

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

UNASYN

Prášek pro injekční roztok

2. KVANTITATIVNÍ I KVALITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje sulbactamum natricum 0,547 g, což odpovídá sulbactamum 0,5 g; ampicillinum natricum 1,0627 g, což odpovídá 1,0 g ampicillinum v jedné lahvičce á 1,5 g (1,611 mg suché substance). Pomocné látky se známým účinkem: Obsah sodíku v jedné lahvičce je přibližně 5 mmol.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Unasyn je indikován pro léčbu infekcí vyvolaných citlivými mikroorganismy. Obvyklou indikací jsou infekce horních i dolních dýchacích cest včetně sinusitidy, dále otitis media, epiglottitidy; bakteriální pneumonie, infekce močového traktu a pyelonefritidy, intraabdominální infekce včetně peritonitidy, cholecystitidy, endometritidy a celulitidy v pánevní oblasti; bakteriální septikemie; infekce kůže, měkkých tkání, kostí a kloubů, a také infekce gonokokové.

Přípravek Unasyn lze podávat též peroperačně ke snížení výskytu pooperačních raných infekcí u pacientů podstupujících chirurgické zákroky v oblasti břišní nebo pánevní, při kterých je nebezpečí kontaminace peritonea. Profylakticky se může přípravek Unasyn použít také k omezení pooperační sepse před ukončením těhotenství nebo před provedením císařského řezu.

4.2. Dávkování a způsob podání

Přípravek Unasyn může být podáván intravenózně nebo intramuskulárně. Obvyklé ředění je:

celková dávka (g)	ekvivalentní dávka sulbaktamu/ampicilinu (g)	balení	ředící objem	maximální výsledná koncentrace (mg/ml)
1,5	0,5 / 1,0	20ml	3,2	125 - 250

Pro intravenózní podání lze přípravek Unasyn ředit sterilní vodou na injekci nebo jakoukoli sterilní kompatibilní tekutinou (viz bod 6.6 - Návod na použití přípravku, zacházení s ním). Poté je třeba nechat roztok odstát, aby se mohla rozptýlit veškerá pěna, a tak se umožnila vizuální kontrola dokonalého rozpuštění. Dávku můžete podat jako bolus během minimálně tří minut nebo ji můžete aplikovat ve větším ředění buď jako bolus nebo v intravenózní infuzi během 15- 30 minut.

Přípravek můžete také aplikovat ve formě hluboké intramuskulární injekce; pro zmírnění bolestivosti injekce můžete při ředění použít 0,5% roztok mesocainu nebo jiného vhodného místního anestetika.

Použití u dospělých

Obvyklé rozpětí denních dávek přípravku Unasyn je 1,5 – 12 g denně v jednotlivých dávkách s intervaly 6 - 8 hodin, až do maximální denní dávky 4 g sulbaktamu. U méně závažných infekcí můžete interval zvolit dvanáctihodinový.

závažnost infekce	denní dávka přípravku Unasyn (g)
mírná	1,5 až 3 (0,5 + 1 až 1 + 2)
střední	až do 6 (2 + 4)
závažná	až do 12 (4 + 8)

Četnost dávkování má být indikována dle závažnosti onemocnění a renálních funkcí pacienta.

Léčbu je vhodné ukončit 48 hodin po odeznění pyrexie a ostatních známek infekce. Vhodná doba trvání léčby je 5-14 dní, ale přípravek může být podáván i déle, v některých případech u zvláště závažných infekcí lze celkovou dávku ampicilinu zvýšit přidáním samostatného ampicilinu.

U nemocných, kteří by měli omezit příjem sodíku, je nutné si uvědomit, že 1,5 g přípravku Unasyn obsahuje přibližně 115 mg (5 mmol) sodíku.

Při profylaxi chirurgických infekcí se při úvodu do anestézie podává 1,5 - 3 g přípravku Unasyn, čímž se během operace docílí účinné hladiny obou složek v tkáních a séru. Dávku lze pak opakovat po 6-8 hodinách a podávání ukončit 24 hodin po ukončení operačního výkonu, pokud není další aplikace vhodná z terapeutických důvodů.

Při léčbě nekomplikované kapavky lze použít jednotlivou dávku 1,5 g přípravku Unasyn. Pokud je současně podán 1,0 g probenecidu perorálně, prodlouží se u pacienta doba vyšší plazmatické koncentrace sulbaktamu i ampicilinu.

Použití u dětí

Pro novorozence, kojence a děti je obvyklá dávka 150 mg/kg/den, což odpovídá 50 mg/kg/den sulbaktamu a 100 mg/kg/den ampicilinu.

