



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1692-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 12 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-50775106-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-50775106-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada UNASYNA / SULTAMICILINA Forma farmacéutica y concentración: TABLETAS RECUBIERTAS, SULTAMICILINA 375 mg; aprobada por Certificado N° 34.422.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada UNASYNA / SULTAMICILINA Forma farmacéutica y concentración: TABLETAS RECUBIERTAS, SULTAMICILINA 375 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-53815657-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 34.422, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos.

EX-2018-50775106-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.11.12 10:29:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO

SubAdministrador

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Ministerio de Salud y Desarrollo Social

*Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.12 10:30:03 -0300*

PROYECTO DE PROSPECTO

UNASYNA

SULTAMICILINA

Tabletas recubiertas 375 mg

Venta bajo receta archivada

Industria Italiana

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada tableta recubierta contiene:

Sultamicilina tosilato equivalente a sultamicilina	375,0 mg
Lactosa	34,3 mg
Almidón de maíz	105,0 mg
Glicolato de almidón sódico	37,5 mg
Hidroxiopropil celulosa	12,0 mg
Estearato de magnesio	10,7 mg
Talco	1,60 mg
Poliethylenglicol 6000	2,70 mg
Dióxido de titanio	4,90 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa	15,60 mg

DESCRIPCION

La sultamicilina es un éster doble en el que la ampicilina y el inhibidor de la beta-lactamasa, sulbactam, están unidos a través de un grupo metileno. Químicamente, la sultamicilina es el éster sulfona oximetilpenicilinato de la ampicilina y posee un peso molecular de 594,7.

UNASYNA oral se presenta como tabletas que contienen la sal tosilato equivalente a 375 mg de sultamicilina, que es la prodroga de sulbactam y ampicilina, y que produce el equivalente de 147 mg de sulbactam y 220 mg de ampicilina.

ACCION TERAPEUTICA

Antibiótico.

INDICACIONES

UNASYNA oral está indicada para las infecciones causadas por microorganismos sensibles. Las indicaciones típicas son infecciones del tracto respiratorio incluyendo sinusitis, otitis media y amigdalitis; infecciones del tracto respiratorio inferior incluyendo neumonías bacterianas y bronquitis; infecciones del tracto urinario y pielonefritis; infecciones de la piel y del tejido blando.

La sultamicilina puede también ser indicada en pacientes que requieren sulbactam/ampicilina después del tratamiento inicial con sulbactam/ampicilina IM/IV.

LLD_Arg_CDSv8.0_15Mar2018_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simonic
C.A. 2018-32805669-APN-DGRM/ANMAT
Aporada Legal

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacológicas

Estudios bioquímicos con sistemas bacterianos libres de células han demostrado que el sulbactam es un inhibidor irreversible de las beta-lactamasas más importantes que se presentan en organismos resistentes a la penicilina. Si bien el sulbactam en forma aislada posee muy poca actividad antibacteriana útil, excepto contra *Neisseriaceae*, estudios con organismos enteros han demostrado que el sulbactam restaura la actividad de la ampicilina contra cepas productoras de beta-lactamasa. El potencial que posee el sulbactam para evitar la destrucción de las penicilinas y las cefalosporinas por parte de los organismos resistentes, se confirmó en estudios con organismos completos que utilizan cepas resistentes, en los que el sulbactam demuestra efectos sinérgicos marcados cuando se administra junto con las penicilinas y las cefalosporinas. Ya que el sulbactam también se une a algunas proteínas que se unen a la penicilina, algunas cepas sensibles se hacen más susceptibles a la combinación que al antibiótico beta-lactámico solo.

El componente bactericida de este producto es la ampicilina que, al igual que la bencil penicilina, actúa contra organismos sensibles durante la fase de multiplicación activa mediante la inhibición de la biosíntesis del mucopéptido de la pared celular.

UNASYNA oral es efectiva contra un amplio rango de bacterias gram-positivas y gram-negativas incluyendo *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis* (incluyendo cepas resistentes a la penicilina); *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* y otras especies de *Streptococcus*; *Haemophilus influenzae* y *H. parainfluenzae* (cepas beta-lactamasas positivas y negativas); *Moraxella catarrhalis*; anaerobios incluyendo *Bacteroides fragilis* y especies relacionadas; *Escherichia coli*; especies de *Klebsiella*; especies de *Proteus* (indol-positivas e indol-negativas); especies de *Enterobacter*; *Morganella morganii*; *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae*.

