

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Unasyn, 375 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Unasyn, 50 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 375 mg sultamitsilliini (sultamitsilliintosilaadina).
Suukaudse suspensiooni pulber sisaldab 1,5 g sultamitsilliini. Pärast vee lisamist pudelil oleva märgini moodustub suspensioon, mis sisaldab ühes milliliitris 50 mg sultamitsilliini.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 34 mg veevaba laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett: valge kuni valkjas kapslikujuline tablett, mille ühel küljel on logo „UN-3“.

Suukaudse suspensiooni pulber: valge kuni valkjas kirsilõhnaline pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ampitsilliini ja sulbaktaami kombinatsioonile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioon: otiid, sinusiit, kroonilise bronhiidi ägenemine, naha ja pehmete kudede infektsioon, pneumoonia, kuseteede infektsioon.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

Kliiniliselt oluline toimespekter:

Bacteroides

Enterococcus (v.a VRE****)

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Staphylococcus (v.a MRSA** ja MRSE***)

Streptococcus (v.a PRSP*)

Proteus

Resistentseid tüvesid esineb:

Escherichia coli

Klebsiella

Sultamitsilliini võib kasutada ka patsientidel, kes vajavad suukaudset ravi sulbaktaami ja ampitsilliiniga esmase ravi järgselt sulbaktaami/ampitsilliini parenteraalse ravimvormiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Sultamitsilliini soovitatav annus täiskasvanutele (sealhulgas eakatel patsientidel) on 375 mg kolm korda ööpäevas kuni 750 mg kaks korda ööpäevas.

On oluline, et hemolüütiliste streptokokkide poolt põhjustatud infektsioonide ravi vältaks vähemalt 10 päeva, et ära hoida ägeda reumaatilise palaviku või glomerulonefriidi tekke võimalus.

Kasutamine lastel ja imikutel

Enamiku infektsioonide korral lastel kehakaaluga alla 30 kg kasutatakse sõltuvalt infektsiooni raskusest ja arsti otsusest sultamitsilliini annuses 25...50 mg/kg/ööpäevas jagatuna kahele manustamiskorrale. Lastel kehakaaluga üle 30 kg kasutatakse tavalist täiskasvanute annust.

Kasutamine neerukahjustuse korral

Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens ≤ 30 ml/min) on sulbaktami ja ampitsilliini eliminatsioonikineetika ühtviisi aeglustunud ja seetõttu jääb sulbaktami ja ampitsilliini vahekord plasmas konstantseks. Raske neerukahjustuse korral tuleb sultamitsilliini manustada pikemate intervallide tagant nagu ampitsilliini monopreparaategi.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus sultamitsilliini, teiste penitsilliinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Penitsilliinide, sealhulgas sultamitsilliini kasutamisel on täheldatud tõsiseid ja üksikjuhtudel ka surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioone (anafülaktilisi reaktsioone). Need reaktsioonid võivad suurema tõenäosusega tekkida inimestel, kellel on anamneesis ülitundlikkus penitsilliinide ja/või mitme allergeeni suhtes. On andmeid, et penitsilliinide suhtes ülitundlikel inimestel on tõsine ülitundlikkusreaktsioon tekkinud ka tsefalosporiinide manustamisel. Enne ravi alustamist penitsilliiniga tuleb inimest hoolikalt küsitleda varasemate ülitundlikkusreaktsioonide kohta penitsilliinide, tsefalosporiinide ja teiste allergeenide manustamise järel. Allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb ravimi manustamine lõpetada ja alustada vastavat ravi.

Tõsiste anafülaktiliste reaktsioonide korral tuleb otsekohe manustada adrenaliini. Vajaduse korral tuleb kasutada ka hapnikravi, manustada intravenoosselt glükokortikosteroide ja tagada hingamisteede avatus, (vajaduse korral ka intubeerimise teel).

Nagu kõigi antibiootikumide kasutamisel, tuleb hoolikalt jälgida, et organismis ei hakkaks vohama teised, antud antibiootikumi suhtes mittetundlikud mikroorganismid, sealhulgas seened. Superinfektsiooni tekkimisel tuleb ravi lõpetada ja/või rakendada vastavat ravi.

Clostridium difficile ga seotud kõhulahtisusest (*Clostridium difficile associated diarrhea*, CDAD) on teatatud peaaegu kõigi antibiootikumide, sealhulgas sultamitsilliini kasutamisel, ja selle raskusaste võib ulatuda kergest kõhulahtisusest kuni surmaga lõppeva koliidini. Ravi antibakteriaalsete ravimitega mõjutab käärsoole normaalset mikrofloorat, viies *C. difficile* ülemäärase kasvuni.

