

## FOGLIO ILLUSTRATIVO

UNASYN 250 mg + 500 mg/1,6 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile  
UNASYN 500 mg + 1 g/3,2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare  
UNASYN 500 mg + 1 g/3,2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso  
UNASYN 1 g + 2 g polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso

### **sulbactam/ampicillina**

#### **CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA**

Antibatterici per uso sistemico

#### **INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

L'impiego del prodotto andrà limitato a:

- infezioni da germi divenuti ampicillino-resistenti attraverso la produzione di beta-lattamasi;
- infezioni gravi in cui si sospetti che il germe responsabile possa essere divenuto ampicillino-resistente attraverso la produzione di beta-lattamasi.

#### **CONTROINDICAZIONI**

Ipersensibilità al principio attivo, alle penicilline o ad uno qualsiasi degli eccipienti (nonché verso la lidocaina, per le preparazioni che la contengono).

#### **PRECAUZIONI PER L'USO**

Come con altri antibiotici, in corso di trattamento con UNASYN (sulbactam-ampicillina) è importante effettuare un attento monitoraggio del paziente, onde cogliere l'insorgenza di eventuali sovrainfezioni da organismi resistenti, o da miceti.

In caso di sovrainfezione, il farmaco dovrà essere interrotto e un'appropriata terapia verrà istituita.

Come per ogni altro potente farmaco per uso sistemico, è consigliabile, in corso di terapie prolungate con UNASYN (sulbactam/ampicillina), monitorare periodicamente la funzionalità dei principali sistemi ed apparati, ivi inclusi quello renale, quello epatico ed il sistema ematopoietico. Tale monitoraggio è particolarmente importante nei neonati, soprattutto se prematuri, e nelle altre età pediatriche.

#### Gravidanza e allattamento

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Benché negli esperimenti sugli animali di laboratorio non si siano osservati effetti teratogeni, non è dimostrato che UNASYN (sulbactam/ampicillina) possa essere utilizzato in tutta sicurezza in corso di gravidanza e durante l'allattamento. Pertanto, nelle donne in stato di gravidanza e durante l'allattamento, il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

Il sulbactam e l'ampicillina sono reperibili in concentrazioni ridotte nel latte materno.

Il sulbactam attraversa la barriera placentare.

#### **INTERAZIONI**

**Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.**

Il sulbactam sodico è compatibile con la maggior parte delle soluzioni endovenose, ma l'ampicillina sodica e quindi anche l'UNASYN (sulbactam sodico/ampicillina sodica) è meno stabile in soluzioni contenenti glucosio e altri carboidrati e non deve essere mescolata con emoderivati o idrolisati proteici (vedere "Dose, modo e tempo di somministrazione", paragrafo Stabilità e compatibilità).

Allopurinolo: rispetto alla somministrazione della sola ampicillina, la somministrazione concomitante di allopurinolo e ampicillina incrementa in modo sostanziale l'incidenza delle reazioni cutanee di tipo esantematico.

Aminoglicosidi: il miscelamento dell'ampicillina con aminoglicosidi *in vitro* ha portato all'inattivazione reciproca dei due medicinali. Nel caso in cui i due medicinali debbano essere somministrati contemporaneamente, è necessario che la somministrazione avvenga in due sedi di inoculo differenti e dopo un intervallo di tempo di almeno un'ora.

Anticoagulanti: le penicilline somministrate per via parenterale possono produrre alterazioni nell'aggregazione piastrinica e nei test di coagulazione. Questi effetti possono sommarsi all'azione degli anticoagulanti.

Medicinali ad azione batteriostatica (cloramfenicolo, eritromicina, sulfonamidi e tetracicline): i medicinali ad azione batteriostatica possono interferire con l'attività battericida delle penicilline; è consigliabile pertanto evitarne la somministrazione concomitante.

Contraccettivi orali contenenti estrogeni: in donne in terapia con ampicillina, si sono verificati casi di ridotta efficacia contraccettiva che hanno portato a gravidanze non programmate. Sebbene l'associazione non sia del tutto chiara, durante la terapia con ampicillina, possono essere adottate misure contraccettive alternative o addizionali.

