

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	MS 38 / 11539 05.10.05
681 / 13.09.05	<i>me</i>

1

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**UNASYN\***  
(sultamicillin)

**1. Име на лекарствения продукт:**  
UNASYN

### 2. Качествен и количествен състав

Активна съставка: Sultamicillin

UNASYN се предлага под формата на филм-таблетки, които съдържат sultamicillin tosylate, еквивалентна на 375мг sultamicillin, който представлява съвместно "предлекарство" на sulbactam и ampicillin, при разпадането на което се освобождава sulbactam, еквивалентен на 147мг и съответно 220мг ampicillin.

UNASYN се предлага също така и като прах за перорална суспензия, която съдържа sultamicillin base и която след разтваряне с вода съдържа 250мг sultamicillin /5мл.

### 3. Лекарствена форма

Филм-таблетки

Прах за перорална суспензия

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Терапевтични показания

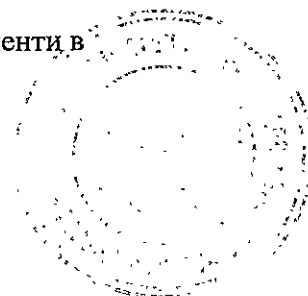
Султамицилин се прилага при инфекции, причинени от чувствителни към антибиотика микроорганизми. Типични показания са инфекции на горните дихателни пътища включително синусит, отитис медиа и тонзилит; инфекции на долните дихателни пътища, в това число бактериални пневмонии и бронхит; уроинфекции и пиелонефрит; инфекции на кожата и меките тъкани и гонококови инфекции.

Султамицилин се прилага също при пациенти, при които е показана терапия със сулбактам/ампицилин след първоначално лечение с ампицилин/сулбактам I.M./I.V.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### *Дозировка*

Препоръчваната доза султамицилин при възрастни (включително пациенти в



напреднала възраст) е 375 - 750мг перорално два пъти дневно(1-2 таблетки или 7.5-15милилитра суспензия).

Всяка лъжичка суспензия от 5 мл съдържа 250 мг султамицилин и всеки флакон съдържа 3,5 г султамицилин база. За разтварянето: Флаконът трябва да се разклати добре няколко пъти, за да се аерира прахта за перорална суспензия и да се добави веднага 34 мл сварена и изстудена вода с помощта на мярката за разтваряне. Флаконът трябва да се разклати енергично, за да се получи равномерна суспензия. Разтворената перорална суспензия трябва да се съхранява в хладилник и да се унищожи след 14 дни

И при деца и при възрастни обикновено лечението продължава до 48ч след спадането на температурата и изчезване на останалите абнормни признаци. Обикновено лечението продължава 5 - 14 дни, но при необходимост може да се удължи.

При лечението на неусложнената гонорея, султамицилин може да се приложи като еднократна доза от 2.25г (шест таблетки от 375мг или 9лъжички по 5 мл) от суспензията). Едновременно с това се назначава 1.0г пробенецид с цел да се поддържат плазмени концентрации сулбактам и ампицилин по-дълго време.

При гонорея със suspectен сифилис е необходимо да се направи диагностика в тъмно поле преди назначаването на султамицилин и в продължение на минимум четири месеца да се правят ежемесечно серологични тестове.

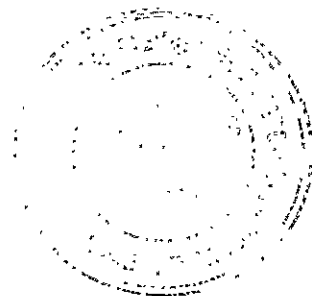
Препоръчва се лечението на инфекциите, причинени от хемолитични стрептококи да продължи поне 10 дни с цел да се предотврати развитието на ревматичен пристъп или гломерулонефрит.

