

UNASYN
Comprimido revestido
375mg



Unasyn® Oral

tosilato de sultamicilina

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Unasyn®

Nome genérico: tosilato de sultamicilina.

APRESENTAÇÕES

Unasyn® comprimidos revestidos de 375 mg em embalagens contendo 10 comprimidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido contém tosilato de sultamicilina equivalente a 375 mg de sultamicilina base.

Excipientes: lactose anidra, amido de milho seco, amidoglicolato de sódio, hiprolose, hipromelose, estearato de magnésio, óxido de titânio, talco, macrogol e cera de carnaúba.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Unasyn® (tosilato de sultamicilina) comprimido revestido é indicado em infecções causadas por microrganismos suscetíveis. As indicações mais comuns são as infecções do trato respiratório superior, incluindo sinusite, otite média e tonsilite; infecções do trato respiratório inferior, incluindo pneumonia bacteriana e bronquite; infecções do trato urinário e pielonefrite; infecções da pele e tecidos moles e infecções gonocócicas.

Unasyn® comprimido revestido também pode ser indicado em pacientes que requeiram terapia com sulbactam/ampicilina, após tratamento inicial com Unasyn® injetável IM/IV.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Exacerbação Aguda de Bronquite Crônica

A sultamicilina foi estudada em dois esquemas posológicos em 30 pacientes com exacerbação aguda de bronquite crônica. Ela foi administrada por 10 dias nas doses de 750 mg duas vezes ao dia (Grupo 1) ou 1000 mg duas vezes ao dia (Grupo 2). As taxas de cura no 11º dia e 17º dia foram de 63% e 50% respectivamente no Grupo 1 e 86% e 71% respectivamente no Grupo 2. Todos os patógenos produtores de beta-lactamase foram erradicados ao final do tratamento com ambos os regimes. Quanto à falha bacteriológica (mesmo patógeno isolado ao final do tratamento), 6 pacientes no Grupo 1 e 2 pacientes no Grupo 2 apresentaram esse comportamento.

Infecções Gonocócicas

Uma dose única de 2,25 g de sultamicilina associada a 1 g de probenecida foi eficaz no tratamento da gonorreia não complicada. Dos 130 pacientes tratados, 122 responderam (93,8% de resposta).

A sultamicilina + probenecida (2 g/1 g, via oral) também foi efetiva no tratamento da uretrite gonocócica não complicada. Nesse estudo, 113 homens foram tratados com a associação, com taxas de cura de 97%.

Infecções da Pele e Tecidos Moles

A sultamicilina foi tão efetiva quanto cloxacilina no tratamento de infecções superficiais de pele e tecidos moles em pacientes pediátricos. Nesse estudo duplo-cego, 52 crianças (com idade de 6 meses a 12 anos) foram randomizadas para receber sultamicilina (250 mg duas vezes ao dia, para crianças com menos de 5 anos; 500 mg duas vezes ao dia, para crianças acima de 5 anos e 750 mg duas vezes ao dia, para crianças acima de 20 kg) ou cloxacilina (50 mg/kg/dia para crianças abaixo dos 20 kg e 250 mg quatro vezes ao dia para crianças acima dos 20 kg). As taxas de cura foram de 76% nos pacientes que receberam sultamicilina e 62% nos pacientes tratados com cloxacilina (diferença não estatisticamente significativa).

Infecções do Trato Urinário

Dois esquemas de dosagem da sultamicilina foram avaliados no tratamento de infecções do trato urinário (ITUs) por patógenos resistentes à ampicilina. Nesse estudo, 40 pacientes foram randomizados para receber sultamicilina em 2 esquemas: 750 mg duas vezes ao dia (Grupo 1) ou 500 mg três vezes ao dia (Grupo 2). Todos os pacientes foram tratados por 7 dias. As taxas de cura clínica foram de 79,5% no Grupo 1 e de 82% no Grupo 2, sendo que essas taxas são semelhantes às obtidas com o uso de amoxicilina/clavulanato no mesmo tipo de paciente. As taxas de cura em longo prazo (após 6 semanas do final do tratamento) também foram similares às encontradas com o uso de amoxicilina/clavulanato (Grupo 1: 54%; Grupo 2: 50%; amoxi/clavu: 56%).

