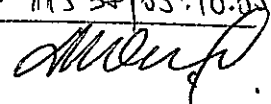


МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕСПАЗЕНИЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11534/05.10.05

681/13.09.05



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**UNASYN\* I.M./I.V.**  
(Sulbactam sodium/ampicillin sodium)

**1. Име на продукта:**  
UNASYN\* I.M./I.V.

### 2. Качествен и количествен състав

Активна съставка: Sulbactam sodium/ampicillin sodium

UNASYN IM/IV 1.5 г: всеки флакон за инжекции ( 1.611 мг суха субстанция ) съдържа: 547 мг sulbactam sodium, който отговаря на 0.5 г sulbactam и 1.064 мг ampicillin sodium, който отговаря на 1 г ampicillin. Натриевото съдържание на флакон е приблизително 5 ммол.

### 3. Лекарствена форма

Стерилен прах за приготвяне на инжекционен разтвор.

### 4. Клинични данни

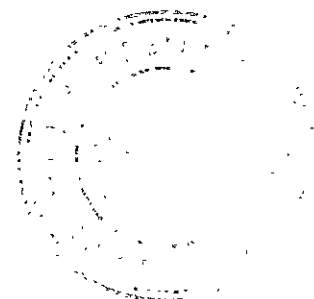
#### 4.1 Показания

Sulbactam sodium/ampicillin sodium IM/IV се прилага при инфекции, причинени от чувствителни към препарата микроорганизми. Типични показания са инфекции на горните и долните дихателни пътища, включително синусит, отитис медиа и епиглотит; бактериални пневмонии; уроинфекции и пиелонефрит; интраабдоминални инфекции включително перитонит, холецистит ; гинекологични инфекции като ендометрит и пелвичен целулит; бактериелен сепсис; инфекции на кожата и меките тъкани, инфекции на костите и ставите и гонококови инфекции.

Sulbactam sodium/ampicillin sodium IM/IV може също така да се прилага периоперативно за намаляване честотата на постоперативните раневи инфекции при пациенти, при които се налага хирургична интервенция в областта на корема или малкия таз, при която е възможно перитонеално контаминиране. При прекъсване на бременност или цезарово сечение Sulbactam sodium/ampicillin sodium IM/IV може да се използва профилактично с оглед намаляване на постоперативния сепсис.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

*Дозировка*



Sulbactam sodium/ampicillin sodium IM/IV се прилага интрамускулно или интравенозно. За целта могат да се използват следните разреждания:

ОБЩА ДОЗА (г)	ЕКВИВАЛЕНТНА ДОЗА СУЛБАКТАМ/ АМПИЦИЛИН (г)	ОБЕМ НА ФЛАКОНА (мл)	ОБЕМ НА РАЗТВОРИТЕЛЯ (мл)	МАКСИМАЛНА КРАЙНА КОНЦЕНТ- РАЦИЯ (мг/мл)
1.5	0.5 - 1.0	20 мл	3.2	125 - 250

За венозно приложение Sulbactam sodium/ampicillin sodium IM/IV се разтваря със стерилна вода за инжекции или съответен съвместим разтвор (Вижте Раздел 6.6 – Инструкции за употреба). За да сте сигурни, че цялото количество е разтворено, изчакайте пяната да изчезне и тогава огледайте. Дозата може да се въвежда интравенозно струйно в продължение на минимум три минути или да бъдат използвани по-големи разреждания под формата на инфузия с продължителност над 15 - 30 мин.

Парентералният сулбактам/ампицилин на Pfizer може да се прилага и дълбоко интрамускулно; при оплаквания от болка в мястото на приложението за разтваряне на препарата може да се използва 0.5% стерилен разтвор на анхидрида на лидокаин хидрохлорид.

#### *Приложение при възрастни*

Sulbactam sodium/ampicillin sodium IM/IV се прилага обикновено в доза от 1.5г до 12г дневно, разделена на 3 - 4 приема, съответно през 8ч или 6ч, като максималната дневна доза сулбактам не трябва да надхвърля 4г. При по-леки инфекции препаратът може да се прилага на всеки 12ч.

ТЕЖЕСТ НА ИНФЕКЦИЯТА	ДНЕВНА ДОЗА UNASYN I.M./I.V. (г)
Лека	1.5 до 3 (0.5 + 1 до 1 + 2)
Средно тежка	до 6 (2 + 4)
Тежка	до 12 (4 + 8)

Според тежестта на инфекцията и състоянието на бъбречната функция може да се удължи или скъси интервала на дозиране. Обикновено лечението продължава до 48ч след спадане на температурата и изчезването на останалите абнормни признаци. Курсът на лечение обикновено е между 5 и 14 дни, но при тежки инфекции може да е по-дълъг или да е необходимо включване на допълнително количество ампицилин.

