

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**UNASYN 1,5 g prášek pro injekční/infuzní roztok**

### 2. KVANTITATIVNÍ I KVALITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 0,5 g sulbaktamu ve formě sodné soli sulbaktamu a 1,0 g ampicilinu ve formě sodné soli ampicilinu.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna injekční lahvička obsahuje 115,1 mg sodíku. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.  
Bílý až téměř bílý prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Unasyn je indikován k léčbě následujících infekcí vyvolaných citlivými mikroorganismy (viz bod 5.1).

- infekce horních a dolních cest dýchacích
- intraabdominální infekce a gynekologické infekce
- infekce močových cest a pyelonefritida
- infekce kůže a měkkých tkání
- infekce kostí a kloubů
- peroperační profylaxe při chirurgických výkonech v oblasti břicha a pánve
- gonokokové infekce

Léčba pacientů s bakteriemií, spojenou nebo s podezřením na spojení s některou z výše uvedených infekcí.

Je třeba vzít v úvahu oficiální pokyny a doporučení týkající se správného použití antibakteriálních látek.

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

##### Dávkování u dospělých

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

závažnost infekce  
mírná  
střední  
závažná

denní dávka přípravku Unasyn (g)  
1,5\* až 3 (0,5 + 1 až 1 + 2)  
až do 6 (2 + 4)  
až do 12 (4 + 8)

\* Dávka 1,5g/den je indikována pouze při terapii infekcí močových cest, kde sulbaktam/ampicilin dosahuje vyšších koncentrací.

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.

#### *Profylaxe u pacientů podstupujících chirurgický výkon v oblasti břicha a pánve*

Při profylaxi chirurgických infekcí se při úvodu do anestezie 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.

#### Dávkování 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 25 mg/kg/den sulbaktamu a 50 mg/kg/den ampicilinu, v intervalu po 12 hodinách.

Intramuskulární podání přípravku Unasyn je u dětí do 2 let kontraindikováno.

#### Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu menší než 30 ml/min.) je vylučování sulbaktamu a ampicilinu snižené shodně. Dávka přípravku Unasyn se podává těmto pacientům v delších intervalech, jak je obvyklé při podávání ampicilinu.

Doporučené dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin	
Clearance kreatininu (ml/min)	Dávkovací interval
>30	6 až 8 hodin
15 až 30	12 hodin
5 až 14	24 hodin
<5	48 hodin

Sulbaktam a ampicilin jsou eliminovány z krve hemodialýzou ve stejné míře, proto by má být přípravek Unasyn podán bezprostředně po dialýze a pak v intervalech 48 hodin do další dialýzy.

#### Způsob podání

Přípravek Unasyn může být podáván intravenózně nebo intramuskulárně.

#### *Intravenózní podání*

Pro intravenózní podání lze přípravek Unasyn ředit sterilní vodou pro injekci nebo jakoukoli sterilní kompatibilní tekutinou (viz bod 6.6).

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 (viz bod 6.6).

#### *Intramuskulární podání*

Přípravek lze aplikovat ve formě hluboké intramuskulární injekce; pro zmírnění bolestivosti injekce lze při ředění použít 0,5% roztok lidokainu.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na jiné peniciliny.

Anamnéza těžké okamžité hypersenzitivní reakce (například anafylaxe) na jiné beta-laktamy (např. cefalosporin, karbapenem nebo monobaktam).

Anamnéza jaterního poškození po ampicilinu.

Intramuskulární podání přípravku Unasyn je u dětí do 2 let kontraindikováno.

### **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 alergen. 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 alergen. V případě potřeby je třeba ihned podávání léku přerušit a zahájit příslušnou léčbu.