Farmacocinética

Después de la administración oral en seres humanos, la sultamicilina es hidrolizada durante la absorción para producir sulbactam y ampicilina en una proporción molar 1:1 en la circulación sistémica. La biodisponibilidad de una dosis oral es del 80% de una dosis intravenosa igual de sulbactam y ampicilina. La administración después de la alimentación, no afecta la biodisponibilidad sistémica de la sultamicilina. Los niveles máximos de ampicilina en suero después de la administración de sultamicilina son aproximadamente el doble de los alcanzados con una dosis igual de ampicilina oral. Las vidas medias de eliminación son aproximadamente 0,75 y 1 hora para sulbactam y ampicilina respectivamente, en voluntarios sanos, excretándose un 50 - 75% de cada agente en la orina en forma inalterada. Las vidas medias de eliminación se incrementan en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con disfunción renal.

LLD_Arg_CDSv8.0_15Mar2018_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora de
Apoderada Legal

IP-2018-5380669-APN-DGRM/ANMAT

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACION

La dosis recomendada de UNASYNA (sultamicilina) en adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada) es de 375 mg - 750 mg en forma oral dos veces por día.

Tanto en adultos como en niños mayores de 8 años, el tratamiento usualmente se continúa hasta 48 horas después que la pirexia y otros signos anormales se han resuelto. UNASYNA es, normalmente, administrado durante 5 - 14 días, pero el periodo de tratamiento se puede extender si es necesario.

Se recomiendan por lo menos 10 días de tratamiento para cualquier infección causada por estreptococos hemolíticos para evitar la ocurrencia de fiebre reumática aguda o glomerulonefritis.

Uso en niños mayores de 8 años exclusivamente

La dosis para la mayoría de las infecciones en niños que pesen menos de 30 kg es de 25-50 mg/kg/día de sultamicilina en forma oral en dos dosis, dependiendo de la severidad de la infección y el criterio del médico. Para los niños que pesen 30 kg o más, se debe administrar la dosis usual para adulto.

Uso en pacientes con disfunción renal

En los pacientes con disfunción renal severa (clearance) de creatinina ≤ 30 ml/min), las cinéticas de eliminación de sulbactam y ampicilina son afectadas en forma similar y, por lo tanto, la proporción en plasma de uno a otro permanecerá constante. La dosis de sultamicilina en dichos pacientes debe ser administrada menos frecuentemente de acuerdo con la práctica usual para la ampicilina, y de acuerdo a las siguientes recomendaciones:

Clearance de creatinina	Posología
Entre 15 y 30 ml/ min	750 mg por día en dos tomas
Entre 5 y 15 ml/min	375 mg por día
Inferior a 5 ml/ min	375 mg cada 2 días

CONTRAINDICACIONES

El uso de esta combinación está contraindicado en individuos con antecedentes de reacción alérgica a cualquiera de las penicilinas y/o cualquier componente de la fórmula (ver ADVERTENCIAS).

ADVERTENCIAS

En pacientes que reciben terapia con penicilina, incluyendo sultamicilina, se han informado reacciones (anafílicas) de hipersensibilidad, serias y ocasionalmente fatales. Es más probable que estas reacciones se presenten en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina y/o reacciones de hipersensibilidad a alérgenos múltiples. Se ha informado que individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina han experimentado reacciones severas cuando son tratados con cefalosporinas. Antes de administrar la terapia con una penicilina, se debe hacer un interrogatorio

LLD_Arg_CDSv8.0_15Mar2018_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic

IF: 2018-5289-APN-DOR/A/ANMAT

cuidadoso en relación con reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas y a otros alérgenos. Si se presenta una reacción alérgica, la droga debe ser discontinuada y aplicarse la terapia adecuada.

Las reacciones anafilácticas serias requieren un tratamiento de emergencia inmediato con adrenalina. Se debe administrar oxígeno, esteroides intravenosos y asegurar una vía respiratoria adecuada, utilizando intubación, si indicada.

Se han reportado reacciones severas en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatitis exfoliativa y eritema multiforme en pacientes bajo terapia con ampicilina/sulbactam. Si se presenta alguna reacción severa en la piel, se debe de discontinuar la terapia con este producto e iniciar una terapia apropiada (ver REACCIONES ADVERSAS). Se han informado casos de diarrea asociada con *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la sultamicilina, cuya severidad puede variar en el rango de diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, llevando al crecimiento excesivo de *C. difficile*.

