

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Уназин 1,0 g/0,5 g прах за инжекционен разтвор
Unasyn 1,0 g/0,5 g powder for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 500 mg сулбактам (sulbactam) като сулбактам натрий и 1 000 mg ампицилин (ampicillin) като ампицилин натрий. Общото съдържание на натрий в един флакон е приблизително 115 mg (5 mmol).

Сулбактам натрий е производно на основното ядро на пеницилина. Химически той е пенициланат сулфон и представлява светлосив прах с много добра водоразтворимост. Молекулното му тегло е 255.22.

Ампицилин натрий е производно на ядрото на пеницилина – 6-аминопенициланова киселина. Химически той е D(-)- α -аминобензил пеницилин натриева сол и има молекулно тегло от 371.39.

Уназин съдържа сулбактам натрий и ампицилин натрий в съотношение 1:2

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Уназин е показан за инфекции, причинени от микроорганизми, чувствителни към сулбактам/ампицилин. Основните показания са:

- инфекции на горните и долните дихателни пътища, включително синусит, отитис медиа и епиглотит
- бактериални пневмонии;
- инфекции на пикочните пътища и пиелонефрит;
- интраабдоминални инфекции, включително перитонит, холецистит, ендометрит и тазов целулит;
- бактериална септицемия;
- инфекции на кожата, меките тъкани, костите и ставите;
- гонококови инфекции.

Уназин може също да се прилага периперативно за намаляване на честотата на постоперативните раневи инфекции при пациенти, подложени на абдоминална или пелвична операция, при която е възможно да има перитонеална контаминация. При прекъсване на бременността или при цезарово сечение Уназин може да се използва профилактично за намаляване на постоперативния сепсис.

4.2 Дозиране и начин на приложение

Дозировка

Уназин може да се прилага по интравенозен или по интрамускулен път.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2230237
Разрешение №	36031 / 06-01-2017
Добробление №	



Разтварянето може да се направи по следния начин:

Обща дозировка (g)	Еквивалентни дози сулбактам-ампицилин (g)	Опаковка	Обем на разтворителя (ml)	Максимална крайна концентрация (mg/ml)
1,5	0,5 – 1,0	20 ml флакон	3,2	125 - 250

За интравенозно приложение Уназин трябва да бъде разтворен в стерилна вода за инжекции или друг съвместим разтвор (вж. точка 6.6). За да се осигури пълното разтваряне, трябва да се остави, докато изчезне пяната, за да може да се провери визуално. Дозата трябва да бъде приложена като болусна инжекция за минимум 3 минути или може да се използва в по-големи разреждания като интравенозна инфузия за 15-30 минути.

Уназин може също да бъде прилаган посредством дълбока интрамускулна инжекция. Ако има болка, може да бъде използван 0,5% разтвор на лидокаинов хидрохлорид, безводен за разтваряне на праха.

Употреба при възрастни

Обичайната дозировка на Уназин е в рамките на 1,5 g до 12 g дневно, разделена в отделни дози на всеки 6 до 8 часа до достигане на максимална дневна доза на сулбактам от 4 g. Не толкова тежките инфекции могат да бъдат лекувани със схема на приложение на всеки 12 часа.

Тежест на инфекцията	Дневна доза сулбактам натрий/ампицилин натрий (g)
Лека	1,5 до 3 (0,5 + 1 до 1 + 2)
Умерена	до 6 (2 + 4)
Тежка	до 12 (4 + 8)

Честотата на приложение на дозите може да бъде по-висока или по-ниска в зависимост от тежестта на заболяването и от бъбречната функция на пациента. Лечението обикновено продължава до 48 часа след отзвучаване на повишената температура и на другите абнормни признаци. Лечението обичайно се назначава за 5 до 14 дни, но този период може да бъде продължен или да се използва допълнително ампицилин при много тежки случаи на заболяване.

При пациенти с ограничен прием на натрий трябва да се има предвид, че в 1 500 mg Уназин се съдържат приблизително 115 mg (5 mmol) натрий.

За профилактика на хирургични инфекции, 1,5-3 g Уназин трябва да бъдат дадени при въвеждането в анестезия, което дава достатъчно време за достигане на ефективна серумна и тъканна концентрации по време на операцията. Тази доза може да бъде повторена на всеки 6-8 часа; приложението обикновено се спира 24 часа след края на повечето хирургични процедури, освен ако не е показан терапевтичен курс с Уназин.

При лечението на неусложнена гонорея Уназин може да бъде даван като еднократна доза от 1,5 g. Едновременно трябва перорално да се прилага пробенецид 1 g, за да се удължат плазмените концентрации на сулбактам и ампицилин.