#### *Приложение при деца и кърмачета*

Дозировката за повечето инфекции при деца с тегло под 30кг, съобразно тежестта на инфекцията и преценката на лекаря, е 25-50мг/кг/24ч султамицилин, разпределени в два приема. При деца с тегло над 30кг се прилага обичайната доза, препоръчвана за възрастни. При приложение на султамицилин при новородени трябва да се има предвид, че бъбречната им функция не е напълно развита

#### *Приложение при пациенти с бъбречна недостатъчност*

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (клирънс на креатинина  $\leq 30$ мл/мин), елиминирането на сулбактам и ампицилин се променя по сходен начин, като съотношението на плазмените концентрации остава постоянно. При такива пациенти интервалът на дозиране на султамицилин трябва да е по-голям, в съответствие с обичайната практика за ампицилин.



### 4.3 Противопоказания

Приложението на лекарствения продукт е противопоказано при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към който и да било от пеницилиновите антибиотици, в това число султамицилин или някое от помощните вещества на лекарствената форма.

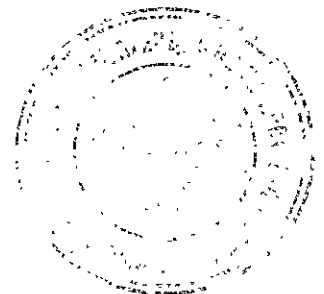
### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При пациенти на пеницилинова терапия, в това число такива, лекувани със султамицилин 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 цефалоспорини и при такива, при които са наблюдавани реакции на свръхчувствителност към редица алергени. 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 продукта 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 свободни дихателните пътища, 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 fungi. При възникване на суперинфекция приложението на продукта се прекъсва и/или се назначава подходяща терапия.

Псевдомембранозен колит е наблюдаван при почти всички антибактериални агенти, включително султамицилин, като е вариал по тежест от лек до животозастрашаващ. Следователно е важно тази диагноза да се има предвид при болни, при които е налице диария след приложение на антибактериални препарати. Лечението с антибактериални препарати променя нормалната флора в колона и може да позволи прекомерно размножаване на клостридии. Проучвания сочат, че токсинът произвеждан от *Clostridium difficile* е основна причина за "антибиотичния колит". Леки случаи на псевдомембранозен колит обикновено се повлияват благоприятно само от прекъсване на лечението със съответния антибиотик. При средно тежки и тежки случаи трябва да влязат в съображение приложение на рехидратация и електролитни и протеин-съдържащи разтвори и лечение с антибактериален препарат с клинична ефективност срещу *C. difficile*



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

По време на продължителна терапия е препоръчително периодично проследяване за нарушения във функциите на системните органи; в това число бъбречна, чернодробна функции и хемопоеза.

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

*Алопуринол:* Едновременното приложение на алопуринол и ампицилин повишава значително честотата на обривите при болни, които получават едновременно и двата медикамента в сравнение с пациентите, които получават ампицилин самостоятелно.

*Антикоагуланти:* Пеницилините могат да нарушат тромбоцитната агрегация и да повлияят резултатите от изследванията на коагулацията. При комбинирането им с антикоагуланти може да възникне адитивен ефект.

*Бактериостатични антибиотици (хлорамфеникол, еритромицин, сулфонамиди и тетрациклини):* Бактериостатичните антибиотици могат да нарушат бактерицидния ефект на пеницилините; най-добре е да се избягва комбинираното приложение.

*Естроген-съдържащи перорални контрацептиви:* Има единични съобщения за намалена ефективност на оралните контрацептиви при жени, които приемат ампицилин, в резултат, от което е настъпила нежелана бременност. Въпреки че причинно-следствената връзка е слаба пациентите трябва да изберат алтернативен или да използват допълнителен метод на контрацепция докато се лекуват с ампицилин и съответно султамицилин

*Метотрексат:* Едновременното приложение с пеницилини може да намали клирънса на метотрексат и да доведе до съответно нарастване на токсичността на последния. Пациентите трябва да се мониторираат внимателно. Може да възникне необходимост от повишаване на дозата на левковорин и по-продължителното му приложение.