Otite Média

A sultamicilina é efetiva no tratamento da otite média aguda em crianças. Em um estudo realizado em 50 pacientes, a sultamicilina foi utilizada na dose de 45-87 mg/kg/dia duas vezes ao dia por 10 dias. O alívio da dor e a resolução da febre ocorreram em todos os pacientes que completaram o curso de tratamento. A reação adversa mais comum foi diarreia (42%), sendo que 8 crianças necessitaram da descontinuação do tratamento em virtude da reação adversa.



Faringite

A sultamicilina foi tão eficaz quanto à penicilina V oral no tratamento de faringite estreptocócica em crianças. Nesse estudo, 52 pacientes com faringite por estreptococo A comprovada foram randomizados para tratamento com sultamicilina ou penicilina V oral (125 mg/dose quatro vezes ao dia, em menores de 5 anos de idade ou 375 mg/dose quatro vezes ao dia em maiores de 20 kg). A taxa de erradicação para a sultamicilina foi de 100% nos infectados e 100% nos portadores. A penicilina V erradicou o patógeno em 75% dos infectados e em 93% dos portadores (taxas não foram estatisticamente significativas entre os grupos).

Sinusite

A sultamicilina foi efetiva no tratamento da sinusite aguda. Em um estudo, 13 pacientes com sinusite maxilar receberam a medicação por 9-10 dias (750 mg duas vezes ao dia). A taxa de cura foi de 85% (11/13), sendo que os 2 pacientes definidos como falha de tratamento apresentavam sinusite crônica com osteomielite. A reação adversa mais comum foi ocorrência de diarreia.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A sultamicilina é um éster duplo no qual a ampicilina e o inibidor de beta-lactamases sulbactam estão unidos por um grupo metileno.

Propriedades Farmacodinâmicas

Estudos bioquímicos com sistemas bacterianos de células livres têm demonstrado que a sulbactam é um fármaco inibidor irreversível da maioria das beta-lactamases importantes que ocorrem em organismos penicilino-resistentes. Enquanto a atividade antibacteriana do sulbactam é principalmente limitada ao *Neisseriaceae*, o potencial da sulbactam sódica em impedir a destruição de penicilinas e cefalosporinas por organismos resistentes foi confirmado em estudos utilizando cepas resistentes em que a sulbactam sódica exibiu efeito sinérgico acentuado quando administrada juntamente com penicilinas e cefalosporinas. Como a sulbactam também se liga a algumas proteínas ligadoras de penicilinas, algumas cepas suscetíveis tornam-se ainda mais suscetíveis à combinação do que aos antibióticos beta-lactâmicos isolados.

O componente bactericida da combinação é a ampicilina que, assim como as benzilpenicilinas, atua contra organismos sensíveis durante o estágio ativo de multiplicação por meio da inibição da biossíntese da parede celular mucopeptídica.

A sultamicilina é eficaz contra um amplo espectro de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas incluindo: *Staphylococcus aureus* e *epidermidis* (incluindo cepas penicilino-resistentes e algumas meticilino-resistentes), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* e outros *Streptococcus* spp., *Haemophilus influenzae* e *parainfluenzae* (tanto cepas beta-lactamases positivas como negativas), *Moraxella catarrhalis*, anaeróbios, incluindo *Bacteroides fragilis* e espécies relacionadas, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. (tanto indol-positivos como indol-negativos), *Enterobacter* spp., *Morganella morganii*, *Citrobacter* spp., *Neisseria meningitidis* e *Neisseria gonorrhoeae*.