Metotressato: l'uso concomitante di penicilline e metotressato ha comportato una riduzione della *clearance* del metotressato e della sua tossicità. I pazienti devono essere sottoposti ad un attento monitoraggio. Può essere necessario aumentare le dosi di acido folinico e prolungarne il tempo di somministrazione.

Probenecid: la cosomministrazione di probenecid diminuisce la secrezione di ampicillina e sulbactam da parte dei tubuli renali; questo effetto comporta un aumento ed un prolungamento delle concentrazioni sieriche, un prolungamento del tempo di emivita ed un aumento dei rischi di tossicità.

Interazioni nei test di laboratorio: nell'analisi delle urine, un risultato falso positivo per la glicosuria può essere ottenuto utilizzando il reattivo di Benedict, il reattivo di Fehling ed il Clinitest®. In seguito alla somministrazione di ampicillina a donne in stato di gravidanza è stata osservata una diminuzione transitoria delle concentrazioni plasmatiche di estriolo coniugato, estriolo-glucuronide, estrone coniugato ed estradiolo. Questo effetto può anche verificarsi con l'associazione sulbactam sodico/ampicillina sodica.

### **AVVERTENZE SPECIALI**

In caso di reazione allergica, si deve interrompere la terapia ed istituire un trattamento idoneo (antistaminici, corticosteroidi, amine vasopressorie) o, in presenza di anafilassi, un immediato trattamento con adrenalina od altre opportune misure di emergenza (ossigeno, respirazione assistita, ivi inclusa l'intubazione, ecc.).

Prima di iniziare una terapia con una penicillina, bisogna raccogliere un'anamnesi accurata, onde evidenziare eventuali reazioni precedenti di ipersensibilità nei confronti di penicilline, cefalosporine o altri farmaci.

Infatti, gravi e talora fatali reazioni di ipersensibilità (anafilattiche) sono state riferite in pazienti sottoposti a terapia con penicilline, inclusa l'associazione sulbactam sodico/ampicillina sodica. Queste reazioni insorgono più facilmente in soggetti con precedenti di ipersensibilità alle penicilline e/o a vari allergeni. Sono stati segnalati casi di pazienti con un'anamnesi positiva per ipersensibilità alle penicilline, che hanno presentato gravi reazioni quando trattati con cefalosporine. L'insorgenza di una qualsiasi reazione di tipo allergico impone la sospensione del trattamento e l'istituzione di una appropriata terapia.

Con l'uso di quasi tutti gli antibiotici, tra cui il sulbactam/ampicillina, sono stati segnalati casi di diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD), la cui gravità può variare da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con gli antibiotici altera la normale flora del colon e porta a una crescita eccessiva di *C. difficile*.

Il *C. difficile* produce le tossine A e B che contribuiscono allo sviluppo della diarrea. I ceppi di *C. difficile* che producono tossine in eccesso causano un aumento dei tassi di morbilità e mortalità, poiché queste infezioni sono in genere refrattarie alla terapia antibatterica e richiedono spesso una colectomia. Bisogna considerare la possibilità di diarrea associata a *C. difficile* in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento antibiotico. E' inoltre necessaria un'attenta anamnesi poiché i casi di diarrea associata a *C. difficile* sono stati segnalati anche oltre due mesi dopo la somministrazione di antibiotici.

#### Pazienti con insufficienza renale

In pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min.), le cinetiche di eliminazione di sulbactam e ampicillina appaiono essere similmente influenzate, per cui il rapporto delle concentrazioni plasmatiche dei due antibiotici rimane costante. Il dosaggio dell'UNASYN (sulbactam/ampicillina) in questi pazienti deve essere effettuato con somministrazioni meno frequenti, in accordo con ciò che usualmente si fa con l'ampicillina (vedere "Dose, modo e tempo di somministrazione").

Il farmaco va somministrato dopo la seduta dialitica.

Quando si trattano pazienti che debbano assumere quantità ristrette di sodio, bisognerà tenere presente che:

- 0,750 g di UNASYN (sulbactam/ampicillina) contengono circa 55 mg (2,5 millimoli) di sodio.
- 1,5 g di UNASYN (sulbactam/ampicillina) contengono circa 115 mg (5 millimoli) di sodio.
- 3 g di UNASYN (sulbactam/ampicillina) contengono circa 230 mg (10 millimoli) di sodio.

