

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 2 g/1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Jedna lahvička obsahuje ampicillinum 1 g (jako ampicillinum natrium) a sulbactamum 0,5 g (jako sulbactamum natrium)

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 2 g/1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Jedna lahvička obsahuje ampicillinum 2 g (jako ampicillinum natrium) a sulbactamum 1 g (jako sulbactamum natrium)

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna lahvička Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g prášek pro injekční/infuzní roztok obsahuje 115 mg (5 mmol) sodíku.

Jedna lahvička Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 2 g/1 g prášek pro injekční/infuzní roztok obsahuje 230 mg (10 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý krystalický prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Infekce způsobené citlivými mikroorganismy v následujících stavech:

- infekce horních a dolních cest dýchacích (včetně sinusitidy, otitis media, epiglottitidy; bakteriální pneumonie);
- infekce močových cest a pyelonefritida;
- intraabdominální infekce (včetně peritonitidy), gynekologické infekce (cholecystitida, endometritida a flegmona v oblasti pánve);
- infekce kůže a měkkých tkání;
- infekce kostí a kloubů;

- gonokokové infekce;
- před nebo po operaci, ke snížení incidence ranných infekcí ran u pacientů podstupujících operaci břicha nebo pánve;
- léčba pacientů s bakteriemií, která se vyskytuje v souvislosti s některou z výše uvedených infekcí nebo existuje podezření na ni.

Je třeba řídit se oficiálními doporučení ohledně správného používání antibakteriálních přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Obvyklé rozpětí denních dávek přípravku Ampicillin/Sulbactam AptaPharma je 1,5 – 12 g denně v dílčích dávkách s intervaly 6-8 hodin. Maximální denní dávka 4 g sulbaktamu se nedá překročit. U méně závažných infekcí je možné zvolit dvanáctihodinový interval.

Závažnost infekce	Denní dávka přípravku Ampicillin/Sulbactam AptaPharma (sulbaktam+ ampicilin) (g)
Lehká	1,5-3 (0,5+1 až 1+2)
Středně těžká	až 6 (2+4)
Těžká	až 12 (4+8)

Frekvence dávkování má být indikována dle závažnosti onemocnění a renální funkce pacienta.

Léčbu obvykle pokračuje až 48 hodin po odeznění horečky a jiných známek infekce. Obvyklá doba trvání léčby je 5-14 dní, ale přípravek se může podávat i déle, v některých případech u zvlášť závažných infekcí lze celkovou dávku ampicilinu zvýšit přidáním samostatného ampicilinu.

k profylaxi chirurgických infekcí má být při navození anestezie 1,5 - 3 g přípravku Ampicillin/Sulbactam AptaPharma, což poskytuje dostatek času k dosažení účinné koncentrace v séru a tkáni během operačního výkonu.. 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 podat jednorázovou dávku 1,5 g přípravku Ampicillin/Sulbactam AptaPharma. Pokud je současně podán 1,0 g probenecidu perorálně, prodlouží se u pacienta doba plazmatické koncentrace sulbaktamu i ampicilinu.

Pediatrická populace

Dávka Dávkování u většiny infekcí u dětí, kojenců a novorozenců je 150 mg/kg/den (odpovídá dávce sulbaktamu 50 mg/kg/den a ampicilinu 100 mg/kg/den), obvykle každých 6 nebo 8 hodin.

U novorozenců a nedonošených kojenců dětí během prvního týdne života je doporučená dávka 75 mg/kg/den (což odpovídá dávce sulbaktamu 25 mg/kg/den a ampicilinu 50 mg/kg/den) v dílčích >dávkách každých 12 hodin.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml / min) je kinetika eliminace sulbaktamu a ampicilinu ovlivněna podobně, a proto plazmatický poměr jednoho k druhému zůstane konstantní. Dávka přípravku Ampicillin/Sulbactam AptaPharma se podává těmto pacientům v delších intervalech, než je obvyklé při podávání ampicilinu.

Doporučené dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin	
Clearance kreatininu (ml/min)	Doporučený interval mezi dávkami
> 30	6 h – 8 h
15-30	12 h
5-14	24 h
< 5	48 h

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

Způsob podání

Intravenózní nebo intramuskulární podání.

