

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Unasyn 375 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține sultamicilină 375 mg, sub formă de tosilat de sultamicilină.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză anhidră 34 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate care au formă de capsulă de culoare albă până la aproape albă, având marcat logo-ul „UN-3” pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Sultamicilina este indicată pentru infecțiile determinate de microorganisme sensibile la acest antibiotic. Indicațiile uzuale sunt:

- infecții ale tractului respirator superior, incluzând sinuzită, otită medie și amigdalită;
- infecții ale tractului respirator inferior, incluzând pneumonie bacteriană și bronșită;
- infecții ale tractului urinar și pielonefrită;
- infecții cutanate și ale țesuturilor moi și infecții gonococice.

Sultamicilina poate fi indicată și pacienților care necesită tratament în asociere sulbactam-ampicilină în continuarea tratamentului inițial intramuscular sau intravenos cu această asociere.

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

Doza de sultamicilină recomandată la adulți (inclusiv vârstnici) este de 375 mg-750 mg, de două ori pe zi.

În general, atât la adulți, cât și la copii, tratamentul trebuie continuat încă 48 de ore de la remisia pirexie și a altor simptome clinice de infecție.

Durata uzuală a tratamentului este de 5-14 zile, dar aceasta poate fi extinsă dacă se consideră necesar.

În tratamentul gonoreei necomplicate, sultamicilina poate fi administrată oral ca doză unică de 2,25 g (șase comprimate filmate a 375 mg). Concomitent, trebuie administrat probenecid 1 g, pentru a menține pe o durată mai lungă concentrațiile plasmatiche de sulbactam și ampicilină.

Gonoreea însoțită de suspiciune de leziuni sifilitice necesită examen la microscopul cu câmp întunecat înainte de administrarea de sultamicilină și efectuarea lunară de teste serologice timp de minimum 4 luni.

În cazul infecțiilor cu streptococ beta-hemolitic, se recomandă cel puțin 10 zile de tratament, pentru a preveni instalarea reumatismului articular acut sau a glomerulonefritei.

Copii și adolescenți

Unasyn este contraindicat la copiii cu vârsta sub 6 ani datorită formei farmaceutice.

La copiii cu greutatea corporală mai mică de 30 kg doza de sultamicilină în cazul majorității infecțiilor este de 25-50 mg/kg și zi, divizat în două prize, în funcție de severitatea infecției și de recomandarea medicului. La copiii cu greutatea corporală de minimum 30 kg se administrează aceleași doze ca și la adulți.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei \leq 30 ml/min), cinetica eliminării sulbactamului și ampicilinei sunt similar afectate, de aceea raportul plasmatic al celor două antibiotice rămâne constant. Doza de sultamicilină la acești pacienți trebuie administrată mai rar, la fel ca și în cazul tratamentului uzual cu ampicilină.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la sultamicilină, la alte peniciline sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;

Antecedente de reacții alergice la orice penicilină.

Sarcină și alăptare.

Mononucleoză infecțioasă

Copii cu vârsta sub 6 ani.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții cărora li s-au administrat peniciline, incluzând sultamicilină, au fost raportate reacții de hipersensibilitate (anafilactice) grave și, ocazional, cu potențial letal. Aceste reacții sunt mai probabile la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la peniciline și/sau la mulți alergeni. Au fost raportate cazuri de reacții severe la cefalosporine la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la peniciline. Înaintea oricărui tratament cu peniciline, anamneza trebuie efectuată cu atenție pentru a decela eventuale reacții de hipersensibilitate la peniciline, cefalosporine sau alți alergeni în antecedentele personale. Dacă se produce o reacție alergică, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie luate măsuri medicale adecvate.

Reacțiile anafilactice grave necesită tratament de urgență cu adrenalină. În funcție de împrejurări, poate fi instituită oxigenoterapie, administrarea intravenoasă de corticosteroizi și susținerea funcției respiratorii, mergând până la intubare.