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

V souvislosti s léčbou sulbaktamem/ampicilinem byly hlášeny závažné kožní reakce, jako jsou toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), exfoliativní dermatitida, erythema multiforme a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), z nichž některé mohou být život ohrožující nebo fatální. V době předepisování mají být pacienti poučeni o znamkách a příznacích a pečlivě sledováni kvůli kožním reakcím. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, je třeba léčbu přípravkem okamžitě přerušit, bezodkladně zahájit odpovídající léčbu a zvážit alternativní léčbu. Pokud se u pacienta při podávání ampicilinu/sulbaktamu rozvine závažná reakce jako SJS, TEN nebo DRESS, léčba se u tohoto pacienta nesmí nikdy znovu zahájit (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

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 kolitidy vyvolané bakterií *Clostridioides difficile* (CDI - *Clostridioides difficile* infection). Závažnost onemocnění 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 CDI. Hypertoxin produkující kmeny *C. difficile* způsobují zvýšenou morbiditu a mortalitu, protože tyto infekce mohou být odolné vůči antimikrobiální léčbě a mohou vyžadovat kolektomii. CDI se musí vzít v úvahu u všech pacientů s průjmy vzniklými po podávání antibakteriálních 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 prolongované 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 sulbaktamu/ampicilinu. Pacienty je třeba poučit, aby navštívili svého lékaře, jestliže se objeví příznaky onemocnění jater (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

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.

#### Přípravek Unasyn 1,5 g prášek pro injekční roztok obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 115,1 mg sodíku v 1 injekční lahvičce přípravku, což odpovídá 5,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Maximální denní dávka 12 g (tj. 8 g ampicilinu a 4 g sulbaktamu ve formě sodných solí (viz bod 4.2) by vedla k příjmu 920,8 mg sodíku, což odpovídá 46 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO a představuje tak vysokou dávku sodíku. Obsah sodíku v tomto léčivém přípravku je třeba vzít v úvahu zejména při podávání pacientům s dietou s nízkým obsahem soli.

### **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 jednohodinovým odstupem. (viz bod 6.2 – Inkompatibilita).

*Antikoagulanty*: peniciliny k parenterálnímu podání mohou způsobit změnu ve shlukování trombocytů a v koagulačních testech. Tyto účinky mohou být aditivní s antikoagulanty.

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

*Methotrexát*: souběžné používání s peniciliny mělo za následek snížení clearance methotrexátu a následné zvýšení jeho toxicity. Pacienty je třeba pečlivě kontrolovat. Může být nutné zvýšit dávky leukovorinu a podávat ho 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 poločasu a zvýšenému riziku toxicity.

*Vliv na laboratorní testy*: pokud jsou používány neenzymatické metody pro stanovení cukru v moči (Benediktovo 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. Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Fertilita

Ve studiích na zvířatech neměly ampicilin a sulbaktam žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

Klinické údaje o účincích na fertilitu mužů a žen nejsou k dispozici.

#### Těhotenství

Sulbaktam i ampicilin prochází placentární bariérou.

O použití sulbaktamu/ampicilinu u těhotných žen jsou k dispozici pouze omezené údaje. Tyto údaje nenaznačují žádné nežádoucí účinky ampicilinu a sulbaktamu na průběh těhotenství nebo na zdraví plodu/novorozence. Reprodukční studie na zvířatech nenaznačují žádný důkaz zhoršení fertility nebo poškození plodu vlivem sulbaktamu/ampicilinu (viz bod 5.3).

Přípravek Unasyn má být podáván v těhotenství pouze je-li to zcela nezbytné.

#### Kojení

Ampicilin i sulbaktam dosahují v mateřském mléce jen nízké koncentrace (ampicilin ~ 0,11 – 3 mg/l, sulbaktam ~ 0,13 – 2,8 mg/l). Použití přípravku Unasyn u kojící matky může vzácně vést k nežádoucím účinkům u dítěte, především k průjmům. Přípravek Unasyn se může používat během laktace, pokud potenciální přínos převažuje nad možnými riziky.

#### **Doplňující informace ohledně intramuskulárního podání**

Nejsou dostupné údaje o použití lidokainu jako rekonstitučního roztoku ke snížení bolestivosti intramuskulární injekce sulbaktamu/ampicilinu u těhotných a kojících žen.

Údaje o podání lidokainu těhotným ženám v jiných indikacích týkající se rizika vzniku malformací jsou omezené. Tyto údaje neukazují na riziko vzniku malformací při podání lidokainu. Lidokain prostupuje placentární bariérou, proto může mít toxický účinek na plod v závislosti na dávce podané matce. Existují popsání případy vzniku toxických účinků manifestujících se jako hypotonie, apnoe, bradykardie, respirační selhání a křeče u novorozenců, jejichž matkám byl aplikován lidokain v průběhu epidurální, paracervikální nebo pudendální anestezie.