C. difficile toodab A- ja B-toksiine, mis aitavad kaasa CDAD-i tekkimisele. Hüpertoksiini tootvate *C. difficile* tüvede korral on haigestumus ja suremus suurenenud, sest *C. difficile* tüved on sageli resistentsed antimikroobsele ravile, mistõttu nende infektsioonide raviks võib vajalikuks osutuda kolektoomia. CDAD-ile tuleb mõelda kõigi patsientide puhul, kellel esineb pärast antibiootikumide kasutamist kõhulahtisus. Vajalik on tähelepanelik anamneesi võtmine, sest CDAD esinemisest on teatatud enam kui kaks kuud pärast antibakteriaalsete ravimite kasutamist.

Kuna infektsioosne mononukleosis on oma etioloogialt viiruslik haigus, ei tohi selle raviks kasutada ampitsilliini. Suurel hulgal infektsioosse mononukleosisiga haigetel, kellele on manustatud ampitsilliini, on täheldatud nahalöövet.

Pikaaegse ravi korral tuleb perioodiliselt kontrollida elutähtsate organsüsteemide talitlust, eelkõige neerude, maksa ja vereloomesüsteemi funktsiooni.

Suukaudsel manustamisel erituvad sulbaktaam ja ampitsilliin eelkõige uriiniga. Et neerufunktsioon ei ole vastündinutel veel täielikult välja kujunenud, siis tuleb sultamitsilliini manustamisel vastündinutele selle asjaoluga arvestada.

Unasyn tabletid

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi puudulikkuse või glükoos-galaktoos malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Suukaudse suspensiooni pulber

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoos malabsorptsiooni või sukraas-isomaltas puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Allopurinool: allopurinooli ja ampitsilliini samaaegselt kasutataval patsientidel suureneb oluliselt nahalöövete tekke tõenäosus võrreldes ainult ampitsilliini kasutatavate patsientidega.

Antikoagulandid: penitsilliinid võivad esile kutsuda muutusi trombotsüütide agregatsioonis ja vere hüübivuse näitajates. Need toimed võivad olla aditiivsed antikoagulantide toimele.

Bakteriostaatilised ravimid (klooramfenikool, erütromütsiin, sulfoonamiidid ja tetratsükliinid): bakteriostaatilised ravimid võivad vähendada penitsilliinide bakteritsiidset toimet, penitsilliinide kombineerimisest bakteriostaatilise toimega ravimitega tuleks vältida.

Östrogeene sisaldavad suukaudsed rasestumisvastased ravimid: ampitsilliini kasutanud naistel on täheldatud suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide toime vähenemist, mille tagajärjel on tekkinud soovimatu rasedus. Ehkki see seos ei ole päris kindel, on ampitsilliinravi ajal soovitatav kasutada mõnda teist või täiendavat rasestumisvastast meetodit.

Metotreksaat: samaaegsel kasutamisel koos penitsilliinidega on täheldatud metotreksaadi kliirensi vähenemist ja metotreksaadi toksilisuse suurenemist. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Võib osutada vajalikuks leukovoriini annuse suurendamine ja pikem manustamisperiood.

Mittesterooidsed põletikuvastased ained (atsetüülsalitsüülhape, indometatsiin ja fenüülbutasoon): atsetüülsalitsüülhape, indometatsiin ja fenüülbutasoon võivad pikendada penitsilliinide eritumist, mida näitab penitsilliinide poolväärtusaja pikenedamine.

Probenetsiid: probenetsiid vähendab samaaegsel kasutamisel ampitsilliini ja sulbaktaami renaalset tubulaarset sekretsiooni, mistõttu suureneb ja pikeneb ampitsilliini ja sulbaktaami plasmakontsentratsioon, pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg ja suureneb toksilisuse oht.

Muutused laboratoorseset analüüsid: Benedicti ja Fehlingi reagenti või ClinitestTM-i kasutamisel võib uriinianalüüsis esineda valepositiivset glükosuuriat. Ampitsilliini manustamisel rasedatele on täheldatud konjugeeritud östriooli, östrioolglükuroniidi, konjugeeritud estrooni ja konjugeeritud östradiooli plasmasisalduse mööduvat langust. Nimetatud toime võib ilmned ka sulbaktaamnaatriumi/ampitsilliinnaatriumi IM/IV manustamisel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Katseloomade reproduktsiooniuringutes ei ole sultamitsilliini manustamisel täheldatud kahjulikke toimeid viljakusele ega lootele. Sulbaktaam läbib platsentaarbarjääri. Sultamitsilliini ohutus inimesele ei ole tõestatud kasutamisel raseduse ajal. Seetõttu tohib sultamitsilliini raseduse ajal kasutada üksnes juhul, kui sellest oodatav kasu kaalub üles võimalikud ohud.

