

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

UNASYN 375 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 375 mg sultamicilinu. Sultamicilin je prolék, ze kterého po perorálním podání vznikne 220 mg ampicilinu a 147 mg sulbaktamu.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Slonově bílé až téměř bílé podlouhlé potahované tablety, na jedné straně tablety vyraženo UN-3.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Unasyn je indikován u infekcí vyvolaných citlivými mikroorganismy. Typickou indikací jsou infekční onemocnění horních dýchacích cest, jako je sinusitida, otitis media, tonzilitida; záněty dolních dýchacích cest - pneumonie a bronchitida; záněty močových cest, pyelonefritida; infekční poškození kůže a měkkých tkání, a také gonokokové infekce.

Sultamicilinem lze pokračovat v terapii také u pacientů s terapií započatou sulbaktamem/ampicilinem ve formě injekčního roztoku.

Při předepisování antibiotické léčby mají být dodržována oficiální doporučení pro používání antibiotik vzhledem k možnosti vzniku bakteriální rezistence.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka sultamicilinu pro dospělé nemocné (včetně starších pacientů) je 750 -1500 mg každých 12 hodin. Jak u dospělých, tak i u dětských pacientů se obvykle s léčbou pokračuje ještě 48 hodin po odeznění pyrexie a dalších chorobných příznaků. Léčba obvykle trvá 5-14 dní, ale může být v případě nezbytnosti prodloužena.

Při léčbě nekomplikované kapavky je možné užít v jediné perorální dávce 2,25 gramů sultamicilinu (6 tablet po 375 mg). Jako doprovodný lék může být podán probenecid 1,0 g, který prodlouží účinnou plazmatickou koncentraci ampicilinu a sulbaktamu.

U případů kapavky podezřelých současně ze syfilidy je nezbytné před aplikací sultamicilinu provést vyšetření v zástinu a měsíčně opakovat sérologická vyšetření po dobu minimálně čtyř měsíců.

Pokud je infekce způsobena hemolytickými streptokoky, doporučujeme léčbu v trvání alespoň 10 dní, aby se zabránilo vzniku akutní revmatické horečky nebo glomerulonefritidy.

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 ml/min) je vylučování ampicilinu a sulbaktamu postiženo shodně, a proto jejich vzájemný poměr v plazmě zůstává konstantní. Dávka sultamicilinu u takových pacientů se podává v delších intervalech, jak je to obvyklé při dávkování ampicilinu samotného.

Použití u dětí

U většiny infekčních onemocnění dětí do 30 kg se podává obvykle 25 – 50 mg/kg/den rozdělených do dvou denních dávek podle závažnosti infekce a rozhodnutí lékaře. Děti s tělesnou hmotností 30 kg a více mohou užívat přípravek v obdobném dávkování jako dospělí. Obvyklá cesta vylučování ampicilinu a sulbaktamu po perorálním podání sultamicilinu je močí. Při rozhodování o dávce sultamicilinu u novorozenců je proto nezbytné vzít v úvahu ještě ne zcela vyvinuté renální funkce.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na sultamicilin, na jakékoli penicilinové antibiotikum nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jsou známy případy závažných, eventuálně i fatálních anafylaktických reakcí jako projevu hypersenzitivity během léčby penicilinem. Tyto reakce jsou pravděpodobnější u osob s anamnesticky již známou hypersenzitivitou na penicilin anebo u osob hypersenzitivních na četné antigeny. Existují rovněž zprávy o pacientech s alergií na penicilin v anamnéze, u kterých došlo k závažným reakcím při léčbě cefalosporiny.

Před zahájením léčby penicilinem je třeba důkladně zkoumat, zda se u pacientů nikdy neprojevila hypersenzitivita na peniciliny, cefalosporiny nebo jiné alergeny. Pokud k alergické reakci dojde, je třeba léčbu ihned přerušit a zavést příslušnou terapii.

Při závažné anafylaktické reakci je třeba bezodkladně podat adrenalin. V případě potřeby je vhodné podat kyslík, kortikoidy a zajistit průchodnost dýchacích cest, popřípadě intubovat.

V souvislosti s léčbou sultamicilinem nebo ampicilinem/sulbaktamem 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 známkách 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 užívání sultamicilinu nebo 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).

Jako u každého antibiotika je nezbytně nutné trvale sledovat, zda se neobjevují známky přerůstání necitlivých mikroorganismů, včetně hub. Při výskytu superinfekce je třeba podávání léku přerušit a zavést příslušná léčebná opatření.

Téměř u všech antibiotik, včetně sultamicilinu, byly hlášeny případy výskytu průjmu vyvolaného bakterií *Clostridium difficile* (CDAD - *Clostridium difficile* associated diarrhea). Závažnost průjmu 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 CDAD. Hypertoxin produkující kmeny *C. difficile* způsobují zvýšenou morbiditu a mortalitu, protože tyto infekce mohou být odolné vůči

antimikrobiální léčbě a mohou vyžadovat kolektomii. CDAD 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.