Propriedades Farmacocinéticas

Após administração oral em humanos, a sultamicilina é hidrolisada durante a absorção, dando origem a sulbactam e ampicilina na circulação sistêmica, na proporção molar 1:1. A biodisponibilidade de uma dose oral corresponde a 80% da mesma dose intravenosa de sulbactam e ampicilina. A administração após a alimentação não afeta a biodisponibilidade sistêmica da sultamicilina. Os picos de níveis séricos de ampicilina após administração de sultamicilina são aproximadamente duas vezes maiores que os obtidos com dose oral igual de ampicilina. As meias-vidas de eliminação de sulbactam e ampicilina em voluntários saudáveis são respectivamente cerca de 0,75 e 1 hora, com 50 a 75% de cada fármaco sendo excretado inalterado na urina. As meias-vidas de eliminação são aumentadas em idosos e em pacientes com disfunção renal. A probenecida diminui a secreção tubular renal de ampicilina e sulbactam. O uso concomitante de probenecida e sultamicilina resulta em níveis sanguíneos aumentados e prolongados de ampicilina e sulbactam (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Dados de Segurança Pré-Clínicos



Enquanto foi observada glicogenólise reversível em animais de laboratórios, fenômeno que foi dose e tempo dependente e que não deve ser esperado em doses terapêuticas, o nível plasmático atingido de ampicilina/sulbactam combinados correspondeu a um período relativamente curto na terapia em homens.

Estudos de longo prazo em animais não foram realizados para avaliar o potencial carcinogênico. Os componentes individuais da sultamicilina (ampicilina/sulbactam) foram negativos para a avaliação de mutagenicidade.

Os estudos de reprodução foram realizados em camundongos e ratos em doses superiores à dose humana e não revelaram evidências de diminuição da fertilidade ou dano ao feto devido à sultamicilina. No entanto, não há estudos adequados e bem controlados realizados em mulheres grávidas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Unasyn® é contraindicado a pacientes com história de reação alérgica a qualquer penicilina ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações graves e ocasionalmente fatais de hipersensibilidade (anafiláticas) foram relatadas em pacientes sob terapia com penicilinas incluindo Unasyn®. Estas reações são mais prováveis de ocorrer em indivíduos com história de hipersensibilidade a penicilinas e/ou reações de hipersensibilidade a múltiplos alérgenos. Foram relatados casos de indivíduos com história de hipersensibilidade a penicilinas que apresentaram reações graves quando tratados com cefalosporinas. Antes da terapia com penicilinas, deve ser feita pesquisa cuidadosa com relação a reações prévias de hipersensibilidade a penicilinas, cefalosporinas e outros alérgenos. Se ocorrer reação alérgica, o medicamento deve ser descontinuado e uma terapia apropriada instituída.

Reações anafiláticas graves requerem tratamento de emergência imediato com adrenalina. Oxigênio, esteroides intravenosos e controle das vias aéreas, incluindo intubação, devem ser usados quando indicados.

Assim como qualquer preparação antibiótica, é essencial a constante observação de sinais de crescimento de organismos não suscetíveis, incluindo fungos. Caso ocorra superinfecção, o medicamento deve ser descontinuado e terapia apropriada instituída.

Diarreia associada a *Clostridium difficile* (CDAD) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, inclusive sultamicilina, podendo variar em gravidade de diarreia leve à colite fatal. O tratamento com antibacterianos altera a flora normal do cólon resultando em um crescimento excessivo de cepas de *C. difficile*.

As toxinas A e B produzidas por *C. difficile* contribuem para o desenvolvimento de CDAD. Hipertoxina produzida por cepas de *C. difficile* resultam em aumento da morbidade e mortalidade, uma vez que estas infecções podem ser refratárias a antimicrobianos e podem requerer colectomia. CDAD deve ser considerada para todos os pacientes que apresentam diarreia após o uso de antibióticos. Há relatos que CDAD pode ocorrer em até dois meses após a administração de antibacterianos. Portanto, é necessário cuidado na tomada do histórico médico e acompanhamento nestas condições.

Uma vez que a mononucleose infecciosa é de origem viral, Unasyn® não deve ser utilizado neste tratamento. Uma alta porcentagem de pacientes com mononucleose que receberam ampicilina desenvolveu *rash* cutâneo.

Recomenda-se a observação periódica para as possíveis disfunções orgânicas sistêmicas durante terapia prolongada, o que inclui os sistemas renal, hepático e hematopoiético.

FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO



Uso durante a Gravidez

Estudos de reprodução animal não revelaram evidência de alterações na fertilidade ou danos ao feto devido à sultamicilina. Sulbactam atravessa a barreira placentária. Deste modo, a segurança para o uso durante a gravidez não foi estabelecida. Portanto, a sultamicilina deve ser usada durante a gravidez apenas se os potenciais benefícios superarem os riscos.