Intravenózní podání

Pro intravenózní podání lze přípravek Ampicillin/Sulbactam AptaPharma rekonstituovat sterilní vodou pro injekci nebo jakýmkoli sterilním kompatibilním roztokem (viz bod 6.3). K zajištění úplného rozpuštění, je třeba nechat pěnu rozptýlit, aby bylo možné roztok vizuálně zkontrolovat. Dávka může být podána bolusovou injekcí po dobu minimálně 3 minut nebo může být použita ve větších ředěních (50 - 100 ml) jako intravenózní infuze po dobu 15-30 minut.

Intramuskulární podání

Přípravek lze aplikovat ve formě hluboké intramuskulární injekce Pro zmírnění bolestivosti injekce lze při ředění použít 0,5% roztok lidokainu (3,2 ml 0,5% sterilního injekčního roztoku lidokainu pro kombinaci ampicilin/sulbaktam o síle 1 g/0,5 g a 6,4 ml pro sílu 2 g/1 g)

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky.

Hypersenzitivita na jiné peniciliny.

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

Anamnéza jaterního poškození po ampicilinu.

Při intramuskulárním podání je třeba dodržovat kontraindikace lidokainu.

Intramuskulární podání přípravku Ampicillin/Sulbactam AptaPharma je u dětí do 2 let kontraindikováno.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů léčených penicilinovými antibiotiky byly zaznamenány závažné a v některých případech fatální anafylaktické reakce. Tyto reakce se vyskytly u osob s hypersenzitivitou na penicilin a/nebo s polyvalentní alergií v anamnéze.

Byly zaznamenány případy osob s pozitivní anamnézou hypersenzitivity na penicilin, u nichž došlo k těžkým reakcím při léčbě cefalosporiny. Před zahájením léčby penicilinem je třeba pečlivě prošetřit předchozí hypersenzitivní reakce na peniciliny, cefalosporiny a jiné alergenů. Dojde-li k alergické reakci, léčba musí být ukončena a musí se zahájit adekvátní léčba.

Závažné anafylaktické reakce vyžadují okamžitou nouzovou léčbu epinefrinem (adrenalinem). V souladu s platnými doporučeními má být podán kyslík, intravenózně aplikovány steroidy a mají být zajištěny volné dýchací cesty, včetně intubace.

U pacientů léčených ampicilinem /sulbaktamem byly hlášeny závažné kožní reakce, jako jsou toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), exfoliativní dermatitida, erythema multiforme a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). Pokud se vyskytnou závažné kožní reakce, je třeba léčbu přípravkem okamžitě přerušit a bezodkladně zahájit odpovídající léčbu (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

Tak jako u všech ostatních antibiotických přípravků je třeba trvale sledovat známky přerůstání rezistentních mikroorganismů včetně plísní. V případě superinfekce je nutné léčbu přípravkem Ampicillin/Sulbactam AptaPharma ihned přerušit.

Téměř u všech antibiotik, včetně kombinace sodná sůl ampicilinu/sodná sůl sulbaktamu, byly hlášeny případy výskytu kolitidy vyvolané bakterií *Clostridium difficile* (CDI - Clostridium 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 bakterie *C. difficile*.

C. difficile produkuje toxiny A a B, které se podílejí na rozvoji CDI. Kmeny *C. difficile* produkující hypertoxiny způsobují zvýšenou morbiditu a mortalitu, protože tyto infekce mohou být rezistentní k antimikrobiální léčbě a mohou vyžadovat kolektomii. CDI se musí vzít v úvahu u všech pacientů s průjmy vzniklými po podávání antibakteriálních přípravků. Vzhledem k tomu, že byly hlášeny případy, kdy se průjem objevil až více než dva měsíce po podání antibiotik, je nutná pečlivá lékařská anamnéza.

Podobně jako u každé prolongované terapie pravidelně kontrolovat možné orgánové poruchy, především renální, jaterní a hematopoetické. Zvláště důležité je to u novorozenců, především nedonošených, a dále u dalších dětí.

Polékové poškození jater zahrnující cholestatickou hepatitidu se žloutenkou může souviset s používáním ampicilinu/sulbaktamu. Pacienty je třeba poučit, aby navštívili svého lékaře, jestliže se objeví příznaky onemocnění jater.

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. Ampicilinová vyrážka se často vyskytuje také u pacientů s lymfatickou leukémií.