Reprodukční studie na zvířatech neodhalily žádné významné nálezy. Nebyly provedeny dlouhodobé preklinické studie ke zhodnocení karcinogenního, mutagenního potenciálu a ohledně vlivu lidokainu na fertilitu. Podání lidokainu v těhotenství se nedoporučuje.

Lidokain se vylučuje do mateřského mléka. Přečhod byl popsán při různých cestách podání. Není známo, zda lidokain prostupuje do mateřského mléka při podání lidokainu i.m. jako rekonstitučního roztoku. Biologická dostupnost lidokainu při perorálním podání je nízká (35 %). Riziko pro kojence nelze vyloučit. Podání lidokainu kojícím ženám se nedoporučuje.

#### **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Unasyn má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8. Nežádoucí účinky**

Může se stát, že se příležitostně mohou objevit jiné nežádoucí účinky známé při používání ampicilinu.

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

Tabulka nežádoucích účinků

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Časté <math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Méně časté <math>\geq 1/1\ 000</math> až <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Vzácné <math>\geq 1/10\ 000</math> až <math>&lt; 1/1\ 000</math></b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Anémie Trombocytopenie Eozinofilie	Leukopenie Neutropenie		Hemolytická anémie Agranulocytóza Trombocytopenická purpura
<b>Poruchy imunitního systému</b>				Anafylaktický šok Anafylaktická reakce Anafylaktoidní šok Anafylaktoidní reakce Hypersenzitivita
<b>Poruchy nervového systému</b>		Bolest hlavy		Křeče Závratě Ospalost
<b>Srdeční poruchy</b>				Kounisův syndrom
<b>Cévní poruchy</b>	Flebitida			
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>				Dyspnoe
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Průjem	Zvracení	Bolest břicha Nauzea Glositida	Kolitida vyvolaná <i>C. difficile</i> Enterokolitida Meléna Stomatitida Změna zabarvení jazyka
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Hyperbilirubinemie			Cholestatická hepatitida Cholestáza Abnormální jaterní funkce (viz bod 4.4) Žloutenka
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		Vyrážka Svědění		Stevensův-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky Erythema multiforme Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza Exfoliativní dermatitida (viz bod 4.4) Lineární IgA bulózní dermatóza Angioedém Erytém Kopřivka Dermatitida

Tabulka nežádoucích účinků

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Časté <math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Méně časté <math>\geq 1/1\ 000</math> až <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Vzácné <math>\geq 1/10\ 000</math> až <math>&lt; 1/1\ 000</math></b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>				Tubulointersticiální nefritida
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Bolest v místě vpichu	Únava		Reakce v místě vpichu
<b>Vícenásobná vyšetření</b>	Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (viz bod 4.4)			

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](http://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 závažnější formou nežádoucích účinků, které jsou hlášeny v souvislosti s používáním přípravku. Má být vzata v úvahu skutečnost, že vysoké CSF koncentrace beta-laktamových antibiotik mohou způsobit neurologické následky, včetně záchvatů. Léčba má být podpůrná a symptomatická podle klinického stavu pacienta. Protože jsou ampicilin i

sulbaktam z krevního oběhu eliminovány hemodialýzou, mohou tyto procedury zvýšit odbourání léku z těla.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kombinace penicilinů, včetně inhibitorů beta-laktamáz  
ATC kód: J01CR01

#### Mechanismus účinku

Ampicilin je semisyntetický aminopenicilin, který není odolný rezistentní k beta-laktamázám. Sulbaktam je inhibitor beta-laktamázy se strukturou podobnou jako ampicilin a jiné peniciliny.

Mechanismus účinku ampicilinu je založen na inhibici syntézy bakteriální buněčné stěny (v růstové fázi) blokováním penicilin vázajících proteinů (PBPs), např. transpeptidáz. Výsledkem je baktericidní účinek.

Inaktivace ampicilinu způsobená určitými typy beta-laktamáz je v kombinaci se sulbaktamem inhibována. Sulbaktam chrání ampicilin před rozkladem většinou stafylokokových beta-laktamáz stejně jako před některými plasmidem kódovanými beta-laktamázi (např. TEM, OXA, SHV, CTX-M) a některými chromozomálně kódovanými beta-laktamázi gramnegativních bakterií.