Unasyn® está classificado na categoria B de risco na gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a Lactação

O uso de sultamicilina durante a lactação não é recomendado. Baixas concentrações de ampicilina e sulbactam são excretadas no leite. Este fato deve ser considerado uma vez que o recém-nascido pode estar exposto, especialmente se a função renal não estiver completamente desenvolvida no mesmo.

Uso em Crianças

A principal via de excreção de sulbactam e ampicilina após a administração oral de sultamicilina é a urina. Devido ao fato de a função renal não estar completamente desenvolvida em neonatos, isto deve ser considerado quando se utilizar a sultamicilina nestes pacientes (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de Lapp lactose ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Não há efeitos conhecidos na habilidade de dirigir e operar máquinas.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em Idosos: as mesmas orientações dadas aos adultos devem ser seguidas para os pacientes idosos, observando-se as recomendações específicas para grupos de pacientes descritos nos itens 5. Advertências e Precauções e 4. Contraindicações.

Uso em Crianças: deve ser feito ajuste de dose conforme o recomendado no item “Posologia”. Devido ao fato de a função renal não estar completamente desenvolvida em neonatos, isto deve ser considerado quando da utilização da sultamicilina neste pacientes (vide item 5. Advertências e Precauções).

Uso durante a Gravidez e a Lactação: vide item 5. Advertências e Precauções.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal: vide item 8. Posologia e Modo de Usar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Alopurinol: a administração concomitante de alopurinol e ampicilina aumenta substancialmente a incidência de *rash* em pacientes, quando comparada à administração de ampicilina isolada.

Anticoagulantes: as penicilinas podem produzir alterações na agregação plaquetária e nos testes de coagulação. Esses efeitos podem ser potencializados com anticoagulantes.

Agentes bacteriostáticos (cloranfenicol, eritromicina, sulfonamidas e tetraciclínas): agentes bacteriostáticos podem interferir no efeito bactericida das penicilinas. Deve-se evitar a terapia concomitante com Unasyn®.

Contraceptivos orais contendo estrógenos: foram relatados casos de redução da eficácia dos contraceptivos orais em mulheres que estavam recebendo ampicilina, resultando em gravidez não planejada. Embora esta associação seja fraca, as pacientes devem ser orientadas a utilizar um método contraceptivo alternativo ou adicional enquanto estiverem em tratamento com ampicilina.

Metotrexato: o uso concomitante de metotrexato com penicilinas resultou em diminuição do *clearance* do metotrexato e um correspondente aumento na toxicidade do mesmo. Os pacientes devem ser cuidadosamente



monitorados. Pode ser necessário um aumento das doses de leucovorina e administração por períodos mais prolongados.

Probenecida: a probenecida diminui a secreção tubular renal da ampicilina e da sulbactam quando utilizadas concomitantemente. Este efeito resulta em concentrações séricas aumentadas e prolongadas, meia-vida de eliminação prolongada e aumento do risco de toxicidade.

Interações com testes laboratoriais: pode ser observada glicosúria falso-positiva em urianálise utilizando o reagente de Benedict, reagente de Fehling e de ClinitestTM. Após a administração de ampicilina a mulheres grávidas, foi observada diminuição transitória na concentração plasmática do estriol conjugado total, glicuronídeo-estriol, estrona conjugada e estradiol. Este efeito também pode ocorrer com a administração de sulbactam sódica/ampicilina sódica IM/IV.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Unasyn® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C), protegido da luz e umidade e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: comprimidos revestidos brancos, de formato capsular.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Unasyn® pode ser administrado juntamente com as refeições.

Cada comprimido revestido contém tosilato de sultamicilina equivalente a 375 mg de sultamicilina base.

A dose recomendada de Unasyn® em adultos (incluindo pacientes idosos) varia de 375-750 mg, por via oral, duas vezes ao dia (a cada 12 horas).

Em adultos e crianças o tratamento é mantido normalmente até 48 horas após a febre e outros sintomas terem desaparecido. O tratamento é administrado normalmente por 5 a 14 dias, mas o período pode ser estendido se necessário.