Imetamine

Ampitsilliin ja sulbaktam erituvad väikeses kontsentratsioonis rinnapiima. Sultamitsilliini kasutamine emal võib emapiima saaval lapsel põhjustada sensibiliseerumist, kõhulahtisust, kandidiaasi ja nahalöövet. Sultamitsilliini kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tuleb arvestada, et üksikjuhtudel võib ravimi kasutamisel tekkida pearinglus.

4.8 Kõrvaltoimed

Alljärgnevas tabelis on kõrvaltoimed ära toodud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi, mida täheldati täiskasvanutel sultamitsilliini korduva manustamisega raviuuringutes: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($< 1/1000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Pseudomembranoosne koliit	Harv
	Kandidiaas, haigustekitaja resistentsus	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Pantsütopeenia, vere hüübivusaja pikenemine	Teadmata
	<i>Trombotsütopeenia¹</i>	Aeg-ajalt
	<i>Agranulotsütoos, leukopeenia, neutropeenia, hemolüütiline aneemia, aneemia, eosinofiilia, trombotsütopeeniline purpur¹</i>	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktoidsed reaktsioonid, nagu anafülaktiline šokk, angioödeem	Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu, unisus	Aeg-ajalt
	<i>Krambid¹, pearinglus</i>	Harv
	Neurotoksilisus	Teadmata
Vaskulaarsed häired	Allergiline vaskuliit	Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Teadmata
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage
	Iiveldus, kõhuvalu	Sage
	Oksendamine, <i>glossiit¹</i>	Aeg-ajalt
	Enterokoliit	Harv
	Veriroe, hemorraagiline enterokoliit, <i>stomatiit</i> , suukuivus, ülakõhuvalu, düsgeusia, kõhupuhitus, <i>tumedat värvi ja kare keel¹</i>	Teadmata
Maksa ja sapiteede häired	<i>Hüperbilirubineemia¹</i>	Aeg-ajalt
	<i>Kolestaas ja kolestaatiline hepatiit¹</i>	Teadmata
	<i>Maksafunktsiooni häire, kollatõbi, aspartaadi aminotransferaasi sisalduse suurenemine,alaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine¹</i>	Teadmata
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Teadmata
Neerude ja kuseteede	<i>Tubulointerstitsiaalne nefriit¹</i>	Harv

häired		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Aeg-ajalt
	Limaskestast põletik	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahalööve, nahasügelus, nahareaktsioon, urtikaaria	Teadmata
	<i>Epidermise toksiline nekroolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, eksfoliatiivne dermatiit¹</i>	Harv
Uuringud	<i>Trombotsüütide agregatsiooni häire¹</i>	Teadmata

¹ *Kaldekirjas* on toodud need kõrvaltoimed, mida on täheldatud ampitsilliini ja/või sulbaktami/ampitsilliini intramuskulaarsel või intravenoosel kasutamisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ampitsilliinnaatriumi ja sulbaktamnaatriumi akuutse toksilisuse kohta inimestele on vähe andmeid. Ravimi üleannustamise korral võib oodata nähte või sümptomeid, mis põhimõtteliselt kujutavad endast suuremal määral väljendunud kõrvaltoimeid. Tuleb arvestada, et beeta-laktaamantibiootikumide kõrge kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus võib esile kutsuda neuroloogilisi häireid, sealhulgas krampe. Krampide korral on soovitatav kasutada diasepaami. Hemodialüüs võib sultamitsilliini eritumist kiirendada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Penitsilliinide kombinatsioonid; ATC kood: J01CR04.

Rakuvabade bakterisüsteemidega läbi viidud biokeemilistes uuringutes on näidatud, et sulbaktami inhibeerib pöördumatult enamikku olulistest beeta-laktamaasidest, mida leidub penitsilliiniresistentsetes mikroobitüvedes. Ehkki sulbaktami antibakteriaalne toime on peamiselt suunatud *Neisseria* perekonda kuuluvate bakterite vastu, on kliinilistes uuringutes leitud, et sulbaktamnaatrium omab sünergistlikku toimet penitsilliinide ja tsefalosporiinidega, hoides ära penitsilliinide ja tsefalosporiinide lammutamise resistentsete bakteritüvede poolt. Et sulbaktami seondub mõnede penitsilliinide siduvate proteiinidega, siis võivad ka mõned tundlikud tüved olla sulbaktami/ampitsilliini kombinatsioonpreparaadi suhtes tundlikumad kui ainult beeta-laktaamantibiootikumi suhtes.