Essendo la mononucleosi infettiva una malattia virale, l'UNASYN (sulbactam sodico/ampicillina sodica) non deve costituirne il trattamento. In un'alta percentuale di pazienti affetti da mononucleosi infettiva, trattati con ampicillina, si assiste alla comparsa di rash cutaneo.

### **DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE**

#### **Bambini**

150 mg/kg/die (corrispondenti a 50 mg/kg/die di sulbactam e 100 mg/kg/die di ampicillina), somministrati ogni 6-8 ore. Nei neonati durante la prima settimana di vita (soprattutto se prematuri), la dose raccomandata è di 75 mg/kg/die (corrispondenti a 25 mg/kg/die di sulbactam e 50 mg/kg/die di ampicillina) refratta in due dosi uguali ogni 12 ore.

UNASYN (sulbactam/ampicillina) è stato somministrato con successo in pazienti in età pediatrica. Mentre nei bambini di 1 anno di età o più ha dimostrato di possedere caratteristiche farmacocinetiche assimilabili a quelle dell'adulto, nei neonati e nei prematuri (probabilmente per l'immaturità della funzionalità renale nei primi giorni di vita), l'emivita di entrambi i principi attivi è prolungata con una media di 7,9 ore per il sulbactam e di 9,4 ore per l'ampicillina. In tali soggetti, il farmaco deve essere somministrato in due dosi uguali giornaliere, una ogni 12 ore, in accordo con la pratica seguita usualmente per l'ampicillina.

#### **Adulti**

La dose totale giornaliera di UNASYN (sulbactam/ampicillina) raccomandata per l'adulto varia entro un range di norma compreso tra i 3 e i 12 grammi e può essere refratta in somministrazioni uguali ogni 12, 8 o 6 ore. Il dosaggio massimo giornaliero che può essere raggiunto per il sulbactam è di 4 g. La scelta del dosaggio e dello schema di somministrazione dipenderà dalla gravità dell'infezione:

UNASYN

Gravità dell'infezione	Dosaggio giornaliero di Sulbactam-Ampicillina IM/EV (g)
Lieve	3 (IM)
Moderata	fino a 6 (IM/EV)
Grave	fino a 12 (IM/EV)

Il dosaggio raccomandato di UNASYN (sulbactam/ampicillina) per il trattamento ambulatoriale è di 1,5 g per via intramuscolare ogni 12 ore.

Uso in caso di insufficienza renale

In pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min.), il dosaggio di UNASYN (sulbactam/ampicillina) deve essere effettuato con somministrazioni meno frequenti, in accordo con ciò che usualmente viene fatto per l'ampicillina (vedere "Avvertenze speciali").

Sia nell'adulto che nel bambino, il trattamento viene di solito continuato per 48 ore dopo la scomparsa della febbre e dopo la risoluzione degli altri segni di infezione. La durata della terapia è di solito compresa tra i 5 ed i 14 giorni, ma il periodo di trattamento può essere prolungato o può essere aggiunta una dose addizionale di ampicillina, in caso di infezione molto grave.

Nella terapia della gonorrea non complicata, UNASYN (sulbactam/ampicillina) può essere usato in unica somministrazione da 1,5 g in associazione con 1 g di Probenecid per os (che aumenta l'emivita del sulbactam e dell'ampicillina).

Modo di somministrazione intramuscolare

La polvere contenuta nel flacone di UNASYN (sulbactam/ampicillina) per uso intramuscolare va disciolta con la fiala di solvente (annessa alla confezione) contenente acqua sterile per iniezioni o lidocaina cloridrato allo 0,5%. La somministrazione va effettuata mediante iniezione intramuscolare profonda a livello di masse muscolari voluminose, quali i glutei o la faccia anteriore delle cosce.

La soluzione concentrata per somministrazione intramuscolare deve essere usata entro un'ora dalla ricostituzione (vedere anche sotto: stabilità e compatibilità).