No tratamento da gonorreia não complicada pode-se administrar 2,25 g (6 comprimidos de 375 mg) de Unasyn® como dose única por via oral. Concomitantemente deve ser administrado 1,0 g de probenecida por via oral para permitir concentrações plasmáticas de sulbactam e ampicilina por períodos mais prolongados.

Nos casos de gonorreia com suspeita de lesão de sífilis deve-se realizar exame em campo escuro antes de administrar Unasyn®, assim como acompanhamento com testes sorológicos mensais durante pelo menos 4 meses.

No caso de qualquer infecção causada por estreptococos hemolíticos, recomenda-se tratamento por pelo menos 10 dias para prevenir a ocorrência de glomerulonefrite ou febre reumática aguda.

Uso em Crianças e Primeira Infância: A dose para a maioria das infecções em crianças pesando menos de 30 kg é de 25-50 mg/kg/dia de Unasyn®, dividida em duas doses orais dependendo da gravidade da infecção e avaliação médica. Para crianças pesando 30 kg ou mais, administrar a dose usual de adultos.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal: Em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina menor ou igual a 30 mL/min), a cinética de eliminação da sulbactam e ampicilina é afetada de maneira similar e, desta maneira, a razão plasmática entre um fármaco e outro deve permanecer constante. A dose de Unasyn® em tais pacientes deve ser administrada com menos frequência, de acordo com a prática usual para ampicilina.



Dose Omítida: Caso o paciente se esqueça de administrar Unasyn® no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Unasyn® é geralmente bem tolerado. A maioria das reações adversas observadas foi de grau leve ou moderado e normalmente tolerável com a continuação do tratamento.

Infecções e Infestações: Colite pseudomembranosa.

Distúrbio do Sistema Imunológico: Choque anafilático, reação anafilática e hipersensibilidade.

Distúrbio do Sistema Nervoso: Tontura, sonolência, sedação e cefaleia.

Distúrbio Respiratório, Torácico e Mediastinal: Dispneia.

Distúrbio Gastrointestinal: Enterocolite, melena, diarreia, vomito, dor abdominal, dispepsia e náusea.

Distúrbio da Pele e Tecido Subcutâneo: Angioedema, urticária, dermatite, *rash* e prurido.

Distúrbio Geral e Condição do local de administração: Fadiga e mal-estar

Reações adversas associadas com o uso de ampicilina isolada podem ser observadas com a sultamicilina. Reações adversas associadas com o uso de ampicilina e/ou sulbactam/ampicilina IM/IV incluem:

Distúrbio do Sangue e Sistema Linfático: Agranulocitose, anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, eosinofilia e anemia

Distúrbio do Sistema Nervoso: Convulsão

Distúrbio Gastrointestinal: Glossite, estomatite, descoloração da língua

Distúrbio Hepatobiliar: Colestase, colestase hepática, bilirrubinemia, função hepática anormal, icterícia.

Distúrbio da Pele e Tecido Subcutâneo: Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa.

Distúrbio Renal e Urinário: Nefrite túbulointersticial.

Investigação: Agregação plaquetária anormal, aumento da alanina aminotransferase (ALT), aumento do aspartato aminotransferase (AST).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Apenas informações limitadas sobre a toxicidade aguda da ampicilina sódica e da sulbactam sódica em humanos estão disponíveis. Seria esperado que a superdose do fármaco causasse manifestações que são principalmente



extensões das reações adversas relatadas com o uso do fármaco. O fato de que uma alta concentração de antibióticos beta-lactâmicos no fluido cerebrospinal possa causar efeitos neurológicos, incluindo convulsões, deve ser considerado. Uma vez que tanto a ampicilina quanto a sulbactam são removidas da circulação sanguínea por hemodiálise, este procedimento pode aumentar a eliminação do fármaco do organismo caso ocorra uma superdose em pacientes com a função renal comprometida.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0207

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

Fabricado e Embalado por:

Pfizer Venezuela, S.A.
Valencia, Carabobo – Venezuela

Registrado, Importado e Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.
Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555
CEP 07112-070 – Guarulhos – SP
CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Fale Pfizer 0800-7701575

www.pfizer.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (29/Jan/2013)

UNCCOR_02