Sultamitsilliini bakteritsiidse toimega komponendiks on ampitsilliin, mis sarnaselt bensüülpenitsilliinile toimib tundlikesse mikroorganismidesse nende aktiivse paljunemise faasis, inhibeerides rakuseina mukopeptiidi biosünteesi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudsel manustamisel hüdrolüüsitakse sultamitsilliin imendumise käigus sulbaktamiks ja ampitsilliiniks, mille molaarne suhe süsteemses vereringes on 1:1. Biosaadavus suukaudsel manustamisel on 80% parenteraalsel manustamisel saavutatava ampitsilliini ja sulbaktami biosaadavusest. Toit ei mõjuta sultamitsilliini süsteemset biosaadavust. Sultamitsilliini manustamisel

saavutatav ampitsilliini maksimaalne seerumi kontsentratsioon on ligikaudu kaks korda kõrgem kui sama suure suukaudse ampitsilliini annuse manustamisel.

Sulbaktaami ja ampitsilliini eliminatsiooni poolväärtusajad tervetel vabatahtlikel olid vastavalt 0,75 tundi ja 1 tund, 50...75% mõlemast ravimist eritus muutumatul kujul uriiniga. Eakatel patsientidel ja neerufunktsiooni häirega patsientidel on eliminatsiooni poolväärtusajad pikenenud. Probenetsiid vähendab ampitsilliini ja sulbaktaami renaalset tubulaarset sekretsiooni. Probenetsiidi samaaegsel kasutamisel koos sultamitsilliiniga suureneb ja pikeneb ampitsilliini ja sulbaktaami efektiivne plasmakontsentratsioon (vt lõik 4.5).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuigi katseloomadel täheldati pöörduvat glükogenoosi, oli see fenomen annusest ja ajast sõltuv ning selle tekkimist ei ole oodata terapeutiliste annuste ja neile vastava plasmasisalduse juures, mis inimesel saavutatakse kombineeritud ravi suhteliselt lühikeste perioodide jooksul ampitsilliini/sulbaktaamiga.

Kartsinogeense või mutageense potentsiaali hindamiseks ei ole pikaajalisi loomkatseid läbi viidud.

Reproduktsiooniuringud hiirte, rottide ja küülikutega on läbi viidud annustes, mis kuni kümme (10) korda ületasid inimesele vajaliku annuse, ning need ei ole näidanud mingeid tõendeid viljakushäirete või lootekahjustuste kohta sultamitsilliini kasutamise tõttu. Siiski puuduvad piisavad ja hästikontrollitud uuringud rasedatel naistel.

Merisigade uuringud on näidanud, et intravenoosne ampitsilliini manustamine langetas emaka toonust, kontraktsioonide sagedust, kontraktsioonide amplituudi ja kontraktsioonide kestust. Siiski ei ole teada, kas sultamitsilliini manustamine inimestele tuhande ja või sünnituse ajal toob kaasa koheseid või edasilükatud kõrvaltoimeid lootele, pikendab tuhande pikkust või suurendab tangisünnituse või muude sünnitusaegsete sekkumiste tõenäosust või vastsündinu elustamise vajalikkust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tabletid:

Maisitärklis

Veevaba laktoos

Naatriumitärklisglükolaat (tüüp A)

Hüdroksüpropüültselluloos

Magneesiumstearaat

Hüpromelloos

Titaandioksiid

Talk

Makrogool 6000

Suukaudse suspensiooni pulber:

Kolloidne ränidioksiid

Veevaba dinaatriumvesinikfosfaat

Veevaba naatriumdiveinikfosfaat

Sahharoos

Kirsiaroom

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

Valmissuspensioon: kuni 14 päeva

6.4 Säilitamise eritingimused

Tabletid: Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Suukaudse suspensiooni pulber: Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Valmissuspensioon: Hoida külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C. Enne iga manustamist loksutada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid: 12 tabletti PVC/PVdC/alumiiniumfoolium blisterpakendis.

Suukaudse suspensiooni pulber: HDPE-plastikpudelis, varustatud kahe otsaga mõõtelusikaga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Unasyn, 375 mg õhukese polümeerikattega tabletid – 223998

Unasyn, suukaudse suspensiooni pulber – 224098

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

30.10.1998/31.03.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Raviametis kinnitatud aprillis 2014.