

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:

UNASYN 250 mg POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL.
UNASYN 375 mg POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

UNASYN 250 mg POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL
Cada sobre unidosis contiene 250 mg de sultamicilina.

UNASYN 375 mg POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL
Cada sobre unidosis contiene 375 mg de sultamicilina.

Para excipientes, ver apartado 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral en sobres unidosis.
Polvo de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Unasyn está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles (ver apartado 5.1):

- Infecciones de la vía respiratoria superior e inferior (sinusitis aguda, otitis media aguda, amigdalitis aguda, exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía bacteriana).
- Infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis).
- Infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos.
- Infección gonocócica no complicada.

Para el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica, incluyendo la profilaxis de la fiebre reumática, la penicilina es el fármaco de primera elección.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales referentes a resistencias bacterianas y al uso y prescripción adecuados de antibióticos.

4.2. Posología y forma de administración

La posología se establecerá en función de la gravedad y tipo de infección así como de las características del paciente.

Adultos

La dosis habitual es 375 mg a 750 mg de sultamicilina por vía oral, 2 veces al día.

Infección gonocócica no complicada: dosis oral única de 2.250 mg (6 sobres de Unasyn 375 mg polvo para suspensión oral). Simultáneamente, se debe administrar probenecid, 1000 mg vía oral también en dosis única. En estos pacientes se debe descartar la presencia de sífilis y/o cervicitis/uretritis causada por *Chlamydia trachomatis* debido a que requieren un tratamiento específico.

En caso de infecciones causadas por estreptococo beta hemolítico, se recomienda administrar el tratamiento durante 10 días como mínimo.

Niños

Niños \geq 30 kg: se deberá administrar la dosis de adultos.

Niños $<$ 30 kg: la dosis habitual es de 25-50 mg por kg de peso y día, divididos en dos dosis, en función de la gravedad de la infección o de la valoración del médico (ver apartado 4.4).

Ancianos

Se utilizará la misma dosis que para adultos, salvo que se presente deterioro de la función renal, en cuyo caso se ajustará la dosis según se indica en el apartado siguiente.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, la eliminación de ampicilina y sulbactam se ve retrasada de forma similar, manteniéndose constante la proporción plasmática entre ambas. La dosis de sultamicilina se debe ajustar en función del aclaramiento de creatinina (Clcr):

Clcr \geq 20 ml/min: no es necesario efectuar un ajuste de dosis

Clcr entre 5-19 ml/ min: un sobre unidosis cada 24 h.

Clcr $<$ 5 ml/ min: un sobre unidosis cada 48 h.

Insuficiencia hepática

No existen datos que permitan realizar una recomendación de dosis en este grupo de pacientes, motivo por el que, en pacientes con insuficiencia hepática, Unasyn debe utilizarse con precaución controlando la función hepática a intervalos regulares.

Duración del tratamiento:

La duración habitual del tratamiento es de 5-14 días. Se recomienda continuar el tratamiento hasta 48 horas después de que desaparezca la fiebre y otros signos de infección.

Forma de administración:

El contenido del sobre de Unasyn debe ser vertido en un vaso de agua, posteriormente agitar hasta obtener una suspensión homogénea y tomar inmediatamente.

4.3 Contraindicaciones

Unasyn está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a penicilinas, a sulbactam, o a cualquiera de los excipientes de la especialidad.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento con Unasyn debe investigarse cualquier posible antecedente de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas, o a cualquier otro principio activo. En caso que se presente una reacción de hipersensibilidad, se suspenderá la administración de Unasyn y se instaurará un tratamiento de soporte adecuado.

Como con cualquier otro antibiótico, es esencial mantener una atención permanente para detectar signos de sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles, tales como hongos. En caso de que aparezca una sobreinfección, se suspenderá el tratamiento con Unasyn y se administrará el tratamiento adecuado.

El uso de antibióticos, entre ellos ampicilina, puede producir alteración en la flora normal del colon con sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*, cuya toxina puede desencadenar un cuadro de colitis pseudomembranosa que cursa con fiebre, dolor abdominal y diarrea que puede ser sanguinolenta. Su aparición puede ocurrir durante el tratamiento o tras la finalización del mismo. Los anticolinérgicos y antiperistálticos pueden agravar el estado del paciente. Los casos leves responden normalmente a la suspensión del tratamiento antibiótico, pero los casos moderados a graves precisan además de un tratamiento específico.

Se debe evitar el uso concomitante con antibióticos bacteriostáticos ya que pueden interferir con el efecto bactericida de la penicilina.

El uso concomitante de sultamicilina con anticoagulantes tipo cumarínico puede producir una potenciación del efecto anticoagulante, por lo que en estos pacientes se debe controlar con mayor frecuencia el tiempo de protrombina (ver apartado 4.5).

Unasyn deberá ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia renal, en los que se deberá ajustar la dosis (ver apartado 4.2). Esto debe ser tenido en cuenta a la hora de administrarlo a neonatos en los que la función renal no está completamente desarrollada.