Dávka se podává po 6 nebo 8 hodinách, výjimku tvoří novorozenci do prvního týdne (zvláště nezralí), kde je doporučené dávkování 75 mg/kg/den, což odpovídá 25mg/kg/den sulbaktamu a 50mg/kg/den ampicilinu, v intervalu po 12 hodinách.

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu menší než 30 ml/min.) mají vylučování sulbaktamu a ampicilinu snižené shodně, takže poměr plasmatických koncentrací obou látek zůstává zachován. Dávka přípravku Unasyn se podává těmto nemocným v delších intervalech, jak je obvyklé při podávání ampicilinu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na sulbaktam, ampicilin nebo kombinaci obou léčivých látek, na jakékoli penicilinové antibiotikum nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů léčených penicilinovými antibiotiky se mohou vyskytnout závažné a v ojedinělých případech i fatální hypersenzitivní (anafylaktické) reakce. Tyto reakce jsou častější u osob se známou hypersenzitivitou na penicilin nebo s hypersenzitivitou na mnohočetné alergeny. Jsou známy zprávy o pacientech se známou hypersenzitivitou na penicilin, u kterých došlo k těžkým reakcím při použití cefalosporinu. Před zahájením léčby penicilinovými deriváty je proto třeba pečlivě pátrat po předchozích alergických reakcích na peniciliny, cefalosporiny a ostatní alergeny. V případě potřeby je třeba ihned podávání léku přerušit a zahájit příslušnou léčbu.

Závažné anafylaktické reakce vyžadují podávání adrenalinu, kyslíku a glukokortikoidů, zabezpečení volných dýchacích cest, popřípadě intubaci.

Tak jako u všech ostatních antibiotických přípravků je třeba trvale sledovat známky nárůstu rezistentních mikroorganismů včetně plísní. V případě superinfekce je nutné léčbu přípravkem Unasyn ihned přerušit.

Téměř u všech antibiotik, včetně přípravku Unasyn, byly hlášeny případy výskytu průjmu vyvolaného *Clostridium difficile* (CDAD - *Clostridium difficile* associated diarrhea). Závažnost průjmu může kolísat v rozmezí od mírného průjmu až k fatální kolitidě. Léčba antibiotiky vyvolává změny mikrobiální flory tlustého střeva, které umožní přerůstání *C difficile*.

C. difficile produkuje toxiny A a B, které se podílejí na rozvoji CDAD. Hypertoxin produkující kmeny *C. difficile* způsobují zvýšenou morbiditu a mortalitu, protože tyto infekce mohou být odolné vůči antimikrobiální léčbě a mohou vyžadovat kolektomii. CDAD se musí vzít v úvahu u všech pacientů s průjmou vzniklými po podávání antibakterálních přípravků. Pečlivá lékařská anamnéza je nutná vzhledem k tomu, že byly hlášeny případy, kdy se průjem objevil až/více než dva měsíce po podání antibiotik.

Podobně jako u ostatních systémově působících přípravků je potřeba zvláště při prodloužené terapii pravidelně kontrolovat možné orgánové poruchy, především renální, jaterní a hematopoetické. Zvláště důležité je to u novorozenců, především nezralých, a dále u všech dětí.

Polékové poškození jater zahrnující cholestatickou hepatitidu se žloutenkou může souviset s používáním ampicilinu/sulbaktamu. Pacienty je třeba poučit, aby navštívili svého lékaře, jestliže se objeví příznaky onemocnění jater.

Vzhledem k tomu, že infekční mononukleóza je virovou infekcí, nemá se ampicilin, který je v přípravku obsažen, při její léčbě používat. U vysokého procenta pacientů s mononukleózou léčených ampicilinem se objevuje vyrážka.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Alopurinol: u pacientů, kteří současně užívají alopurinol a ampicilin je riziko kožních reakcí zvýšené, ve srovnání s pacienty užívajícími ampicilin samostatně.

Aminoglykosidy: mísení ampicilinu s aminoglykosidy *in vitro* vedlo ke vzájemné značné inaktivaci; je-li třeba podat tyto antibakteriální látky současně, mají být podány do odlišných míst a s minimálně jednoduhodínovým odstupem. (viz bod 6.2 – Inkompatibility)

Antikoagulancia: peniciliny k parenterálnímu užití mohou způsobit změnu ve shlukování krevních destiček a koagulačních testech. Tyto účinky mohou být aditivní s antikoagulancii.

Bakteriostatické léky (chloramfenikol, erythromycin, sulfonamidy a tetracykliny): bakteriostatické léky mohou rušit baktericidní účinek penicilinů; je nejlepší vyhnout se souběžné léčbě.