Poléková poškození jater, jako cholestatická hepatitida a žloutenka, byla spojena s použitím ampicilin/sulbaktam. Pacienti mají být poučeni, aby se obrátili na svého lékaře, pokud se u nich rozvinou příznaky jaterního onemocnění.

Protože infekční mononukleóza je virového původu, nemá se při její léčbě používat ampicilin. U pacientů s infekční mononukleózou, kteří dostávali ampicilin, se ve velkém procentu objevila vyrážka.

Během déletrvající léčby je vhodné pravidelně kontrolovat, zda nedošlo k poruše funkce ledvin, jater či hemopoetického systému.

Tablety přípravku Unasyn obsahují sodík a laktózu.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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.

Antikoagulancia: peniciliny mohou způsobit změnu ve shlukování trombocytů a koagulačních testech. Tyto účinky mohou být aditivní s antikoagulancii.

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

Perorální kontraceptiva obsahující estrogen: objevily se případy snížené účinnosti perorálních kontraceptiv u žen užívajících ampicilin, vyúsťující v neplánované těhotenství. Přestože je tento argument slabý, pacientky mají mít možnost užít alternativní nebo doplňkovou antikoncepční metodu během užívání ampicilinu.

Methotrexát: souběžné užívání s peniciliny mělo za následek snížení clearance methotrexátu a následné zvýšení jeho toxicity. Pacienty je třeba pečlivě kontrolovat. Může být nutné dávky leukovorinu zvýšit a podávat po delší dobu.

Nesteroidní protizánětlivé léky (kyselina acetylsalicylová, indometacin, a fenylobutazon): kyselina acetylsalicylová, indometacin a fenylobutazon mohou prodloužit eliminaci penicilinů, což se projevilo zvýšeným poločasem vylučování penicilinů.

Probenecid: současné užívání probenecidu, který zpomaluje renální tubulární sekreci, může vést k vyšším a dlouhodobým 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 (Benedictovo 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

Podávání během těhotenství

Reprodukční studie na zvířatech nepodaly žádný důkaz o narušení fertility nebo poškození plodu způsobených sultamicilinem. Sulbaktam a ampicilin prochází placentární bariérou. Zda je jeho podávání během lidské gravidity bez rizik, nebylo stanoveno. Sultamicilin se má proto během těhotenství podávat pouze pokud očekávaný přínos převáží nad potenciálním rizikem.

Podávání během kojení

Užívání sultamicilinu během kojení se nedoporučuje. Ampicilin a sulbaktam jsou v nízkých koncentracích vylučovány do mléka. To má být bráno v úvahu u kojených novorozenců, kteří ještě nemají zcela vyvinuty renální funkce. Užívání sultamicilinu u kojících matek může u kojence vést k hypersenzitivitě, průjmům, kandidové infekci a kožní vyrážce.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Je třeba brát v úvahu, že se příležitostně mohou objevit závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky sultamicilinu byly: průjem (velmi časté ($\geq 1/10$)) a nauzea a bolest břicha (časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)). Byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, včetně závažných kožních reakcí (toxická epidermální nekrolýza a Stevensův-Johnsonův syndrom) (s frekvencí vzácné $\geq 1/10\,000$ až < 1000) a anafylaktický šok (frekvence není známo).

Všechny nežádoucí účinky, které se objevily v léčebných studiích s opakovanými dávkami sultamicilinu u dospělých, jsou v tabulce níže seřazeny podle orgánového systému a frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo.

Dalším účinkům hlášeným z poregistračního podávání odpovídá frekvence výskytu: není známo

Orgánový systém	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Pseudomembranózní kolitida	Vzácné
	Kandidóza	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie	Méně časté
	Pancytopenie, prodloužení koagulačního času	Není známo
	<i>Agranulocytóza¹, leukopenie, neutropenie, hemolytická anemie, anemie, eozinofilie, trombocytopenická purpura¹</i>	Není známo
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce, anafylaktický šok, <i>anafylaktoidní reakce, anafylaktoidní šok</i>	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, somnolence	Méně časté
	<i>Křeče¹, závratě</i>	Vzácné
	Neurotoxická	Není známo
Srdeční poruchy	Kounisův syndrom	Není známo
Cévní poruchy	Alergická vaskulitida	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Není známo

Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté
	Nauzea, bolest břicha	Časté
	Zvracení, <i>glositida</i> ¹	Méně časté
	Enterokolitida	Vzácné
	Melena, sucho v ústech, dysgeuzie, flatulence, hemoragická enterokolitida, <i>stomatitida</i> , změna barvy jazyka	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest	<i>Hyperbilirubinemie</i> ¹	Méně časté
	<i>Cholestatická hepatitida</i> , <i>cholestáza</i> ¹ , žloutenka, porucha funkce jater (viz bod 4.4)	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Tubulointersticiální nefritida</i> ¹	Vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Méně časté
	Mukozitida	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Dermatitida	Méně časté
	Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza a erythema multiforme, <i>exfoliativní dermatitida</i> ¹ (viz bod 4.4)	Vzácné
	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, vyrážka, svědění, angioedém, kopřivka, <i>akutní generalizovaná exanthematózní pustulóza</i> ¹ , <i>lineární IgA bulózní dermatóza</i> ¹	Není známo
Vyšetření	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, <i>abnormální agregace trombocytů</i> ¹	Není známo

¹ Nežádoucí účinky uvedené *kurzívou* jsou spojovány s IM/IV podáním ampicilinu a/nebo sulbactamu/ampicilinu.

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.

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 prodloužením nežádoucích reakcí, které jsou hlášeny v souvislosti s užíváním přípravku. Má být vzata v úvahu skutečnost, že vysoké mozkomíšní koncentrace beta-laktamových antibiotik mohou mít neurologické účinky, včetně záchvatů. Vzhledem k tomu, že ampicilin i sulbaktam jsou z oběhu vylučovány hemodialýzou, mohou tyto

procedury urychlit vylučování léku z organismu, pokud dojde k předávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, kombinace penicilinů, včetně inhibitorů beta-laktamáz.

ATC kód: J01CR04

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Biochemické studie na izolovaných bezbuněčných bakteriálních systémech ukázaly, že sulbaktam je ireverzibilním inhibitorem většiny významných beta-laktamáz vyskytujících se u mikroorganismů rezistentních na penicilin. Zatímco antibakteriální účinek sulbaktamu je omezen hlavně na *Neisseriaceae*, schopnost sulbaktamu bránit rezistentním mikroorganismům v destrukci penicilinů a cefalosporinů byla potvrzena ve všech studiích s rezistentními kmeny, v nichž sulbaktam působil zřetelně synergicky s peniciliny a cefalosporiny. Vzhledem k vazbě sulbaktamu na bílkoviny vážící penicilin nacházíme u některých citlivých kmenů vyšší vnímavost ke kombinaci než k beta-laktamovému antibiotiku samotnému.

Baktericidní složkou přípravku je ampicilin, který tak jako benzylpenicilin působí u citlivých mikroorganismů ve stadiu aktivní multiplikace inhibicí biosyntézy mukopeptidu buněčné stěny.

Přípravek Unasyn účinkuje na široké spektrum grampozitivních a gramnegativních bakterií včetně *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis* (včetně kmenů rezistentních na penicilin a některých kmenů rezistentních na methicilin); *Streptococcus pneumoniae* a dalších druhů streptokoků, *Enterococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae* a *Haemophilus parainfluenzae* (jak na kmeny na beta-laktamázu pozitivní, tak negativní); *Moraxella catarrhalis*, anaeroby včetně *Bacteroides fragilis* a příbuzných druhů, *Escherichia coli*, druhy *Klebsiella*, *Proteus* (indol-pozitivní a indol-negativní), *Enterobacter*, *Citrobacter*, dále *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis* a *Neisseria gonorrhoeae*.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je sultamicilin v lidském organismu během vstřebávání hydrolyzován na ampicilin a sulbaktam, jejichž molární poměr v systémovém krevním oběhu je 1:1. Biologická dostupnost perorálně podaného léku činí 80 % stejné dávky sulbaktamu a ampicilinu, podaných intravenózně. Podání po jídle neovlivňuje systémovou biologickou dostupnost sultamicilinu. Maximální sérové hladiny ampicilinu jsou při použití sultamicilinu přibližně dvojnásobné než u stejné dávky ampicilinu podaného perorálně. Poločas eliminace sulbaktamu je u zdravých dobrovolníků asi 45 minut, obdobně pro ampicilin asi jednu hodinu, přičemž 50-75 % obou látek je v nezměněné podobě vylučováno do moči. Eliminační poločasy jsou delší u starších osob a u pacientů s renální poruchou. Renální tubulární sekreci ampicilinu i sulbaktamu snižuje probenecid. Při současném podávání probenecidu a sultamicilinu dojde ke zvýšení krevních hladin ampicilinu a sulbaktamu a prodloužení doby jejich trvání.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Zatímco u laboratorních zvířat byla pozorována na dávce a čase závislá reverzibilní glykogenóza, u člověka se rozvoj tohoto jevu při kombinované léčbě ampicilem/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

magnesium-stearát, hypromelosa, monohydrát laktosy, sodná sůl karboxymethylškrobu, kukuřičný škrob, mastek, oxid titaničitý (E171), hypromelosa, makrogol 6000.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVDC-PVC/PVDC blistr, krabička.

Velikost balení:

12 potahovaných tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/295/93-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14.4.1993

Datum posledního prodloužení registrace: 15.6.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 3. 2025