La pacienții tratați cu ampicilină/sulbactam (IM/IV) au fost raportate reacții cutanate severe, precum necroliză epidermică toxică (NET), sindromul Stevens-Johnson (SSJ), dermatită exfoliativă și eritem multiform. Dacă se produce o reacție cutanată severă, administrarea medicamentului trebuie întreruptă și trebuie luate măsuri medicale adecvate.

Similar tuturor antibioticelor, monitorizarea constantă în vederea decelării eventualelor semne de suprainfecție cu microorganisme rezistente, inclusiv cu fungi, este foarte importantă. În cazul suprainfecției, tratamentul trebuie întrerupt și/sau trebuie luate măsurile medicale adecvate.

În aproape toate cazurile când s-au utilizat antibiotice, incluzând sultamicilină, a fost raportată apariția diareei asociată cu *Clostridium difficile* (DACD), care poate varia ca severitate de la forme ușoare până la

colită cu potențial letal. Tratamentul cu antibiotice afectează flora normală a colonului determinând dezvoltarea în exces a *C difficile*.

C difficile produce toxine A și B care contribuie la apariția DACD. Tulpinile de *C difficile* generatoare de hipertoxine determină creșterea morbidității și a mortalității, deoarece aceste infecții pot fi refractare la terapia cu antibiotice și pot necesita colectomie. DACD trebuie avută în vedere în cazul tuturor pacienților care prezintă diaree după administrarea de antibiotice. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente deoarece s-a observat că DACD apare și după două luni de la administrarea antibioticelor.

Leziunile hepatice induse medicamentos, precum hepatita colestatică și icterul, au fost asociate utilizării ampicilinei/sulbactamului. Pacienții trebuie instruiți să își contacteze medicul în eventualitatea în care apar semne și simptome de afecțiuni hepatice (vezi pct. 4.8).

Deoarece mononucleoza infecțioasă este de natură virală, ampicilina nu trebuie folosită în tratament. Un procent ridicat de pacienți cu mononucleoză infecțioasă și cărora li s-a administrat ampicilină au dezvoltat erupție cutanată tranzitorie.

În cazul tratamentului pe o perioadă mai lungă, se recomandă monitorizarea periodică a funcției organelor, incluzând funcțiile renală, hepatică și hematopoietică.

Ampicilina și sulbactamul administrate pe cale orală se excretă în principal prin urină. Acest aspect trebuie avut în vedere la nou-născuți deoarece la aceștia funcția renală nu este pe deplin dezvoltată.

Unasyn conține lactoză anhidră. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Unasyn conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat. Pacienții care urmează o dietă cu conținut scăzut de sodiu pot fi informați că acest medicament practic „nu conține sodiu”.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alopurinol: administrarea alopurinolului în asociere cu ampicilină crește substanțial incidența eritemului cutanat tranzitor, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat numai ampicilină.

Anticoagulante: penicilinele pot induce modificări ale agregării plachetare și testelor de coagulare. Aceste efecte pot fi aditive în cazul administrării în asociere cu anticoagulante.

Bacteriostatice (cloramfenicol, eritromicină, sulfonamide și tetraciline): bacteriostaticele pot interfera cu efectul bactericid al penicinelor, de aceea, se recomandă evitarea administrării în asociere.

Contraceptive orale cu estrogeni: au fost raportate cazuri de diminuare a eficacității contraceptivelor orale la femeile cărora li s-a administrat ampicilină, având ca rezultat instalarea sarcinii neplanificate. Deși această asociere este neconvingătoare, în timpul tratamentului cu ampicilină, pacientele trebuie sfătuite să opteze pentru mijloace contraceptive alternative sau măsuri suplimentare de contracepție.

Metotrexat: administrarea în asociere cu peniciline a determinat scăderea clearance-ului metotrexatului și creșterea consecutivă a toxicității metotrexatului. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție. Dozele de leucovorin trebuie crescute și administrate pe o perioadă mai lungă.

Probenecid: administrat în asociere, probenecidul diminuează secreția tubulară renală de ampicilină și sulbactam; acest fapt duce la concentrații plasmatice crescute și prelungite, creșterea timpului de înjumătățire plasmatică și creșterea riscului de toxicitate.