Perorální kontraceptiva obsahující estrogen: objevily se případy snížené účinnosti perorálních kontraceptiv u žen užívajících ampicilin, vyústující v neplánované těhotenství. Přestože je tento argument slabý, pacientky by měly mít možnost užít alternativní nebo doplňkovou antikoncepční metodu během užívání ampicilinu.

Methotrexát: souběžné používání s peniciliny mělo za následek snížení clearance methotrexátu a následné zvýšení jeho toxicity. Pacienty je třeba pečlivě kontrolovat. Může být nutné dávky leukovorinu zvýšit a podávat po delší dobu.

Probenecid: současné užívání probenecidu, který zpomaluje renální exkreci (tubulární sekreci), může vést k vyšším a delším hladinám ampicilinu a sulbaktamu v séru, prodlouženému eliminačnímu poločas a zvýšenému riziku toxicity.

Vliv na laboratorní testy: pokud jsou používány neenzymatické metody pro stanovení cukru v moči (Benedictovo činidlo, Fehlingovo činidlo a Clinitest™), mohou vzniknout falešně pozitivní výsledky. Po podání ampicilinu těhotným ženám bylo zaznamenáno přechodné snížení plazmatické koncentrace celkového konjugovaného estriolu, estriol-glukoronidu a estronu a estradiolu. Tento účinek se může projevit při použití přípravku Unasyn.

4.6. Těhotenství a kojení

Použití v období těhotenství

Ve studiích na zvířatech se neprokázalo narušení fertility nebo poškození plodu v důsledku aplikace sulbaktamu a ampicilinu. Sulbaktam prochází placentární bariérou. Bezpečnost aplikace v průběhu těhotenství a kojení nebyla dosud stanovena.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou známy.

4.8. Nežádoucí účinky

Může se stát, že se příležitostně mohou objevit jiné nežádoucí reakce známé při užívání ampicilinu.

Všechny nežádoucí účinky jsou v tabulce uvedené podle MedDRA terminologie orgánových tříd. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle stupně závažnosti. Závažnost nežádoucích účinků byla určena na základě klinického významu.

Tabulka nežádoucích účinků

Třída orgánového systému	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie Trombocytopenie Eozinofilie	Leukopenie Neutropenie		Hemolytická anémie Agranulocytóza Trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému				Anafylaktický šok Anafylaktická reakce Anafylaktoidní šok Anafylaktoidní reakce Hypersenzitivita
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy		Křeče Závratě Ospalost
Cévní poruchy	Flebitida			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Zvracení	Bolest břicha Nauzea Glositida	Pseudomembranózní kolitida Enterokolitida Meléna Stomatitida Změna zbarvení jazyka

Tabulka nežádoucích účinků

Třída orgánového systému	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy jater a žlučových cest	Hyperbilirubinemie			Cholestatická hepatitida Cholestáza Abnormální jaterní funkce Žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Svědění		Stevens-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza Erythema multiforme Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza Exfoliativní dermatitida Angioedém Erytém Kopřivka Dermatitida
Poruchy ledvin a močových cest				Tubulointersticiální nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest v místě vpichu	Únava		Reakce v místě vpichu
Vícenásobná vyšetření	Zvýšená alaninaminotransferáza Zvýšená aspartátaminotransferáza			

Kategorie CIOMS III: časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$ ($\geq 1\%$ a $< 10\%$); méně časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$); vzácné: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$); není známo: z dostupných údajů nelze určit

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9. Předávkování

O akutní toxicitě ampicilinu a sulbaktamu u lidí jsou pouze omezené informace. Při předávkování přípravkem lze očekávat takové projevy, které jsou v podstatě prodloužením nežádoucích reakcí, které jsou hlášeny v souvislosti s užíváním přípravku. Měla by být vzata v úvahu skutečnost, že vysoké CSF koncentrace beta-laktamových antibiotik mohou způsobit neurologické následky, včetně záchvatů. Protože je ampicilin i sulbaktam z krevního oběhu eliminován hemodialýzou, mohou tyto procedury zvýšit odbourání léku z těla, objeví-li se předávkování u pacientů s poškozenou renální funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Biochemické studie na izolovaných bezbuněčných bakteriálních systémech ukázaly, že sulbaktam je ireverzibilním inhibitorem většiny významných beta-laktamáz vyskytujících se u mikroorganismů rezistentních na penicilin. Zatímco antibakteriální účinek sulbaktamu je omezen hlavně na Neisseriaceae, schopnost sulbaktamu bránit rezistentním mikroorganismům v destrukci penicilinů a cefalosporinů byla potvrzena ve všech studiích s rezistentními kmeny, v nichž sulbaktam působil zřetelně synergicky s peniciliny a cefalosporiny. Vzhledem k vazbě sulbaktamu na bílkoviny vážící penicilin nacházíme u některých citlivých kmenů vyšší vnímavost ke kombinaci než k beta-laktamovému antibiotiku samotnému.