#### *Пробенецид*

Пробенецид инхибира тубулната секреция на ампицилин и сулбактам, при употреба заедно с тях; в резултат на това се достигат по-високи концентрации ампицилин и сулбактам, които се поддържат по-дълго в серума, нараства плазмения полуживот и риска от токсичност.



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

При изследване на урина с реагенти на Бенедикт, Фелинг и на Клинитест е възможно да се получат фалшиво положителни резултати за глюкозурия. След приложение на ампицилин при бременни жени е наблюдавано преходно намаляване на плазмените концентрации на общия конюгиран естриол, естриол-глюкуронида, конюгирания естрон и естрадиола. Този ефект може да възникне също така и при приложение на султамицилин.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### *Приложение по време на бременност*

Репродуктивни проучвания при животни не са дали данни за нарушаване на фертилитета и опасност за плода, в следствие приложение на султамицилин. Сулбактам преминава плацентарната бариера. В същото време не е установено доколко е безопасно приложението на лекарствения продукт при бременни жени.

##### *Приложение по време на кърмене*

Султамицилин трябва да се прилага с повишено внимание при кърмачки. Сулбактам и ампицилин се екскретират в ниски концентрации в майчиното мляко. Това трябва да се има предвид, поради възможност за експониране на новороденото, най-вече поради факта че бъбречната функция при тези деца не е напълно развита.

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

Няма

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Обикновено султамицилин се понася добре. Голямата част от наблюдаваните нежелани лекарствени реакции са леки или средни по тежест и обикновено се толерират от пациентите при продължаване на лечението.

Организмът като цяло - анафилактоидна реакция и анафилактичен шок.

Централна и периферна нервна система – главоболие, сънливост, в редки случаи епилептични гърчове, те са по-често наблюдавани при парентералната форма на антибиотика, тъй като при приложението ѝ се достигат по-високи концентрации в ЦНС.

Гастроинтестинални - гадене, повръщане, диария и псевдомембранозен колит.

Както и при приложението и на други антибиотици, така и при Unasyn 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 султамицилин 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) трансаминази, 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 лекарствени реакции, свързани със самостоятелната употреба на ампицилин, могат да възникнат и при султамицилин.

#### 4.9 Предозиране

Има ограничена информация за острата токсичност на султамицилин при хора. Предозирането на лекарството 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 лекарството 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

Султамицилин е двоен естер, в който ампицилин и бета-лактамазния инхибитор сулбактам са свързани с метиленова група.

Биохимични проучвания с 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* sp., *Moraxella catarrhalis* и *Pseudomonas cepacia*.

Способността на сулбактам да предотвратява разрушаването на пеницилини и цефалоспорици от резистентни микроорганизми е потвърдена и при проучвания в



клетъчни системи с използване на резистентни щамове, при които сулбактам е демонстрирал значителни 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 този продукт е ампицилин, който подобно на бензилпеницилин оказва своя ефект срещу активно размножаващи се чувствителни микроорганизми чрез инхибиране на биосинтеза на мукопептида на клетъчната стена.

Султамицилин 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* (бета-лактамаза-позитивни и бета-лактамаза-негативни щамове); *Moraxella catarrhalis*; анаероби, включително *Bacteroides fragilis* и други сродни 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

След перорално приложение при хора, султамицилин се хидролизира по време на абсорбцията, като постъпилите в системната циркулация сулбактам и ампицилин са в моларно съотношение 1:1. Бионаличността след перорално дозиране е 80% в сравнение бионаличността на интравенозно въведена еквивалентна доза ампицилин и сулбактам. Приемането на препарата след хранене няма ефект върху системната бионаличност на султамицилин. Максималните плазмени концентрации на ампицилин след прием на султамицилин са приблизително два пъти по-високи от тези, които се достигат след прием на еквивалентна доза ампицилин. При здрави доброволци е установено серумно време на полуживот на сулбактам приблизително 0.75ч, а на ампицилин около 1ч, като 50 - 75% и от двата се елиминират в непроменен вид в урината. При пациенти в напреднала възраст и при пациенти с бъбречна недостатъчност се наблюдава увеличаване на серумно време на полуживот. Пробенецид намалява тубулната секреция и на сулбактам и на ампицилин. Едновременното приложение на пробенецид със султамицилин води до нарастване и удължаване на плазмените нива на ампицилин и сулбактам. (Виж Раздел 4.5 – Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействия)