При лечение на пациенти, които са на рестриктивен нискосолеви режим, трябва да се има предвид, че 1500мг Sulbactam sodium/ampicillin sodium IM/IV съдържат около 115мг (5ммол) натрий.

За профилактика на хирургичните инфекции се препоръчва прилагането на 1.5 - 3г Sulbactam sodium/ampicillin sodium IM/IV при въвеждането в анестезия, което осигурява достатъчно време за достигане на ефективни серумни и тъканни концентрации по време на хирургичната интервенция. Същата доза може да се приложи отново на всеки 6ч - 8ч, като за повечето оперативни намеси профилактиката продължава до 24час след интервенцията, с изключение на случаите, в които е необходимо провеждане на терапевтичен курс със Sulbactam sodium/ampicillin sodium IM/IV.

При лечение на неусложнена гонорея може да се приложи еднократна доза от 1.5г Sulbactam sodium/ampicillin sodium IM/IV. Едновременно с това се препоръчва перорален прием на 1.0г пробенецид с цел удължаване на плазмения полуживот на ампицилин и сулбактам. При гонорея със suspectен сифилис е необходимо да се направи диагностика в тъмно поле преди назначаването на sulbactam sodium/ampicillin sodium IM/IV и в продължение на минимум 4 месеца да се правят ежемесечни серологични тестове.

#### *Приложение при деца, кърмачета и новородени*

При повечето инфекции при деца, кърмачета и новородени се прилага доза 150мг/кг/24ч (което съответства на сулбактам 50мг/кг/24ч и ампицилин 100мг/кг/24ч).

При деца, кърмачета и новородени дозирането е на всеки 6ч или 8ч според обичайната практика за ампицилин.

При новородени през първата седмица от живота (специално при недоносени) дозата е 75мг/кг/24ч (което отговаря на 25 мг/кг/дневно сулбактам и 50 мг/кг/дневно ампицилин), разделени в две дози на 12 часа.

#### *Приложение при бъбречна недостатъчност*

При пациенти с тежки нарушения на бъбречната функция (клирънс на креатинина  $\leq 30$ мл/мин), елиминирането на сулбактам и ампицилин се променя в еднаква

степен, в резултат, на което съотношението на плазмените концентрации остава постоянно. При такива пациенти еднократната доза Sulbactam sodium/ampicillin sodium IM/IV се въвежда на по-големи интервали в съответствие с обичайната практика за ампицилин.

#### 4.3 Противопоказания

Приложението на тази комбинация sulbactam sodium/ampicillin sodium IM/IV е противопоказано при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към който и да било от пеницилиновите антибиотици.

#### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При пациенти на пеницилинова терапия, в това число и на sulbactam sodium/ampicillin sodium IM/IV, са наблюдавани тежки, в редки случаи фатални реакции на свръхчувствителност (анафилаксия). Възникването на тези реакции е по-вероятно при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилини и/или при такива, при които са наблюдавани реакции на свръхчувствителност към редица алергени. Докладвани са случаи на изключително тежки реакции по време на лечение с цефалоспорини при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилини. Преди започване на терапия с пеницилинов антибиотик е необходимо снемане на щателна анамнеза за алергични реакции към пеницилини, цефалоспорини и други алергени. В случай, че възникне алергична реакция, приложението на препарата трябва да се прекъсне и да се назначи подходяща терапия.

Тежките анафилактични реакции изискват спешно лечение с адреналин. По показания трябва да се приложат кислород, интравенозни стероиди, да се поддържат дихателните пътища трябва да се контролират, включително при необходимост болният трябва да се интубира.

Както при приложението на всеки антибактериален препарат от основно значение е да се осигури постоянно наблюдение за колонизация с резистентни микроорганизми, в това число фунги. При възникване на суперинфекция приложението на препарата се прекъсва и/или се назначава подходяща терапия.

Както при приложението на всеки мощен системен агент по време на продължителна терапия е необходимо периодично проследяване за нарушения във функциите на системните органи; в това число бъбречни, чернодробни функции и хемопоеза. Това е особено важно при новородени, специално когато са недоносени, и при други кърмачета.