Педиатрична популация

Дозировката на Уназин за повечето инфекции при деца, кърмачета и новородени е 150 mg/kg/ден (еквивалентно на сулбактам 50 mg/kg/ден и ампицилин 100 mg/kg/ден).

При деца, кърмачета и новородени дозировката обикновено е на всеки 6 до 8 часа в съответствие с обичайната практика за ампицилин.



При новородени по време на първата седмица от живота (особено недосени) препоръчваната доза е 75 mg/kg/ден (еквивалентно на 25 mg/kg/ден сулбактам и 50 mg/kg/ден ампицилин), разделена на приеми на всеки 12 часа.

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс <30 ml/min) елиминирането на сулбактам и ампицилин се повлиява по сходен начин, ето защо съотношението в плазмата на едното вещество спрямо другото ще остане непроменено. При такива пациенти дозовите интервали на Уназин трябва да бъдат удължени, в съответствие с обичайната практика за ампицилин.

4.3 Противопоказания

Уназин е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към сулбактам, ампицилин или към пеницилини.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съобщавани са сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактични реакции) при пациенти на лечение с пеницилин, включително Уназин. Тези реакции е по-вероятно да се проявят при индивиди с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилин и/или реакции на свръхчувствителност към множество алергени. Има съобщения за индивиди с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилин, които са проявили тежки реакции, когато са били подложени на лечение с цефалоспорини. Преди лечение с пеницилин трябва да се направи щателно снемане на анамнеза за предходни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорини и други алергени. Ако се появи алергична реакция, лекарството трябва да се преустанови и да бъде назначено съответно лечение.

Сериозните анафилактични реакции изискват незабавно лечение по спешност с епинефрин. Трябва да се приложат кислород, интравенозни стероиди и мерки за обдишване, включително интубация, ако се налага.

Съобщавани са тежки кожни реакции, като токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе и остра генерализирана екзантематозна пустулоза при пациенти на терапия с ампицилин/сулбактам. При поява на тежка кожна реакция приемът на ампицилин/сулбактам трябва да се прекрати и да се назначи съответна терапия (вж. точка 4.8).

Както с всеки друг антибиотик, от съществено значение е непрекъснатото наблюдение за признаци на свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми, включително гъбички. При поява на суперинфекция лекарството трябва да се преустанови и/или да се проведе подходящо лечение.

Clostridium difficile свързана диария (CDAD) е съобщавана при приложението на почти всички антибактериални продукти, включително Уназин, като тежестта може да варира от лека диария до фатален колит. Лечението с антибактериални продукти променя нормалната флора на дебелото черво, което води до свръхрастеж на *C. difficile*.

C. difficile произвежда токсини А и В, които допринасят за развитието на CDAD. Хипертоксин, произвеждан от щамове на *C. difficile*, причинява повишена заболяемост и смъртност, като тези инфекции могат да бъдат рефрактерни на антимикробно лечение и може да изискват колектомия. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти с диария след антибиотична употреба. Необходимо е щателна анамнеза, тъй като е съобщавано за поява на CDAD над два месеца след приложението на антибактериални продукти.

Както с всеки мощен системен продукт, препоръчва се периодично да бъде правена проверка за органна системна дисфункция по време на продължително лечение; това включва бъбречната



чернодробната и хемопоетичната системи. Това е от голямо значение при новородени, особено когато са недоносени, и при кърмачета.

Употребата на ампицилин/сулбактам се свързва с лекарствено индуцирано чернодробно увреждане, в това число холестатичен хепатит с жълтеница. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат с техния лекар, ако развият признаци и симптоми на чернодробно заболяване.

Тъй като инфекциозната мононуклеоза е вирусна по своя произход, Уназин не трябва да се използва за нейното лечение. Висок процент от пациентите с мононуклеоза, които са приемали ампицилин, са развили кожен обрив.

При пациенти, които са на ограничен прием на натрий, трябва да се има предвид, че общото количество на натрий в един флакон Уназин е приблизително 115 mg (5 mmol).

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Алопуринол: Едновременното приложение на алопуринол и ампицилин повишава съществено честотата на обривите при пациенти, които получават и двете лекарства, в сравнение с пациенти, които получават само ампицилин.

Аминогликозиди: Смесването на ампицилин с аминогликозиди *in vitro* води до съществена взаимна инактивация; ако тези групи антибактериални лекарства са използват едновременно, трябва да бъдат прилагани на различни места, разделени с интервал от минимум 1 час (вж. точка 6.2).

Антикоагуланти: Парентералните пеницилини могат да доведат до промени в тромбоцитната агрегация и коагулационните тестове. Тези ефекти може да бъдат адитивни с ефектите на антикоагулантите.