Modo di somministrazione endovenosa

Per la somministrazione endovenosa, UNASYN (sulbactam/ampicillina) deve essere ricostituito con una fiala di acqua sterile per iniezioni (annessa alla confezione) o con ogni altra soluzione compatibile e lasciato riposare fino a completa dissoluzione. La somministrazione endovenosa può essere fatta in iniezione diretta (bolo) in circa 3 minuti, o in infusione, usando maggiori diluizioni, in 15-30 minuti.

La combinazione sulbactam sodico-ampicillina sodica nei dosaggi da 0,750 g e 1,5 g può essere somministrata sia per via intramuscolare sia per via endovenosa.

Devono essere usate le seguenti diluizioni:

<b>DOSAGGIO TOTALE (grammi)</b>	<b>DOSAGGIO RISPETTIVAMENTE DI SULBACTAM E AMPICILLINA (grammi)</b>	<b>VOLUME DEL DILUENTE (ml)</b>	<b>CONCENTRAZIONE FINALE MASSIMA (mg/ml)</b>
0,750	0,250 – 0,500	1,6	125 – 250
1,5	0,5 – 1,0	3,2	125 – 250

La combinazione sulbactam sodico-ampicillina sodica nel dosaggio da 3 g va somministrata per via endovenosa ad una concentrazione finale massima di 125-250 mg/ml.

**Stabilità e compatibilità**

Il sulbactam sodico è stabile con la maggior parte delle soluzioni endovenose, ma l'ampicillina sodica (e quindi anche il sulbactam sodico/ampicillina sodica) è meno stabile in soluzioni contenenti glucosio o altri carboidrati e non va addizionata ad emoderivati o idrolisati proteici. Esiste un'incompatibilità fisica tra gli aminoglicosidi e l'ampicillina (e quindi tra gli aminoglicosidi ed il sulbactam-ampicillina). Questi due antibiotici non devono perciò essere somministrati nella stessa siringa.

La soluzione concentrata per somministrazione intramuscolare deve essere usata entro 1 ora dalla ricostituzione.

Il periodo di tempo entro cui usare il farmaco, dopo ricostituzione con i vari diluenti per l'infusione, è riportato qui di seguito:

<i>Diluyente</i>	<i>Concentrazione di sulbactam/ampicillina</i>	<i>Stabilità (in ore)</i>
Acqua sterile per iniezioni	fino a 45 mg/ml 45 mg/ml fino a 30 mg/ml	8 h a 25°C 48 h a 4°C 72 h a 4°C
Soluzione fisiologica	fino a 45 mg/ml 45 mg/ml fino a 30 mg/ml	8 h a 25°C 48 h a 4°C 72 h a 4°C
Lattato di sodio	fino a 45 mg/ml fino a 45 mg/ml	8 h a 25°C 8 h a 4°C
Glucosio 5% in acqua	da 15 a 30 mg/ml fino a 3 mg/ml fino a 30 mg/ml	2 h a 25°C 4 h a 25°C 4 h a 4°C
Glucosio 5% in 0,45% NaCl	fino a 3 mg/ml fino a 15 mg/ml	4 h a 25°C 4 h a 4°C
Saccarosio 10% in acqua	fino a 3 mg/ml fino a 30 mg/ml	4 h a 25°C 3 h a 4°C
Soluzione di Ringer lattato	fino a 45 mg/ml fino a 45 mg/ml	8 h a 25°C 24 h a 4°C

**SOVRADOSAGGIO**

Le informazioni disponibili sulla tossicità acuta di ampicillina sodica e sulbactam sodico nell'uomo sono limitate. Il sovradosaggio del medicinale potrebbe causare manifestazioni generalmente più intense, o concomitanti, rispetto alle reazioni avverse riportate per il medicinale. Deve essere tenuto presente che alte concentrazioni di antibiotici beta-lattamici nel liquor cerebrospinale possono causare effetti neurologici, incluse le convulsioni. Dal momento che sia l'ampicillina che il sulbactam sono rimossi dalla circolazione attraverso emodialisi, questa procedura può essere usata in caso di sovradosaggio in pazienti con ridotta funzionalità renale.