### 5.3.Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на султамицилин е ниска. LD50 след перорално приложение при гризачи беше >7g/kgТТ, LD50 на сулбактам самостоятелно в мишки след перорално приложение беше >10g/kgТТ и съответно 3.6g/kgТТ след интравенозно



приложение. Съответните нива в плъхове бяха  $>4\text{g/kgTT}$  и  $3.4\text{g/kgTT}$ . Токсичността след повторна употреба на султамицилин, сулбактам или комбинацията от сулбактам и ампицилин е определена за максимален период от 6 месеца за плъхове и кучета.

При 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 никоя от известните болести на гликогеново натрупване. В тези проучвания сулбактам не е предизвикал промени в глюкозния метаболизъм

Гликогеновото натрупване у човека, след употребата на султамицилин, използван в терапевтични дози, не може да се очаква при тези дози и съответните им плазмени нива.

Клинични проучвания, проведени за султамицилиновата тератогенност, не дадоха доказателства за лекарствено обусловени малформации.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1 Списък на помощните вещества

*Филм-таблетки:*

	mg/tablet
Lactose anhydrous	34.00
Maize starch dried	105.00
Sodium starch gluconate	37.50
Hydroxypropylcellulose (LH11)	12.00
Magnesium stearate	10.70
Macrogol 6000	2.75
Methylhydroxypropyl cellulose	15.65
Titanium dioxide	4.95
talc	1.65

*Прах за перорална суспензия:*

	g/60ml
Sucrose	47.425
Reynaud artificial cherry flavour R-1230/S	0.700
Colloidal silicon dioxide	0.525
Dibasic sodium phosphate anhydrous	1.050
Monobasic sodium phosphate anhydrous	0.140

### 6.2 Несъвместимости

Не са валидни при тези лекарствени форми.





**6.3 Срок на годност**

Прах за орална суспензия – 2 години

Таблетки – 2 години

**6.4 Съхранение**

При температура под 25°C.

Да се съхранява на недостъпно за деца място.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

12 филм-таблетки султамицилин в PVC/Al блистер.

3,5 g перорална суспензия султамицилин в стъклен флакон, пластмасова мерителна лъжичка и пластмасова мярка за разтваряне.

**6.6 Указания за работа и употреба**

Всяка лъжичка суспензия от 5 мл съдържа 250 мг султамицилин и всеки флакон съдържа 3,5 г султамицилин база. За разтварянето: Флаконът трябва да се разклати добре няколко пъти, за да се аерира прахта за перорална суспензия и да се добави веднага 34 мл сварена и изстудена вода с помощта на мярката за разтваряне. Флаконът трябва да се разклати енергично, за да се получи равномерна суспензия. Разтворената перорална суспензия трябва да се съхранява в хладилник и да се унищожи след 14 дни.

**7. Притежател на разрешителното за употреба**

PFIZER H.C.P.  
235 East 42<sup>nd</sup> Street  
New York, NY10017-5755  
USA

**Производител**

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

**8. Номер на разрешителното за употреба**

Unasyn tabl.film – 20030036 – II-6688/20.01.2003

Unasyn powd.susp. – 20030035 – II-6687/20.01.2003

**9. Дата на първо разрешително за употреба/ на подновено разрешително за употреба**

**10. Дата на последна редакция на текста**

\* Търговска марка на Pfizer  
IPD 160/06.06.1991