Бактериостатични лекарства (хлорамфеникол, еритромицин, сулфонамиди и тетрациклини): Бактериостатичните лекарства могат да повлияят бактерицидното действие на пеницилините; най-добре е да се избягва едновременната терапия.

Естроген-съдържащи перорални контрацептиви: Има съобщения за намалена ефективност на пероралните контрацептиви при жени, които приемат ампицилин, водещо до нежелана бременност. Въпреки че взаимовръзката е слаба, на пациентките трябва да се предостави възможността да използват алтернативен или допълнителен метод на контрацепция, докато приемат ампицилин.

Метотрексат: Едновременното приложение с пеницилини води до намаляване на клирънса и нарастване на токсичността на метотрексат. Такива пациенти трябва да бъдат строго проследявани. Може да се наложи повишаване на дозите на левковорин и прилагането му за по-дълги периоди от време.

Пробенецид: Пробенецид намалява бъбречната канална секреция на ампицилин и сулбактам, когато се използва едновременно с тях; това води до повишени и удължени серумни концентрации, удължен елиминационен полуживот и повишен риск от токсичност.

Взаимодействия с лабораторни тестове: Фалшиво положителна реакция за глюкоза в урината може да бъде наблюдавана при анализ на урината с реагент на Бенедикт, реагент на Фелинг и Клинитест™. След приложение на ампицилин при бременни жени е наблюдавано преходно понижаване на плазмената концентрация на общия конюгиран естроген, естриол-глюкуронид, конюгирания естрон и естрадиол. Този ефект също може да настъпи при прием на Уназин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Проучванията върху репродуктивността при животни не разкриват доказателства за нарушение на фертилитета или увреждане на плода, дължащи се на сулбактам и ампицилин. Сулбактам прехвърля



плацентарната бариера. Безопасността при употреба по време на бременност и кърмене не е установена.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, свързани със самостоятелното приложение на ампицилин, могат да бъдат наблюдавани с Уназин.

Всички нежелани реакции са групирани по MedDRA системно-органен клас. Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Тежестта на нежеланите реакции е определена с оглед на тяхното клинично значение.

Системо-органен клас	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия, Тромбоцитопения, Еозинофилия	Левкопения, неутропения		Хемолитична анемия, Агранулоцитоза, Тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система				Анафилактичен шок, Анафилактоидна реакция
Нарушения на нервната система				Гърчове
Съдови нарушения	Флебит			
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Повръщане	Гадене, Глосит	Псевдомембранозен колит, Ентероколит, Стоматит, Обезцветяване на езика
Хепатобилиарни нарушения	Хипербилирубинемия			Холестатичен хепатит, Холестаза, Абнормна чернодробна функция, Жълтеница



Системо-органен клас	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, Сърбеж		Ангиноедем, Синдром на Стивънс-Джонсън, Токсична епидермална некролиза, Еритема мултиформе, Еритема, Остра генерализирана екзантематозна пустулоза, Ексфолиативен дерматит, Уртикария (вж. точка 4.8)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Тубулоинтерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на инжектиране			Реакция на мястото на инжектиране
Изследвания	Повишена аланин аминотрансфераза, Повишена аспартат аминотрансфераза			

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел. +359 2 8903 417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Има ограничена информация за острата токсичност на ампицилин натрий и сулбактам натрий при хора. Предозирането се очаква да предизвика прояви, които по същество си са продължение на нежеланите реакции, съобщавани с лекарствения продукт. Трябва да се отчита фактът, че високите концентрации на β -лактамни антибиотици в цереброспиналната течност може да доведе до неврологични прояви, включително гърчове. Тъй като ампицилин и сулбактам се отстраняват от кръвообращението чрез хемодиализа, тези процедури могат да ускорят елиминирането на лекарството от организма в случаи на предозиране при пациенти с нарушена бъбречна функция.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Комбинации на пеницилини, включително на бета-лактамазни инхибитори, АТС код: J01CR01.



Биохимични проучвания с безклетъчни бактериални системи разкриват сулбактам като необратим инхибитор на повечето важни бета-лактамази, които се появяват в резистентните към пеницилин микроорганизми. Докато антибактериалното действие на сулбактам е ограничено основно до *Neisseriaceae*, потенциалът на сулбактам натрий за предотвратяване разграждането на пеницилините и цефалоспорините от резистентни микроорганизми е потвърден в проучвания с цели организми с използване на резистентни щамове, при които сулбактам натрий проявява изразени синергични ефекти с пеницилини и цефалоспорици. Тъй като сулбактам се свързва също с някои пеницилин-свързващи протеини, някои чувствителни щамове се оказват по-чувствителни към комбинацията, отколкото към бета-лактамния антибиотик, прилаган самостоятелно.