Тъй като инфекциозната мононуклеоза е вирусна по произход, в лечението ѝ не бива да се включва sulbactam sodium/ampicillin sodium IM/IV. Висок процент от пациентите с инфекциозна мононуклеоза, при които е прилаган ампицилин, развиват кожни обриви.

Псевдомембранозен колит е наблюдаван при употребата на почти всички

антибактериални препарати, включително и при приложението на Unasyn IM/IV, като степента на изява варира по тежест от лека до животозастрашаваща. Ето защо е важно да се мисли за тази диагноза при пациенти, при които се появи диария по време на лечение с антибактериални медикаменти.

Лечението с антибактериални агенти променя нормалната флора в дебелото черво и може да доведе до свръх растеж на клостридии. Проучванията доказаха, че именно токсина, продуциран от *Clostridium difficile* е основната причина за "антибиотико-свързания колит".

Леките случаи на псевдомембранозен колит, обикновено се повлияват благоприятно само със спиране на медикамента.

В случаите на умерена до тежка степен на изява трябва да се обсъди приложението течности и електролити, добавянето на протеини и включването на терапия с антибактериален медикамент, клинично ефективен при колит, причинен от *Clostridium difficile*.

#### 4.5 Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействия

##### *Алопуринол:*

При пациенти, страдащи от подагра, едновременното приложение на алопуринол и сулбактам/ ампицилин е свързано с по-висок риск от кожни реакции в сравнение с пациентите приемащи само ампицилин.

##### *Аминогликозиди:*

Смесването на ампицилин с аминогликозиди *in vitro* води до значителна взаимна инактивация; ако е необходимо тези две групи антибактериални средства да бъдат приложени едновременно, то това трябва да е на различни места с разлика във времето от поне един час ( Виж раздел 6.2 – Несъвместимости).

##### *Антикоагуланти:*

Парентералните пеницилини могат да предизвикат промени в тромбоцитната агрегация и коагулационните тестове. Ефектите могат да са адитивни към действието на антикоагулантите.

##### *Бактериостатични медикаменти ( хлорамфеникол, еритромицин, сулфонамиди и тетрациклини):*

Бактериостатичните медикаменти могат да възпрепятстват бактерицидния ефект на пеницилините; най-добре е да се избягва едновременното им приложение.

##### *Естроген-съдържащи орални контрацептиви:*

В редки случаи се съобщава за намален ефект на оралните контрацептиви при жени, на които се прилага ампицилин, което може да доведе до нежелана бременност. Въпреки малката вероятност за това на пациентките трябва да се препоръча използването на алтернативен или допълнителен метод на контрацепция по време на прилагането на ампицилин и съответно на sulbactam sodium/ampicillin sodium IM/IV.

#### *Метотрексат:*

Едновременното приложение на ампицилин с метотрексат има за резултат намален клирънс на метотрексата увеличен риск от токсичност на метотрексата. Пациентите трябва да бъдат строго мониторирани. Може да се наложи увеличаване на дозите на левковорини назначаването му за по-продължителен период от време.

#### *Пробенецид:*

Пробенецид намалява бъбречната тубуларна секреция на ампицилина и сулбактама при едновременното им приложение, което води до по-високи концентрации ампицилин и сулбактам в серума, които се поддържат по-дълго време и увеличават риска от токсичност.

#### *Влияние върху резултатите от лабораторните изследвания:*

Може да се наблюдава фалшиво положителен резултат за глюкозурия при анализ на урината с Benedict reagent, Fehling reagent и Clinitest™. Приложението на ампицилин при бременни жени води до транзиторно намалени плазмени концентрации на общия конюгиран естриол, естриол-глюкорунид, конюгирания естрон и естрадиол. Този ефект може да се наблюдава и при приложение на sulbactam sodium/ampicillin sodium IM/IV.

### **4.6 Бременност и кърмене**

#### *Приложение по време на бременност*

Репродуктивни проучвания при животни не са дали данни за за нарушаване на фертилитета или увреда на плода под влияние на сулбактам или ампицилин. Сулбактам преминава плацентарната бариера. В същото време не е установено доколко е безопасно приложението на препарата при бременни .

#### *Приложение по време на кърмене*

Сулбактам и ампицилин се екскретират в ниски концентрации в майчиното мляко. Не е установено доколко е безопасно приложението на препарата при кърмачки.

### **4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма известни такива.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Както и при другите парентерални антибиотици е възможно да се наблюдава болка в мястото на апликацията, преди всичко при интрамускулно приложение. При малък брой пациенти след интравенозно приложение може да се развие тромбоза в мястото на апликация.