El *C. difficile* produce toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas hiperproductoras de toxinas de *C. difficile*, constituyen causas de aumento de la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La posibilidad de DACD debe ser considerada en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Es necesaria una historia médica cuidadosa, ya que se ha reportado que la DACD puede presentarse luego de dos meses posteriores a la administración de los agentes antibacterianos.

Si se sospecha, o se confirma DACD tal vez sea necesario suspender el tratamiento antibiótico no dirigido a *C. difficile*. Se deberá instituir un manejo adecuado de líquidos y electrolitos, suplementación de proteínas, tratamiento antibiótico contra *C. difficile* y evaluación quirúrgica, según esté indicado clínicamente.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, con deficiencia de Lapp lactasa o con mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Las lesiones hepáticas inducidas por medicamentos tales como la hepatitis colestásica e ictericia, se han asociado con el uso de ampicilina/sulbactam. Se debe advertir a los pacientes de contactar a su médico en caso de presentarse signos y síntomas de enfermedad hepática (ver REACCIONES ADVERSAS).

PRECAUCIONES

Al igual que con cualquier preparación antibiótica, es esencial observar constantemente para detectar cualquier signo de crecimiento excesivo de microorganismos sensibles, inclusive hongos. Si ocurriese sobreinfección se debe suspender la administración de la droga y/o instituir el tratamiento apropiado.

La diarrea es un problema común causado por los antibióticos y que generalmente cede cuando se suspende el mismo. A menudo, al inicio del tratamiento antibiótico, los pacientes pueden tener heces acuosas y sanguinolentas (con o sin espasmos estomacales y fiebre) incluso hasta 2 meses o más después

LLD_Arg_CDSv8.0_15Mar2018_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Con Directorio de la
República de Argentina

IF-2018-5180-00009-APN-DGRM/ANMAT

de haber tomado la última dosis de antibiótico. Si esto ocurre, el paciente debe consultar de inmediato a su médico.

Ya que la mononucleosis infecciosa es de origen viral, no se debería utilizar ampicilina para su tratamiento. Un porcentaje elevado de pacientes con mononucleosis que reciben ampicilina desarrolla rash cutáneo.

Se aconseja controlar periódicamente el funcionamiento de sistemas orgánicos durante el tratamiento a largo plazo; esto incluye sistema renal, hepático y hematopoyético.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Allopurinol: La administración concurrente de allopurinol y ampicilina aumenta sustancialmente la incidencia de rash en pacientes que reciben ambas drogas, comparado con pacientes que reciben ampicilina sola.

Anticoagulantes: Las penicilinas pueden causar alteraciones en la agregación plaquetaria y en las pruebas de coagulación. Estos efectos pueden ser aditivos con anticoagulantes.

Medicamentos bacteriostáticos (cloramfenicol, eritromicina, sulfonamidas y tetraciclinas): Los medicamentos bacteriostáticos pueden interferir con el efecto bactericida de las penicilinas; es mejor evitar el tratamiento concurrente.

Anticonceptivos orales que contienen estrógenos: Han habido informes de efectividad reducida de anticonceptivos orales en mujeres que tomaban ampicilina, que resultaron en embarazo no planeado. Aunque la asociación es débil, se debe dar la opción a las pacientes de utilizar un método anticonceptivo alternativo o adicional mientras estén en tratamiento con ampicilina.

Metotrexato: El uso concomitante de metotrexato y penicilinas ha resultado en clearance disminuido de metotrexato y un aumento correspondiente en la toxicidad del metotrexato. Los pacientes deben ser bien controlados. Las dosis de leucovorina pueden deber ser aumentadas y administradas por períodos de tiempo más prolongados.

Probenecid: El probenecid disminuye la secreción tubular renal de la ampicilina y del sulbactam cuando se utilizan simultáneamente. Este efecto produce concentraciones séricas y semivida de eliminación prolongada, y un mayor riesgo de toxicidad.

Interacciones con Pruebas de Laboratorio: Altas concentraciones urinarias de ampicilina pueden causar reacciones falsas positivas al determinar glucosa en orina mediante Clinitest, solución de Benedict o solución de Fehling. Luego de la administración de ampicilina a mujeres embarazadas, se ha observado

LLD_Arg_CDSv8.0_15Mar2018_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic

IP=2018-5280669-APN-DGRM/ANMAT

una disminución transitoria en la concentración plasmática de estríol conjugado total, estríol glucurónido, estrona conjugada y estradiol. Este efecto también puede ocurrir con sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV.