Бактерицидната съставка на комбинацията е ампицилин, който, подобно на бензил пеницилина, действа срещу чувствителни микроорганизми по време на етапа на активно мултиплициране чрез инхибиране на биосинтеза на мукопептида на клетъчната стена.

Уназин е ефективен срещу широк спектър грам-положителни и грам-отрицателни бактерии, 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-положителни и бета-лактамаза-отрицателни щамове); *Branhamella catarrhalis*; анаероби, включително *Bacteroides fragilis* и други сродни щамове; *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. (индол-положителни и индол-отрицателни щамове), *Morganella morganii*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Neisseria meningitidis* и *Neisseria gonorrhoeae*.

5.2 Фармакокинетични свойства

Уназин се разпределя бързо в повечето тъкани и телесни течности в човешкия организъм. Проникването в главния мозък и в гръбначната течност е слабо, освен когато менингите са възпалени. Високи концентрации в кръвта на сулбактам и ампицилин се достигат след интравенозно или интрамускулно приложение, като и двете съставки имат полуживот от приблизително 1 час. По-голямата част от Уназина се екскретира непроменена в урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени са проучвания за подостра токсичност на сулбактам и сулбактам/ампицилин при плъхове и кучета с интравенозно, покожно и перорално дозиране на сулбактам или сулбактам/ампицилин за 17 дни до 10 седмици.

Проведени са също проучвания за хронична токсичност на сулбактам и сулбактам/ампицилин при плъхове и кучета. Сулбактам и сулбактам/ампицилин са прилагани подкожно над 6 месеца. Наблюдавани са ефекти от приложението на сулбактам върху черния дроб. В допълнение към увеличението на чернодробните ензими (GOT, GPT и LDH) е наблюдавано дозово и половобусловено натрупване на гликоген в черния дроб с възможна обратимост след спиране на лекарството. Това натрупване на гликоген не е могло да бъде свързано с известно заболяване с гликогеново натрупване.

В тези проучвания сулбактам не причинява значими промени в глюкозния метаболизъм. При пациенти с диабет, получаващи сулбактам/ампицилин за повече от 2 седмици, не е наблюдаван клинично значим ефект върху глюкозната наличност. Въз основа на данните от проучвания при животни, максималната дневна доза на Уназин при човек не трябва да надвишава 12 g, т.е. 4 g сулбактам.

Проучвания за тератогенност при мишки, плъхове и зайци не показват доказателства за лекарствено обусловени аномалии.

Както сулбактам, така и ампицилин не показват никаква значима мутагенна активност при голям брой тестове.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма

6.2 Несъвместимости

Уназин и аминогликозидите трябва да се разтварят и прилагат отделно поради *in vitro* инактивиране на аминогликозидите от аминопеницилини.

Сулбактам натрий е съвместим с повечето интравенозни разтвори, но ампицилин натрий, и съответно Уназин, е по-малко стабилен в разтвори, съдържащи глюкоза или други въглехидрати, и не трябва да се смесва с кръв, кръвни продукти или протеинови хидролизати.

Ампицилин, и съответно Уназин, е несъвместим с аминогликозиди и не трябва физически да бъдат смесвани.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

Да се пази от светлина.

6.5 Вид на опаковката и съдържание

1 флакон от безцветно, тип III стъкло с гумена запушалка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Концентрираният разтвор за интрамускулно приложение трябва да се използва в рамките на 1 час след приготвяне на разтвора.

Времеви интервали за употреба с различните разтвори за разреждане за интравенозна инфузия са както следва:

Разтвор за разреждане	Концентрация	Време за използване (в часове)	
		25°C	4°C
Стерилна вода за инжекции	до 45 mg/ml	8	
	45 mg/ml		48
	до 30 mg/ml		72
Изотоничен натриев хлорид	до 45 mg/ml	8	
	45 mg/ml		48
	до 30 mg/ml		72
М/6 разтвор на натриев лактат	до 45 mg/ml	8	
	до 45 mg/ml		8



5% воден разтвор на глюкоза	15 до 30 mg/ml	2	
	до 3 mg/ml	4	
5% глюкоза в 0.45% NaCl	до 30 mg/ml		4
	до 3 mg/ml	4	
	до 15 mg/ml		4
10% воден разтвор на инвертна захар	до 3 mg/ml	4	
	до 30 mg/ml		3
Рингер лактатен ратвор	до 45 mg/ml	8	
	до 45 mg/ml		24

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PFIZER EUROPE MA EEIG
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20030034

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 декември 1990 г.
Дата на последно подновяване: 07 май 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

CDS 6.0/27.06.2016
PSUSA/00197/201502