In caso di assunzione accidentale di una dose eccessiva del medicinale, avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

Se si ha qualsiasi dubbio sull'uso di UNASYN, rivolgersi al medico o al farmacista.

## **EFFETTI INDESIDERATI**

Le reazioni secondarie associate con l'uso dell'ampicillina da sola possono essere osservate con l'associazione sulbactam sodico/ampicillina sodica (IM/EV).

Tutte le reazioni avverse al farmaco sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. Nell'ambito di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono riportate in ordine di gravità. La gravità delle reazioni avverse al farmaco è stata determinata in base all'importanza clinica.

Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Comune ≥1/100 e <1/10	Non comune ≥1/1.000 e <1/100	Raro ≥1/10.000 e <1/1.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia Trombocitopenia Eosinofilia	Leucopenia Neutropenia		Anemia emolitica Agranulocitosi Porpora trombocitopenica
Disturbi del sistema immunitario				Shock anafilattoide Reazione anafilattoide
Patologie del sistema nervoso				Convulsioni Torpore Cefalea
Patologie vascolari	Flebite			
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Vomito	Nausea Glossite	Colite pseudomembranosa Enterocolite Stomatite Discolorazione della lingua
Patologie epatobiliari	Iperbilirubinemia			Epatite colestatica Colestasi Funzione epatica anormale Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito		Sindrome di Stevens - Johnson Necrolisi tossica epidermica Eritema multiforme Eruzioni maculopapulose Orticaria Pustolosi esantematica acuta generalizzata Dermatite esfoliativa
Patologie renali e urinarie				Nefrite tubulointerstiziale Azotemia elevata Creatininemia elevata
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione			Reazione in sede di iniezione Febbre Astenia
Esami diagnostici	Alanina aminotrasferasi aumentata Aspartato aminotrasferasi aumentata			

Convenzione MedDRA sulla frequenza: comune:  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ; non comune:  $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ; raro:  $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ; non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, rivolgersi al medico o al farmacista. Gli effetti indesiderati possono, inoltre, essere segnalati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: "[www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)". La segnalazione degli effetti indesiderati contribuisce a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **SCADENZA E CONSERVAZIONE**

Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione.

**Attenzione:** non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Non sono previste particolari precauzioni per la conservazione.

**I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.**

#### **TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI.**

#### **COMPOSIZIONE**

UNASYN 250 mg + 500 mg/1,6 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

principi attivi:

sulbactam sodico	273,5 mg pari a 250 mg di sulbactam
ampicillina sodica	531,5 mg pari a 500 mg di ampicillina

con annessa fiala solvente da 1,6 ml contenente acqua per preparazioni iniettabili

UNASYN 500 mg + 1 g/3,2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

principi attivi:

sulbactam sodico	547 mg pari a 500 mg di sulbactam
ampicillina sodica	1.063 mg pari a 1000 mg di ampicillina

con annessa fiala solvente da 3,2 ml contenente lidocaina HCl 0,5% per preparazioni iniettabili

UNASYN 500 mg + 1 g/3,2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

principi attivi:

sulbactam sodico	547 mg pari a 500 mg di sulbactam
ampicillina sodica	1.063 mg pari a 1000 mg di ampicillina

con annessa fiala solvente da 3,2 ml contenente acqua per preparazioni iniettabili

UNASYN 1 g + 2 g polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso

principi attivi:

sulbactam sodico	1.099 mg pari a 1.000 mg di sulbactam
ampicillina sodica	2.132 mg pari a 2.000 mg di ampicillina



**FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

- 250 mg + 500 mg/1,6 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare ed uso endovenoso: 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 1,6 ml.
- 500 mg + 1 g/3,2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare: 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 3,2 ml
- 500 mg + 1 g/3,2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso: 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 3,2 ml
- 1 g + 2 g polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso: 1 flacone da 3 g.

**TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Gran Bretagna

Rappresentante per l'Italia

Pfizer Italia S.r.l.

Via Isonzo, 71-04100 Latina

**PRODUTTORE**

Haupt Pharma Latina S.r.l.

S.S. 156, Km 47,600 – Borgo San Michele, 04100 Latina

**REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO**

Maggio 2014