Uso durante el embarazo

Los estudios de reproducción en animales han revelado ausencia de evidencia de fertilidad alterada o daño al feto debido a sultamicilina. Sulbactam cruza la barrera placentaria. Sin embargo, no se ha establecido la seguridad para su uso durante el embarazo humano. Por lo tanto, la sultamicilina sólo debe utilizarse durante el embarazo, si los beneficios potenciales superan el riesgo potencial.

Uso durante la lactancia

El uso de la sultamicilina durante la lactancia no está recomendado. Bajas concentraciones de ampicilina y sulbactam son excretadas en la leche materna. Ya que el neonato puede estar expuesto a estas sustancias, esto debe ser considerado, particularmente porque su función renal no está completamente desarrollada.

REACCIONES ADVERSAS

La sultamicilina es, por lo general, bien tolerada. La mayoría de los efectos secundarios observados presentaron una severidad de leve a moderada y fueron normalmente tolerados al continuar el tratamiento.

Infecciones e infestaciones: colitis pseudomembranosa, candidiasis.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: shock anafiláctico, reacción anafiláctica, hipersensibilidad.

Trastornos del Sistema Nervioso Central y Periférico: mareos, somnolencia, sedación, dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea.

Trastornos gastrointestinales: enterocolitis, melena, diarrea, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, náuseas, estomatitis, disgeusia, decoloración de la lengua.

Trastornos hepato biliares: ictericia, función hepática anormal (ver ADVERTENCIAS).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, (ver ADVERTENCIAS), angioedema, urticaria, dermatitis, erupción, prurito.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia.

Trastornos generales y en el sitio de aplicación: fatiga, malestar.

Investigaciones: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa (ver ADVERTENCIAS).

Se pueden observar con sultamicilina las reacciones adversas asociadas con el uso de ampicilina sola y/o sulbactam/ampicilina IM/IV. Estas incluyen:

LLD_Arg_CDSv8.0_15Mar2018_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic

IF-2018-5480669-APN-DERMA/NMAT

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: agranulocitosis, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica, leucopenia, neutropenia, eosinofilia, anemia.

Trastornos del sistema inmune: shock anafiláctico, reacciones anafilactoideas.

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones.

Trastornos gastrointestinales: glositis.

Trastornos hepatobiliares: colestasis hepática, colestasis, hiperbilirrubinemia (ver ADVERTENCIAS).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: dermatitis exfoliativa, pustulosis exantemática aguda generalizada (ver ADVERTENCIAS).

Trastornos renales y urinarios: nefritis tubulointersticial.

Exploraciones complementarias: agregación anormal de plaquetas.

SOBREDOSIFICACION

Existe información limitada sobre la toxicidad aguda de la ampicilina sódica y el sulbactam sódico en seres humanos. Se esperaría que la sobredosis causara manifestaciones que son principalmente extensiones de las reacciones adversas informadas con la droga. Se debería considerar el hecho que concentraciones elevadas de antibióticos beta-lactámicos en el líquido cefalorraquídeo puede causar efectos neurológicos, incluyendo convulsiones. Debido a que la ampicilina y el sulbactam son eliminados de la circulación por hemodiálisis, estos procedimientos pueden aumentar la eliminación de la droga del cuerpo si ocurre sobredosis en pacientes con deterioro de la función renal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666 / 4962-2247
- Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACION

UNASYNA TABLETAS 375 mg: Se presenta en envases conteniendo 8 y 16 tabletas.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en lugar fresco y seco a menos de 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 34.422.

Elaborado por Haupt Pharma Latina Srl, Strada Statale N° 156 - km 50 - 04100, Latina, Italia

LLD_Arg_CDSv8.0_15Mar2018_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic

IP 2018-5380669-APN-DGRM#NMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
UNASYNA, Tabletas recubiertas

Página 8 de 8

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...
LPD: 15/Marzo/2018

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788 7000.

LLD_Arg_CDSv8.0_15Mar2018_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Coordinadora Técnica
Autorizada Legal

IF-2018-51806099-APN-DEMA#ANMAT

Página 8 de 8



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-53815657-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 24 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-50775106- Prospectos, Certificado N°34.422

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.24 09:28:54 -03'00'

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.24 08:28:55 -03'00'