Baktericidní složkou přípravku je ampicilin, který tak jako benzylpenicilin působí u citlivých mikroorganismů ve stadiu aktivní multiplikace inhibicí biosyntézy mukopeptidu buněčné stěny.

Přípravek Unasyn účinkuje na široké spektrum grampozitivních a gramnegativních bakterií včetně *Staphylococcus aureus* i *epidermidis* (včetně kmenů rezistentních na penicilin a některých kmenů rezistentních na methicilin); *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* a dalších druhů streptokoka, *Haemophilus influenzae* a *parainfluenzae* (jak na kmeny na beta-laktamázu pozitivní, tak negativní); *Branhamella catarrhalis*, anaeroby včetně *Bacteroides fragilis* a příbuzných druhů, *Escherichia coli*, druhy *Klebsiella*, *Proteus* (indol-pozitivní a indol-negativní), *Enterobacter*, *Citrobacter*, dále *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis* a *Neisseria gonorrhoeae*.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kombinace sulbaktam-ampicilin rychle proniká do většiny tělesných tkání i tekutin. Penetrace do mozku a mozkomíšního moku je nízká, s výjimkou stavů spojených se zánětem mening. Po intravenózní nebo intramuskulární aplikaci se dosahuje vysokých koncentrací sulbaktamu a ampicilinu v krvi a biologický poločas obou složek je přibližně jedna hodina. Jak sulbaktam, tak ampicilin jsou z větší části vylučovány z těla v nezměněné podobě močí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

LD₅₀ u potkanů (při perorálním podání) je vyšší než 4 g/kg, zatímco u myši je vyšší než 8 g/kg, a to jak u samců, tak u samic. V dlouhodobých studiích prováděných u potkanů a psů perorálně podaný přípravek Unasyn nevyvolal žádné významné histopatologické léze na hlavních orgánech a ústrojích. Podobně testy prováděné k vyhodnocení případné fetální toxicity, teratogenního vlivu a snížení fertility po podání přípravku Unasyn neprokázaly žádný takový účinek. Nebyl prokázán mutagenní potenciál v souvislosti s podáním sulbaktamu/ampicilinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2. Inkompatibility

Přípravek Unasyn a aminoglykosidy mají být rozpouštěny a podávány odděleně, kvůli *in vitro* inaktivaci aminoglykosidů kterýmkoliv aminopenicilinem.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

Doba použitelnosti po naředění - viz tabulka v bodě 6.6.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě 15 °C – 25 °C.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Zapertlovaná lahvička z bezbarvého skla, pryžová zátka, hliníkový kryt, modrý flipp-off uzávěr, krabička.

Velikost balení: 1 x 1,5 g

6.6. Návod k použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)

Sodná sůl sulbaktamu je kompatibilní s většinou intravenózních roztoků, ale sodná sůl ampicilinu, a proto i přípravek Unasyn, je méně stabilní v roztocích obsahujících glukosu nebo jiné sacharidy a nemá být smíchán ani s krevními produkty ani s proteinovými hydrolyzáty. Sulbaktamum/ampicillinum není v roztoku kompatibilní s aminoglykosidy a nemá být fyzicky míchán ve stejné nádobě (viz 4.2 Dávkování a způsob podání). Koncentrovaný roztok k intramuskulárnímu použití použijte do 1 hodiny po jeho přípravě. Časová rozpětí pro použití různých ředících roztoků k intravenózní infuzi jsou uvedena v následující tabulce:

rozpuštědlo	koncentrace sulbaktamu+ampicilinu	doba použití v hodinách	
		25 °C	4 °C
sterilní voda na injekci	až do 45 mg/ml 45 mg/ml 30 mg/ml	8	48 72
fyzilogický roztok	až do 45 mg/ml 45 mg/ml až do 30 mg/ml	8	48 72
5% roztok glukosy	15 - 30 mg/ml až do 3 mg/ml až do 30 mg/ml	2 4	4
5% glukosa v 0.45% roztoku chloridu sodného	až do 3 mg/ml až do 15 mg/ml	4	4
10% glukosa	až do 3 mg/ml až do 30 mg/ml	4	3
Ringer - laktát	až do 45 mg/ml až do 45 mg/ml	8	24

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer, spol. s r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

15/139/89-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 4. 1989

Datum posledního prodloužení registrace: 29. 4. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 10. 2018