

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

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Класификация на продукта - Приложение I

Към Рег. № **26030039**

Разрешение № **BG/MA/MA-52039**

21. 10. 2020

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 500 mg сулбактам (sulbactam) като сулбактам натрий и 1 000 mg ампицилин (ampicillin) като ампицилин натрий.

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

Помощно вещество с известно действие

Това лекарство съдържа 115,1 mg натрий във всеки флакон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

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.



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.

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 недоносени) препоръчаната 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 заболеваемост 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. Необходима 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.

Информация за помощните вещества

Това лекарство съдържа 115,1 mg натрий във всеки флакон, които са еквивалентни на 5,8% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Максималната дневна доза от 12 g (т.е. 8 g ампицилин натрий и 4 g сулбактам натрий) (вж. точка 4.2) съответства на прием от 920,8 mg натрий, които са еквивалентни на 46% от препоръчителния максимален дневен прием на натрий. Лекарственият продукт се счита с „високо ниво“ на натрий. Съдържанието на натрий в този лекарствен продукт следва да се вземе предвид, когато се прилага на пациенти на диета с ниско съдържание на сол.

4.5 Взаимодействие 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 се 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 на 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 на метотрексат и съответстващо 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

Фертилитет

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

Бременност

Сулбактам и ампицилин преминават плацентарната бариера. Безопасността при употреба по време на бременност не е установена. Поради това сулбактам натрий/ампицилин натрий трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалните ползи превишават потенциалните рискове.

Кърмене

Ниски концентрации сулбактам (~ 0,13 до 2,8 mg/l) и ампицилин (~ 0,11 до 3 mg/l) се екскретират в кърмата. Употребата на сулбактам натрий/ампицилин натрий от кърмещи жени може да доведе до нежелани реакции при детето, като например диария. Сулбактам натрий/ампицилин натрий може да се използва по време на кърмене, ако потенциалните ползи превишават потенциалните рискове.

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.

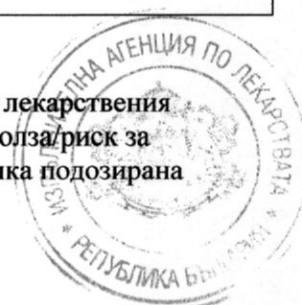
Всички нежелани реакции са групирани по MedDRA системно-органен клас. Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Тежестта на нежеланите реакции е определена с оглед на тяхното клинично значение.

Системо-органен клас	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥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	Неутропения, Левкопения		Агранулоцитоза, Хемолитична анемия, Тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система				Анафилактичен шок, Анафилактична реакция, Анафилactoиден шок, Анафилactoидна реакция, Синдром на Кунис, Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система		Главоболие		Гърчове, Замайване, Сънливост, Седация
Съдови нарушения	Флебит			

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)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Задух
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Повръщане	Коремна болка, Гадеене, Глосит	Псевдомембранозен колит, Ентероколит, Мелена, Диспепсия, Стоматит, Обезцветяване на езика
Хепатобилиарни нарушения	Хипербилирубинемия			Холестатичен хепатит, Холестаза, Жълтеница, Абнормна чернодробна функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, Сърбеж		Токсична епидермална некролиза, Синдром на Стивънс-Джонсън, Екسفолитивен дерматит, Еритема мултиформе, Еритема, Остра генерализирана екзантематозна пустулоза, Ангиоедем, Уртикария, Дерматит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Тубулоинтерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на инжектиране	Умора, Отпадналост		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



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 могат да доведат 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 цефалоспорини. 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 Уназин 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, подкожно и перорално дозиране на сулбактам или сулбактам/ампицилин за 17 дни до 10 седмици.



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)	
	Сулбактам + Ампицилин	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	
	до 30 mg/ml		4
5% глюкоза в 0.45% NaCl	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 разтвор	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
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

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 10.0/07.10.2019
PSUSA 00197201502