Tyto beta-laktamázy jsou přítomny např. u bakterií *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* a *Haemophilus influenzae*. Spektrum antibakteriálního účinku ampicilinu je rozšířeno o bakterie, jejichž beta-laktamázy mohou být inhibovány sulbaktamem.

#### Vztah farmakokinetika/farmakodynamika

Účinnost závisí na délce doby, po kterou je hladina léčivé látky -ampicilinu- nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) patogenu.

#### Mechanismus rezistence

Rezistence k sulbaktamu/ampicilinu může být založena na následujících mechanismech:

- Inaktivace způsobená beta-laktamázi: kombinace sulbaktam/ampicilinu nemá dostatečnou účinnost proti bakteriím produkujícím beta-laktamázy, které nejsou inhibovány sulbaktamem.
- Snížená afinita PBPs k ampicilinu: Získaná rezistence pneumokoků a ostatních streptokoků k sulbaktamu/ampicilinu je založena na modifikacích stávajících PBP vzniklých v důsledku mutací. Meticilin (oxacilin)-rezistentní stafylokoky jsou rezistentní v důsledku tvorby dalšího PBP se sníženou afinitou k ampicilinu a všem ostatním beta-laktamovým antibiotikům.
- Nedostatečný průnik ampicilinu skrz vnější buněčnou stěnu gramnegativních bakterií může mít za následek nedostatečnou inhibici PBPs.
- Ampicilin může být aktivně transportován ven z buňky pomocí efluxní pumpy.

Částečná nebo úplná zkřížená rezistence k sulbaktamu/ampicilinu existuje u penicilinů, cefalosporinů a dalších kombinací beta-laktamových antibiotik/beta-laktamázových inhibitorů.

#### Hraniční hodnoty testování citlivosti

Interpretační kritéria minimální inhibiční koncentrace (MIC) pro testování citlivosti byla stanovena Evropskou komisí pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) pro sulbaktam/ampicilin a jsou uvedena zde: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment->



[bacterial-infections-scientific-guideline-breakpoints\\_en.xlsx \(live.com\)](#).

resp.

[minimum-inhibitory-concentration-mic-](#)

### Citlivost

Prevalence získané rezistence se může pro jednotlivé druhy lišit geograficky a v průběhu času. Proto jsou nezbytné místní informace o stavu rezistence, zvláště pro odpovídající léčbu závažných infekcí. Pokud je místní prevalence rezistence taková, že účinnost sulbaktamu/ampicilinu se jeví jako diskutabilní, je třeba postup léčby zkontrolovat s odborníkem. Zejména při závažných infekcích nebo selhání léčby má být vyžadována mikrobiologická diagnostika za účelem identifikace patogenu a určení jeho citlivosti k sulbaktamu/ampicilinu.

Citlivost organismů na sulbaktam/ampicilin pozorovaná v Evropských klinických studiích prováděných u dospělých a pediatrické populace s různými infekcemi, které byly publikovány mezi lety 1991-2006, je shrnuta v následujícím přehledu:

### **Běžně citlivé druhy**

#### **Aerobní grampozitivní mikroorganismy**

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus* (meticilin-senzitivní)

*Streptococcus agalactiae*<sup>a</sup>

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*<sup>a</sup>

skupina viridujících streptokoků<sup>a,b</sup>

#### **Aerobní gramnegativní mikroorganismy**

*Haemophilus influenzae*

*Moraxella catarrhalis*<sup>c</sup>

#### **Anaerobní mikroorganismy**

*Bacteroides fragilis*<sup>a</sup>

*Gardnerella vaginalis*<sup>a</sup>

*Fusobacterium nucleatum*<sup>Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.</sup><sup>a</sup>

*Prevotella spp.*<sup>a</sup>

### **Druhy, u kterých získaná rezistence může představovat problém**

#### **Aerobní grampozitivní mikroorganismy**

*Enterococcus faecium*<sup>d</sup>

*Staphylococcus aureus*<sup>e</sup>

*Staphylococcus epidermidis*<sup>d</sup>

*Staphylococcus haemolyticus*<sup>d</sup>

*Staphylococcus hominis*<sup>d</sup>

#### **Aerobní gramnegativní mikroorganismy**

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Neisseria gonorrhoeae*<sup>a</sup>