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 1 g/ 0,5 g obsahuje sodík:

Tento léčivý přípravek obsahuje 115,1 mg (5 mmol) sodíku v 1 injekční lahvičce přípravku, což odpovídá 5,75 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 2 g/1 g obsahuje sodík:

Tento léčivý přípravek obsahuje 230 mg (10 mmol) sodíku v 1 injekční lahvičce přípravku, což odpovídá 11,5 % 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. Představuje tak vysokou dávku sodíku. Tento léčivý přípravek má vysoký obsah 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 léčených ampicilinem samostatně.

Aminoglykosidy

Mísení ampicilinu s aminoglykosidy *in vitro* vedlo ke vzájemné značné inaktivaci; je-li třeba podat tyto antibakteriální látky současně, mají se podávat do odlišných míst a minimálně s odstupem jedné hodiny (viz bod 6.2 – Inkompatibility).

Antikoagulancia

Peniciliny k parenterálnímu podání mohou způsobit změnu v agregaci trombocytů a v koagulačních testech. Tyto účinky mohou být aditivní s antikoagulancii.

Bakteriostatické léky (chloramfenikol, erythromycin, sulfonamidy a tetracykliny):

Bakteriostatické léky mohou rušit baktericidní účinek penicilinů; lépe je se vyhnout 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 hladinám ampicilinu a sulbaktamu v séru, prodlouženému eliminačnímu poločasu a zvýšenému riziku toxicity.

Vliv na laboratorní testy

Pokud jsou používány neenzymatické metody pro stanovení glukózy 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 konjugovaného estronu a estradiolu. Tento účinek se může projevit při použití přípravku Ampicillin/Sulbactam AptaPharma.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Reprodukční studie na zvířatech neprokázaly fetotoxické účinky ampicilinu nebo sulbaktamu. Sulbaktam a ampicilin prochází placentární bariérou.

Bezpečnost pro použití v těhotenství nebyla stanovena. **Přípravek Ampicillin/Sulbactam AptaPharma se nemá používat během těhotenství, pokud očekávaný přínos nepřeváží potenciální rizika.**

Kojení

Ampicilin a sulbaktam dosahují v mateřském mléce jen nízké koncentrace (ampicilin ~ 0,11- 3 mg/l, sulbaktam ~ 0,13 -2,8 mg/l).

Použití přípravku Ampicillin/Sulbactam AptaPharma u kojící matky může vzácně k průjmu u kojeného dítěte. Přípravek Ampicillin/Sulbactam AptaPharma se může používat během laktace, pokud potenciální přínos převažuje nad možnými riziky.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech neměly ampicilin a sulbaktam žádný vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání přípravku Ampicillin/Sulbactam AptaPharma se však mohou objevit závratě, křeče a somnolence, proto je třeba pacientům doporučit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, pokud se u nich tyto nežádoucí účinky objeví.

4.8 Nežádoucí účinky

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. Frekvence nežádoucích účinků je uváděna následovně: velmi časté (> 1/10) ; časté ($\geq$ 1/100 až <1/10) ; méně časté ($\geq$ 1/1000 až <1/100); vzácné ($\geq$ 1/10000 až <1/1000); velmi vzácné (< 1/10000); není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

Nežádoucí účinky spojené s použitím samotného ampicilinu lze pozorovat u přípravku Ampicillin/Sulbactam AptaPharma.

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie Trombocytopenie Eozinofilie	Leukopenie Neutropenie		Hemolytická anémie Agranulocytóza Trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému				Anafylaktický šok Anafylaktická reakce Anafylaktoidní šok Anafylaktoidní reakce Kounisův syndrom Hypersenzitivita
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy		Křeče Závratě Somnolence
Cévní poruchy	Flebitida			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Dyspnoe

Gastrointestinální poruchy	Průjem	Zvracení	Bolest břicha Nauzea Glositida	Pseudomembranózní kolitida Enterokolitida Meléna Stomatitida Změna zabarvení jazyka
Poruchy jater a žlučových cest	Hyperbilirubinemie			Cholestatická hepatitida Cholestáza Abnormální jaterní funkce (viz bod 4.4) Žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Svědění		Stevensův-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza Erythema multiforme Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza Exfoliativní dermatitida (viz bod 4.4) Angioedém Erytém Kopřivka
Poruchy ledvin a močových cest				Intersticiální nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest v místě vpichu	Únava Malátnost		Reakce v místě vpichu
Vícenásobná vyšetření	Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (viz bod 4.4)			

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

Symptomy

O akutní toxicitě sodné soli ampicilinu a sodné soli 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 účinky, včetně záchvatů křečí.