Организмът като цяло - анафилактоидна реакция и анафилактичен шок.

Централна и периферна нервна система – главоболие, сънливост, в редки случаи епилептични гърчове.

Гастроинтестинални - гадене, повръщане, диария и псевдомембранозен колит.

Както и при приложението и на други антибиотици, така и при Unasyn IM/IV може да се развие кандидозна инфекция на устната кухина и влагалището.

Хемопоеза и лимфна система - анемия, хемолитична анемия, тромбоцитопения, еозинофилия и левкопения са наблюдавани по време на терапия със сулбактам натриум/ампицилин натриум. Тези реакции търпят обратно развитие след прекъсване на терапията и се счита, че са реакции на свръхчувствителност.

Чернодробни /Жлъчни - преходно покачване на АЛАТ (СГПТ) и АСАТ (СГОТ) трансaminaзи, билирубинемия, абнормна чернодробна функция и жълтеница.

Кожа и кожни структури - обрив, сърбеж и други кожни реакции, в редки случаи синдром на Стивънс-Джонсън, епидермална некролиза и еритема мултиформе.

Бъбречни - в редки случаи интерстициален нефрит, остра бъбречна недостатъчност. Нежелани реакции, свързани с приложението на ампицилин, могат да възникнат и при употребата на Sulbactam sodium/ampicillin sodium IM/IV.

## 4.9 Предозиране

Има ограничена информация за острата токсичност на ампицилин натриум и сулбактам натриум при хора. Предозирането на медикамента би довело до реакции, принципно подобни на описаните по-горе нежелани реакции. Трябва да се отчита факта, че високата концентрация на  $\beta$ -лактамни антибиотици в цереброспиналната течност може да доведе до неврологични прояви, в това число и гърчове. Тъй като ампицилин и сулбактам се отстраняват от циркулацията чрез хемодиализа, тази процедура може да ускори елиминацията на медикамента от организма при пациенти с нарушена бъбречна функция в случай на предозиране. Останалото лечение при предозиране е симптоматично и поддържащо.

## 5. Фармакологични данни

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Биохимични проучвания със безклетъчни бактериални системи са показали, че сулбактам е необратим инхибитор на повечето важни бета-лактамази, които се

произвеждат от пеницилин-резистентни микроорганизми. Той проявява значителна антибактериална активност единствено срещу *Neisseriaceae*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides* spp., *Branhamella catarrhalis* и *Pseudomonas* серасіа. Способността на сулбактам да предотвратява разрушаването на пеницилини и цефалоспорини от резистентни микроорганизми е потвърдена и при проучвания в клетъчни системи с използване на резистентни щамове, при които сулбактам е демонстрирал подчертани синергични ефекти при комбиниране с пеницилини и цефалоспорини. Тъй като сулбактам също се свързва с някои пеницилин-свързващи протеини, някои чувствителни щамове стават още по-чувствителни към комбинацията, отколкото към бета-лактамния антибиотик приложен самостоятелно.

Бактерицидният компонент на тази комбинация е ампицилин, аминопеницилин, който подобно на бензилпеницилин оказва своя ефект срещу активно размножаващи се чувствителни микроорганизми чрез инхибиране на биосинтеза на мукопептида на клетъчната стена.

Sulbactam sodium/ampicillin sodium IM/IV, комбинация на сулбактам натриум и ампицилин натриум, е ефективен срещу широк спектър Грам-положителни и Грам-отрицателни микроорганизми, включително: *Staphylococcus aureus* и *epidermidis* (включително пеницилин-резистентни и някои метицилин-резистентни щамове); *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* и други *Streptococcus* spp.; *Haemophilus influenzae* и *parainfluenzae* ( и бета-лактамаза-позитивни и бета-лактамаза-негативни щамове; *Branhamella catarrhalis*; анаероби включително *Bacteroides fragilis* и други родни щамове; *Escherichia coli*; *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. (индол-позитивни и индол-негативни щамове); *Enterobacter* spp.; *Morganella morganii*; *Citrobacter* spp., *Neisseria meningitidis* и *Neisseria gonorrhoeae*.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

Sulbactam sodium/ampicillin sodium IM/IV прониква лесно в повечето телесни тъкани и течности. Проникването в мозъка и ЦСТ е ниско с изключение на случаите, когато менингите са възпалени. След i.m. или i.v приложение в кръвта се достигат високи концентрации ампицилин и сулбактам, като серумното време на полуживот и на двата компонента е приблизително 1 ч. Голяма част от sulbactam sodium/ampicillin sodium IM/IV се екскретира непроменен в урината.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на султамицилин е ниска. LD50 след перорално приложение на султамицилин в гризачи беше >7g/kgTT, LD50 на сулбактам самостоятелно в мишки след перорално приложение беше >10g/kgTT и съответно 3.6 g/kgTT след интравенозно приложение. Съответните нива в плъхове бяха >4 g/kgTT и >3.4g/kgTT.