### **Přirozeně rezistentní druhy**

#### **Aerobní grampozitivní mikroorganismy**

*Staphylococcus aureus* (meticilin-rezistentní)

#### **Aerobní gramnegativní mikroorganismy**

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter cloacae*  
*Legionella pneumophila*  
*Morganella morganii*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia marcescens*  
*Stenotrophomonas maltophilia*

#### **Ostatní mikroorganismy**

*Chlamydia* spp.  
*Chlamydophila* spp.  
*Mycoplasma* spp.  
*Ureaplasma urealyticum*

- V době zveřejnění této tabulky nebyla aktuální data dostupná. Ve zdrojové i běžné literatuře a odborných doporučeních se citlivost předpokládá.
- Souhrnný termín pro heterogenní skupinu druhů streptokoků. Míra rezistence se může lišit v závislosti na přítomných druzích streptokoků.
- Aktuální data nejsou k dispozici; Ve studiích (starších než 5 let) se podíl rezistentních kmenů uvádí jako <10%
- Stupeň rezistence překračuje 50 % nejméně v jednom regionu.
- V ambulantním sektoru se stupeň rezistence pohybuje okolo < 10%.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Vysoké hladiny sulbaktamu/ampicilinu v séru je dosaženo po intravenózní i intramuskulární aplikaci. Maximální plazmatické hodnoty ampicilinu v séru v rozmezí od 11 do 12 µg /ml jsou dosaženy po intramuskulárním podání 1000 mg ampicilinu současně s 500 mg sulbaktamu a 6–7 µg /ml po podání 500 mg ampicilinu současně s 250 mg sulbaktamu. Odpovídající průměrné maximální hladiny sulbaktamu v séru jsou v rozsahu 16 –17 µg /ml a 9–12 µg /ml. Po intravenózní injekci 1000 mg ampicilinu současně s 500 mg sulbaktamu jsou dosaženy maximální hodnoty ampicilinu v séru v rozmezí 21-15 µg /ml a maximální hodnoty sulbaktamu v séru v rozmezí 39 -28 µg/ml.

Vyšší maximální hodnoty sulbaktam/ampicilinu v séru je dosaženo po intravenózní aplikaci ve srovnání s intramuskulárním podáním.

### Distribuce

Bylo zjištěno, že přibližně 28 % ampicilinu a 38 % sulbaktamu se reverzibilně váže na lidský sérový protein.

Ampicilin a sulbaktam jsou rychle distribuovány do různých tkání, tělních tekutin a sekretů.

Byla prokázána prostupnost jak ampicilinu, tak sulbaktamu do mozkomíšního moku při meningitidě po intravenózním podání.

Koncentrace přípravku Unasyn v různých tělesných tkáních a tekutinách		
<b>Tekutina nebo tkáň</b>	<b>Dávka (gramy) ampicilin/sulbaktam</b>	<b>Koncentrace (µg/ml nebo µg/g) ampicilin/sulbaktam</b>
Peritoneální tekutina	0,5/0,5 i.v.	7/14
Tekutina puchýře	0,5/0,5 i.v.	8/20
Tkáňová tekutina	1/0,5 i.v.	8/4
Střevní sliznice	0,5/0,5 i.v.	11/18
Appendix	2/1 i.v.	3/40

### Biotransformace

Metabolity sulbaktamu a ampicilinu nebyly stanoveny.

### Eliminace

Obě komponenty mají eliminační poločas přibližně jednu hodinu u dospívajících a přibližně dvě hodiny u starších pacientů. Přibližně 80 % z obou těchto látek je vylučováno v nezměněné formě ledvinami během 8 hodin po podání jednotlivé dávky sulbaktam/ampicilinu. U pacientů s poruchou funkce ledvin je eliminační kinetika ampicilinu i sulbaktamu ovlivněna podobným způsobem, proto poměr jednoho k druhému zůstane konstantní bez ohledu na funkci ledvin.