Afectarea testelor de laborator: în cadrul testelor urinare cu reactiv Benedict, Fehling sau Clinitest™ au fost raportate glicozurii fals-pozitive. În cazul administrării ampicilinei la gravide, a fost observată scăderea tranzitorie a concentrației plasmatice a estriolului, estriol-glicuronicului, estronei conjugate și estradiolului.

Acest efect este posibil și în cazul administrării intramusculare sau intravenoase a asocierii sulbactam sodic-ampicilină sodică.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

La animale studiile asupra funcției de reproducere nu au demonstrat afectarea fertilității sau leziuni ale fătului cauzate de sultamicilină.

Sarcina

Sulbactamul și ampicilina traversează bariera fetoplacentară. Cu toate acestea, nu a fost determinată siguranța administrării la gravide. De aceea, în timpul sarcinii, sultamicilina trebuie administrată numai dacă beneficiul preconizat depășește riscul potențial.

Alăptarea

Nu se recomandă administrarea sultamicilinei la femeile care alăptează. Concentrații mici de ampicilină și sulbactam sunt excretate în laptele matern. Administrarea sultamicilinei la femeile care alăptează poate determina sensibilizare, diaree, candidoze și eritem cutanat la sugar.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Trebuie luată în considerare posibilitatea apariției ocazionale a amețelilor.

4.8. Reacții adverse

În general, sultamicilina este bine tolerată. Majoritatea reacțiilor adverse observate au fost ușoare sau moderate și tolerate bine pe măsură avansării tratamentului.

În tabelul următor sunt prezentate toate reacțiile adverse care au apărut în studiile clinice multidoză efectuate cu sultamicilină administrată la adulți, în funcție de aparate, sisteme și organe și frecvență (foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe | Foarte frecvente $\geq 1/10$ | Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$ | Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ | Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ | Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) |
|---|------------------------------|------------------------------------|--|-----------------------------------|---|
| Infecții și infestări | | Infecție cu candida | | Colită pseudomembranoasă | Rezistență patogenă |
| Tulburări hematologice și limfatic | | | | | Trombocitopenie, pancitopenie, timp de coagulare crescut |
| Tulburări ale sistemului imunitar | | | | | Reacții anafilactoide, incluzând șoc anafilactic, sindromul Kounis |
| Tulburări metabolice și de nutriție | | | | | Anorexie |
| Tulburări ale sistemului nervos | | | Cefalee, somnolență | Amețeli | Neurotoxicitate |
| Tulburări | | | | | Vasculită alergică |

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe | Foarte frecvente ≥1/10 | Frecvente ≥1/100 și <1/10 | Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100 | Rare ≥1/10000 și <1/1000 | Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) |
|--|-----------------------------------|---|---|--|--|
| vasculare | | | | | |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | | | | Dispnee |
| Tulburări gastro-intestinale | Diaree | Dureri abdominale, greață | Vărsături, stomatită | Enterocolită | Melenă, enterocolită hemoragică, xerostomie, durere la nivelul abdomenului superior, disgeuzie, flatulență, decolorare a limbii |
| Tulburări hepatobiliare | | | | | Icter, funcție hepatică anormală |
| Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat | | | | | Necroliză epidermică toxică, sindromul Stevens-Johnson, eritem multiform, eritem cutanat tranzitor, prurit, reacție dermică, angioedem |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | | | | | Artralgie |
| Tulburări renale și ale căilor biliare | | | | Nefrită tubulo-interstițială | |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | | | Fatigabilitate | | Inflamarea mucoaselor |
| Investigații diagnostice | | | | | Alanin aminotransferaza crescută, aspartat aminotransferaza crescută |

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9. Supradozaj

La om, nu sunt suficiente date privind toxicitatea acută a ampicilinei sare de sodiu și a sulbactamului sare de sodiu. Teoretic, supradozajul medicamentului determină manifestări care reprezintă, în principal, extensia reacțiilor adverse la medicament. Trebuie avut în vedere faptul că acumularea de antibiotice beta-lactamice în concentrații mari la nivelul SNC poate produce efecte neurologice, incluzând convulsii. În cazul apariției convulsiilor, se recomandă sedarea cu diazepam. Excreția sultamicilinei poate fi accelerată prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: combinație de peniciline, inclusiv inhibitori de beta-lactamaze, codul ATC: J01CR04.