Токсичността след повторна употреба на султамицилин, сулбактам или комбинацията сулбактам-ампицилин, е определена за максимален период от 6 месеца за плъхове и кучета.



В горепосочените проучвания на токсичността са наблюдавани промени в чернодробните функции, след приложението на султамицилин или сулбактам. Освен повишаването на чернодробните ензими (ГОТ, ГПТ, ЛДХ, АФ), е установено дозово и зависимо от пола различие в гликогеновото натрупване в черния дроб, което е било обратимо след спиране на медикамента. Гликогеновото натрупване не може да бъде отнесено към нито една от известните болести на гликогеново натрупване. В тези проучвания сулбактам не е предизвикал промени в глюкозния метаболизъм. Гликогеново натрупване при човека, след приложение на султамицилин, използван в терапевтични дози, не може да се очаква при конкретните плазмени нива. Клинични проучвания, проведени за султамицилиновата тератогенност, не дадоха доказателства за лекарствено обусловени малформации.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Няма

### **6.2 Най-важни несъвместимости**

Sulbactam sodium/ampicillin sodium IM/IV и аминогликозиди са несъвместими и трябва да се разтварят и прилагат отделно, тъй като аминогликозидите се инактивират *in vitro* от всички аминопеницилини.

Сулбактам натриум е съвместим с повечето интравенозни разтвори, но ампицилин натриум, а от там и Sulbactam sodium/ ampicillin sodium I.M./I.V. е по-слабо стабилен в разтвори, които съдържат декстроза или други въглехидрати и не трябва да се смесва с кръвни продукти или протеинови хидролизати. Ампицилин и съответно Sulbactam sodium / ampicillin sodium I.M./I.V. са несъвместими с аминогликозидни антибиотици и не бива да се смесват в един и същ контейнер. (Вижте раздел 4.2 - Дозировка и начин на приложение)

### **6.3 Срок на годност**

Срок на годност – 3 години.

### **6.4 Съхранение**

Да се съхранява при температура под 30°C.

Да се съхранява на недостъпно за деца място.

### **6.5 Опаковка**

Стъклени флакони.

### **6.6 Указания за работа и употреба**

Концентрираните разтвори за интрамускулно приложение трябва да се използват

до 1ч след разтварянето. Съобразно използвания разтворител за интравенозно приложение препаратът може да се използва известен период след разтварянето, както следва:

Разтворител	Концентрация (Сулбактам + ампицилин)	Срок , в който разтвореният препарат може да се използва (ч)	
		25°C	4°C
Стерилна вода за Инжекции	до 45мг/мл	8	
	45мг/мл		48
	до 30мг/мл		72
Изотоничен физио- логичен разтвор	до 45мг/мл	8	
	45мг/мл		48
	до 30мг/мл		72
М/6 Разтвор на натриев лактат	до 45мг/мл	8	
	до 45мг/мл		8
5%Декстроза във вода	15 - 30мг/мл	2	
	до 3мг/мл	4	
	до 30мг/мл		4
5%Декстроза в 0.45% натриев хлорид	до 3мг/мл	4	
	до 15мг/мл		4
10%Инвертна захар във вода	до 3мг/мл	4	
	до 30мг/мл		3
Рингер лактат Разтвор	до 45мг/мл	8	
	до 45мг/мл		24

**7.Производител:**

Pfizer Italia S.r.l.,  
S.S. 156 Km 50, 04010 Borgo San Michele, Latina,  
Italia

**8. Притежател на разрешението за употреба**

Pfizer H.C.P.  
235 East 42<sup>nd</sup> Street  
New York,  
NY 10017-5755  
USA

**9.Номер на разрешението за употреба**

20030034 – II-8898/26.04.2003

**10. Дата на първа регистрация/подновяване на регистрация**

20.01.2003

**Дата на последна редакция на текста**

Търговска марка на Pfizer