Unasyn no debe utilizarse en pacientes con sospecha o confirmación de mononucleosis infecciosa ya que un alto porcentaje de los pacientes con mononucleosis que reciben ampicilina desarrolla rash cutáneo.

Antes de administrar Unasyn para el tratamiento de la infección gonocócica no complicada, se debe descartar la presencia de infección sifilítica concomitante (exámenes en campo oscuro) así como la cervicitis o uretritis causada por *C. trachomatis*, que requieren de tratamiento específico. También en

estos casos, conviene realizar pruebas serológicas para la sífilis cada mes, durante un periodo mínimo de 4 meses.

Cuando se administre Unasyn durante un tiempo prolongado, se aconseja realizar análisis periódicos de la función renal, hepática y hematopoyética.

Advertencia sobre excipientes

Unasyn 375 mg polvo para suspensión oral contiene 5,1 g de sacarosa/sobre unidosis, y Unasyn 250 mg polvo para suspensión oral contiene 3,4 g de sacarosa/sobre unidosis, lo que deberá ser tenido en cuenta en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa/galactosa, deficiencia de sacarasa-isomaltasa y en pacientes diabéticos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Alopurinol

La administración concomitante de alopurinol y ampicilina aumenta de forma sustancial la incidencia de las reacciones cutáneas en pacientes que toman ambos fármacos, en comparación con los que reciben ampicilina sola.

Anticoagulantes

Sultamicilina puede potenciar los efectos sobre la coagulación sanguínea de los anticoagulantes orales (tipo cumarina) cuando se administran ambos fármacos simultáneamente. Es por ello que se aconseja controlar con mas frecuencia el tiempo de protrombina.

Anticonceptivos orales

Se han comunicado casos de disminución de la eficacia de los anticonceptivos orales en mujeres que toman ampicilina.

Metotrexato

El uso concomitante con penicilinas resulta en una disminución del aclaramiento de metotrexato y el correspondiente aumento en la toxicidad del medicamento. Por tanto podrá ser necesario aumentar la dosis de leucovorina, y prolongar su administración.

Probenecid

El probenecid disminuye la secreción tubular renal de ampicilina y sulbactam. El uso concomitante de probenecid y Unasyn causa un incremento de los niveles plasmáticos de ampicilina y sulbactam así como una prolongación en su semivida de eliminación.

Interacciones con pruebas de laboratorio

En orina se ha observado falsos positivos de glucosuria cuando se utiliza el reactivo de Benedict, el reactivo de Fehling y Clinitest.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos de Unasyn en mujeres embarazadas expuestas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, ni sobre el desarrollo fetal /embrionario, parto, y/o desarrollo post-natal (ver apartado 5.3).

Unasyn debe ser administrado con precaución a mujeres embarazadas.

Lactancia

Ampicilina y sulbactam se excretan en la leche materna.

Unasyn debe ser administrado con precaución a mujeres en período de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han observado.

4.8 Reacciones adversas

En el programa clínico de sultamicilina (5.947 pacientes) aproximadamente el 17,9% sufrieron efectos adversos gastrointestinales (diarrea o heces blandas), generalmente de intensidad leve a moderada y transitorios.

- *Trastornos del sistema nervioso*: mareos. Raramente se ha observado somnolencia/sedación, fatiga/malestar y cefalea.
- *Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*: disnea.
- *Trastornos del sistema gastrointestinal*: los efectos más frecuentemente observados fueron diarrea y heces blandas. También náuseas, vómitos, dolor epigástrico, melenas, dolor y calambre abdominal. Así mismo pueden aparecer enterocolitis y colitis pseudomembranosa.
- *Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo*: se ha observado de forma poco frecuente rash y prurito, además de angioedema, dermatitis y urticaria.
- *Trastornos generales*: shock anafiláctico y reacción anafilactoide.

Las reacciones adversas asociadas al uso de ampicilina también pueden observarse con sultamicilina. Las reacciones adversas asociadas con el uso de ampicilina y/o sulbactam/ampicilina intramuscular o intravenoso incluyen:

- *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*: anemia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica, eosinofilia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, alteración de la agregación plaquetaria.
- *Trastornos del sistema nervioso*: convulsiones.
- *Trastornos gastrointestinales*: lengua negra vellosa, glositis y estomatitis.
- *Trastornos hepatobiliares*: elevaciones transitorias de transaminasas, hiperbilirrubinemia e ictericia.
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*: se han descrito casos raros de dermatitis exfoliativa, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.
- *Trastornos renales y urinarias*: nefritis intersticial.

4.9. **Sobredosificación**

Como ocurre con otros antibióticos betalactámicos, cuando se administran dosis muy altas pueden aparecer convulsiones y otros signos de toxicidad del SNC. Dado que tanto sulbactam como ampicilina se eliminan de la circulación por hemodiálisis, este procedimiento puede acelerar la eliminación del fármaco.

5. **PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**

5.1. **Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: combinaciones de penicilinas incluidos inhibidores de beta-lactamasas.
Código ATC: J01CR

Mecanismo de acción

La especialidad Unasyn polvo para suspensión oral contiene como principio activo sultamicilina, profármaco doble de ampicilina y sulbactam. Ampicilina posee acción bactericida debido a su capacidad para bloquear la síntesis de la pared bacteriana. Sulbactam es una molécula beta-lactámica con poca acción antimicrobiana por si misma, pero que inhibe las betalactamasas responsables de la destrucción de ampicilina.

