1