Současné podávání sulbaktamu a ampicilinu neprokázalo žádné klinicky významné odchylky od kinetických parametrů obou látek při individuálním podání.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

Zatímco u laboratorních zvířat byla pozorována na dávce a čase závislá reverzibilní glykogenóza, u člověka se rozvoj tohoto jevu při kombinované léčbě ampicilinem/sulbaktamem v terapeutických dávkách a jim odpovídajících plazmatických hladinách dosažených během relativně krátkých časových úseků neočekává.

Dlouhodobé studie na zvířatech hodnotící kancerogenní účinky nebyly prováděny. Jednotlivé složky sultamicilinu (ampicilin a sulbaktam) byly testovány na mutagenitu s negativním výsledkem.

Reprodukční studie se sultamicilinem, perorálním proléčivem, ze kterého se hydrolýzou *in vivo* uvolňuje ampicilin a sulbaktam, byly prováděny na myších a potkanech v dávkách převyšujících dávku pro člověka a tyto studie neodhalily žádný důkaz snížení fertility nebo poškození plodu.

## **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

### **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 ° C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v tabulce v bodě 6.6.

### **6.5. Druh obalu a velikost balení**

Injekční lahvička z čirého bezbarvého skla třídy III, zátky z šedé brombutylové pryže, hliníkové víčko, modrý odtrhovací kryt, krabička.

Velikost balení: 1 x 1,5 g

## 6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Sodná sůl sulbaktamu je kompatibilní s většinou intravenózních roztoků, ale sodná sůl ampicilinu je méně stabilní v roztocích obsahujících glukosu nebo jiné sacharidy, a proto i přípravek Unasyn nemá být mísen ani s krevními produkty ani s proteinovými hydrolyzáty. Sulbaktam/ampicilin není v roztoku kompatibilní s aminoglykosidy a nemá být fyzicky mísen ve stejné nádobě.

### *Intravenózní podání*

Pro intravenózní podání lze 1,5 g prášku (0,5 g sulbaktamu/1,0 g ampicilinu) rekonstituovat asi ve 3 ml sterilní vody pro injekci nebo jiné sterilní kompatibilní tekutiny. Poté je třeba nechat roztok odstát, aby se mohla rozptýlit veškerá pěna, a tak se umožnila vizuální kontrola dokonalého rozpuštění. Poté je třeba rekonstituovaný přípravek nejpozději do 1 hodiny po jeho přípravě podat (viz intramuskulární podání níže) nebo dále naředit.

Dávku lze podat jako bolus během minimálně tří minut nebo ji lze aplikovat ve větším ředění buď jako injekci, nebo v intravenózní infuzi během 15–30 minut.

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 pro injekci	až do 45 mg/ml	8	
	45 mg/ml		48
	30 mg/ml		72
fyziologický roztok	až do 45 mg/ml	8	
	45 mg/ml		48
	až do 30 mg/ml		72
5% roztok glukosy	15 - 30 mg/ml	2	
	až do 3 mg/ml	4	
	až do 30 mg/ml		4
5% roztok glukosy v 0,45% roztoku chloridu sodného	až do 3 mg/ml	4	
	až do 15 mg/ml		4
10% roztok glukosy	až do 3 mg/ml	4	
	až do 30 mg/ml		3
Ringer-laktát	až do 45 mg/ml	8	
	až do 45 mg/ml		24

### *Intramuskulární podání*

Přípravek můžete také aplikovat ve formě hluboké intramuskulární injekce. Pro intramuskulární podání lze 1,5 g prášku (0,5 g sulbaktamu/1,0 g ampicilinu) rekonstituovat asi ve 3 ml sterilní vody pro injekci nebo lze pro zmírnění bolestivosti injekce pro rekonstituci použít 0,5% roztok lidokainu.

Koncentrovaný roztok k intramuskulárnímu podání je nutné použít do 1 hodiny po jeho přípravě.

Rekonstituovaný roztok má být před podáním vizuálně prohlédnut, zda neobsahuje částice či není neobvykle zbarven. Rekonstituovaný roztok je čirý a bezbarvý.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer, spol. s r.o.  
Stroupežnického 17  
150 00 Praha 5  
Česká republika

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

15/139/89-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 3.4.1989

Datum posledního prodloužení registrace: 16.11.2023

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

19. 3. 2025