Sensibilidad

Los valores de CMI, que permiten distinguir entre microorganismos sensibles y resistentes, son los siguientes (criterios NCCLS):

	Sensible (ampicilina/sulbactam)	Resistente (ampicilina/sulbactam)
Enterobacterias	$\leq 8/4$ mg/l,	$\geq 32/16$ mg/l
<i>H. influenzae</i>	$\leq 2/1$ mg/l	$\geq 4/2$ mg/l

Microorganismos sensibles

Gram-positivos aeróbios

Staphylococcus aureus meticilin sensible

Staphylococcus coagulasa negativo meticilin sensible

Streptococcus pneumoniae sensible a penicilina

Enterococcus faecalis

Gram-negativos aerobios

Acinetobacter spp.

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Proteus mirabilis

Microorganismos anaerobios

Bacteroides fragilis
Bacteroides thetaiotaomicron
Clostridium difficile
Fusobacterium spp.

Resistentes

Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus aureus meticilin resistente
Enterobacter spp.
Citrobacter spp.
Morganella Morganii
Serratia marcescens

Microorganismos causantes de la neumonía atípica.

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo. Se debería obtener información local de las resistencias sobre especies seleccionadas, sobre todo cuando se trata de infecciones graves. La información previa solo proporciona una idea aproximada acerca de la probabilidad de que los microorganismos sean sensible o no a sultamicilina.

Otra información

Los mecanismos de resistencia de los microorganismos gram-negativos y de *Staphylococcus aureus* a la asociación betalactámico/inhibidor de betalactamasa son, principalmente, la hiperproducción de betalactamasas plasmídicas (tipo TEM-1, TEM-2), y la hiperproducción de betalactamasas cromosómicas, menos sensibles al inhibidor que las plasmídicas. Además, el uso en clínica de la combinación de betalactámico/inhibidor de betalactamasa ha llevado a la aparición de cepas de microorganismos capaces de producir betalactamasa resistente al inhibidor. Estos mecanismos se ha observado en cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *K. oxytoca* y en *H. Influenzae*, y mas frecuentemente entre los aislamientos de la comunidad que en los hospitalarios.

Los enterococos pueden adquirir mecanismos de resistencia a todos los betalactámicos por desarrollo de tolerancia lo que determina que sean necesarias concentraciones mayores (hasta 32 veces mayor que CMI) para ejercer la acción bactericida. En caso de que la resistencia de los enterococos se deba a la producción de betalactamasas, serán sensibles a la asociación de betalactámico/inhibidor de betalactamasa.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral a humanos, sultamicilina se hidroliza durante la absorción rindiendo en la circulación sistémica sulbactam y ampicilina en una proporción molar 1:1. La biodisponibilidad de una dosis oral es del 80% de la misma dosis administrada por vía intravenosa. La biodisponibilidad sistémica no se ve afectada por la administración de alimentos.

La C_{max} de ampicilina alcanzada tras la administración de sultamicilina, es aproximadamente el doble de la observada tras la administración de una dosis idéntica de ampicilina por vía oral.

Tras la administración oral de sultamicilina, el volumen de distribución observado es similar para ampicilina y sulbactam. El grado de unión a proteínas plasmáticas es moderado, aproximadamente sulbactam se une a proteínas plasmáticas en un 38%, y ampicilina en un 28%. Atraviesan con dificultad la barrera hematoencefálica, con concentraciones en LCR < 1% de las concentraciones plasmáticas. Sin embargo, en caso de inflamación de las meninges, las concentraciones en LCR pueden aumentar hasta un 20-32% de las concentraciones plasmáticas

La vía de eliminación principal es la vía renal. Las semividas de eliminación son de aproximadamente 0,75 y 1 hora para sulbactam y ampicilina respectivamente en voluntarios sanos, recuperándose en orina aproximadamente un 50 – 75% de cada componente inalterado. La semivida de eliminación está aumentada en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal. El probenecid disminuye la secreción tubular tanto de ampicilina como de sulbactam dando lugar a un incremento en los niveles sanguíneos (ver apartado 4.5).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los resultados obtenidos en los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, potencial carcinogénico y toxicidad de la reproducción no revelan un especial riesgo para los humanos.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1. Relación de excipientes

Sacarosa
Sabor de cereza R-1230/S
Dióxido de sílice coloidal
Fosfato sódico dibásico anhidro
Fosfato sódico monobásico anhidro.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Cada envase contiene 12 sobres unidos de papel/aluminio/surlyn.

6.6. Instrucciones de uso/manipulación

El contenido del sobre de Unasyn debe ser vertido en un vaso de agua, posteriormente agitar hasta obtener una suspensión homogénea y tomar inmediatamente.

7. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION

Farmasierra, S.A
Carretera de Irún km 26,200.
San Sebastián de los Reyes.
28700 - Madrid.

8. NUMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

JUNIO 2003