Studiile biochimice întreprinse în culturi bacteriene pure au demonstrat că sulbactamul este un inhibitor ireversibil al celor mai importante beta-lactamaze produse de microorganismele penicilino-rezistente. În timp ce activitatea antibacteriană a sulbactamului se limitează în principal la *Neisseriaceae*, capacitatea sulbactamului sodic de a împiedica distrugerea penicilinelor și cefalosporinelor de către microorganismele rezistente a fost confirmată prin studii care au folosit tulpini rezistente și în care sulbactamul sodic a prezentat efecte sinergice cu penicilinele și cefalosporinele. Deoarece sulbactamul se leagă și de unele proteine care fixează penicilinele, unele tulpini sensibile devin mai susceptibile la asociere decât la antibioticul beta-lactamic singur.

Componentul bactericid al acestui medicament este ampicilina, o aminopenicilină care, ca și benzilpenicilina, acționează împotriva microorganismelor sensibile, în timpul stadiului de multiplicare activă, prin inhibarea biosintezei mucopeptidelor peretelui celular.

Sultamicilina este eficace față de o gamă largă de bacterii gram-pozitive și gram-negative cuprinzând: *Staphylococcus aureus* și *epidermidis* (incluzând tulpini penicilino-rezistente și unele tulpini metilicilino-rezistente), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* și alte specii de *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae* și *parainfluenzae* (tulpini beta-lactamazo pozitive și negative), *Moraxella catarrhalis*, anaerobi incluzând *Bacteroides fragilis* și specii înrudite, *Escherichia coli*; specii de *Klebsiella*, specii de *Proteus* (indol-pozitive și indol-negative), specii de *Enterobacter*; *Morganella morganii*, specii de *Citrobacter*; *Neisseria meningitidis* și *Neisseria gonorrhoeae*.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

La om, după administrare orală, în timpul absorbției sultamicilina este hidrolizată în sulbactam și ampicilină într-un raport molar de 1:1. Biodisponibilitatea unei doze orale este 80% dintr-o doză egală de sulbactam și ampicilină administrată intravenos. Administrarea postprandială nu afectează biodisponibilitatea sistemică a sultamicilinei. Concentrațiile plasmatice maxime ale ampicilinei administrată ca sultamicilină sunt de aproximativ două ori mai mari decât acelea ale unei doze egale de ampicilină administrată pe cale orală. La voluntari sănătoși timpii de înjumătățire sunt de circa 0,75 și 1 oră pentru sulbactam, respectiv ampicilină, 50-75% din fiecare substanță fiind excretate nemetabolizate în urină. Timpii de înjumătățire sunt crescuți la vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală.

Probenecidul scade secreția tubulară renală a ampicilinei și sulbactamului. Administrarea în asociere de probenecid și sultamicilină determină creșterea și prelungirea concentrațiilor plasmatice de ampicilină și sulbactam (vezi pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

La animalele de laborator a fost observată glicogeneza. La om, acest fenomen la om este dependent de doză și de timp și nu este de așteptat să apară la doze terapeutice și în tratament de scurtă durată. La animale nu au fost efectuate studii pe termen lung care să evalueze efectul carcinogen.

Componenetele individuale ale sultamicinei (ampicilină/sulbactam) nu au demonstrat efect mutagen.

Studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șoarece și la șobolan cu doze mai mari decât cele terapeutice la om, nu au demonstrat afectarea fertilității și nici a fătului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Nucleu
Lactoză anhidră
Amidon de porumb uscat
Amidon glicolat de sodiu tip A
Hidroxipropilceluloză
Stearat de magneziu.

Film
Macrogol 6000
Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Talc.

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din Al/PVC/PVdC a câte 6 comprimate filmate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PFIZER EUROPE MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17,
1050 Bruxelles, Belgia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8273/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.