Terapie

Ampicilin i sulbaktam jsou oba odstraňovány z oběhu hemodialýzou. Eliminace přípravku může být zvýšena, pokud dojde k předávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kombinace penicilinů, včetně inhibitorů beta-laktamáz

ATC kód: J01CR01

Mechanismus účinku

Biochemické studie s nebuněčnými bakteriálními systémy ukázaly, že sulbaktam je ireverzibilní inhibitor nejdůležitějších beta-laktamáz, které se vyskytují v organismech rezistentních na penicilin. Zatímco antibakteriální aktivita sulbaktamu je omezena hlavně na *Neisseriaceae*, potenciál sodné soli sulbaktamu v prevenci destrukce penicilinů a cefalosporinů rezistentními organismy byl potvrzen ve studiích celého organismu s použitím rezistentních kmenů, ve kterých sodná sůl sulbaktamu vykazovala výrazné synergické účinky s peniciliny a cefalosporiny. Vzhledem k tomu, že se sulbaktam váže také na některé proteiny vázající penicilin, jsou některé citlivé kmeny citlivější ke kombinaci než k samotnému beta-laktamovému antibiotiku.

Baktericidní složkou kombinace je ampicilin, který podobně jako benzylpenicilin působí proti citlivým organismům během fáze aktivního množení inhibicí biosyntézy mukopeptidu buněčné stěny.

Antibakteriální spektrum

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma má širokospektrální antibakteriální aktivitu proti níže uvedeným bakteriím:

Grampozitivní

Staphylococcus aureus (citlivý na meticilin), *Staphylococcus epidermidis* (včetně kmenů rezistentních na penicilin a některých kmenů rezistentních na meticilin); *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* a další druhy streptokoků;

Gramnegativní

Haemophilus influenzae a parainfluenzae (beta-laktamáza pozitivní i negativní kmeny);

Moraxella catarrhalis,

Escherichia coli,

Klebsiella spp.,

Proteus spp. (indol-pozitivní i indol-negativní),

Anaerobní

Bacteroides fragilis a příbuzné druhy

Rezistentní kmeny

Prevalence získané rezistence se může u různých druhů, zemí a institucí lišit, a to i mezi různými nemocničními odděleními.

Stejně jako jiná beta-laktamová antibiotika není kombinace ampicilin/sulbaktam účinná na infekce způsobené druhy *chlamydií* a *mykoplasmat*.

Hraniční hodnoty

Níže jsou uvedeny klinické hraniční hodnoty Evropského výboru pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) pro testování MIC.

EUCAST klinické hraniční hodnoty MIC pro ampicilin/sulbaktam (2021-01-01, v11.0)

Organismus	citlivost (S) (mg/l)	rezistence (R) (mg/l)
Enterobacteriaceae ¹	≤ 8	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	pozn. 2,3,4	pozn. 2,3,4
<i>Enterococcus</i> ^{1,5}	≤ 4	> 8
Streptokokyskupiny A, B, C a G	pozn. 6	pozn. 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁷	pozn. 8,9	pozn. 8,9
skupina viridujících streptokoků	pozn. 10,11	pozn. 10,11
<i>Haemophilus influenza</i>	≤ 1 ^{1,12}	> 1 ^{1,12}
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 ^{1,12}	> 1 ^{1,12}
Grampozitivní anaerobní kromě <i>Clostridium difficile</i> ¹	≤ 4	> 8
Gramnegativní anaerobní ¹	≤ 4	> 8
hraniční hodnoty PK-PD (druhově nespecifické) ¹	≤ 2	> 8

1 - Pro účely testování citlivosti je koncentrace sulbaktamu stanovena na 4 mg/l.

2 - Většina *S. aureus* produkuje penicilinázu a některé jsou rezistentní na meticilin. Každý z těchto mechanismů je činí rezistentní k benzylpenicilinu, fenoxymethylpenicilinu, ampicilinu, amoxicilinu, piperacilinu a tikarcilinu. U izolátů, které jsou citlivé na benzylpenicilin a cefoxitin, lze uvést, že jsou citlivé na všechny peniciliny. Izoláty, které testují rezistenci na benzylpenicilin, ale jsou citlivé na cefoxitin, jsou citlivé na kombinace beta-laktamu a inhibitorů beta-laktamázy, na isoxazolylniciliny (oxacilin, kloxacilin, dikloxacilin a flukloxacilin) a nafcilin. U perorálně podávaných látek je třeba věnovat pozornost dosažení dostatečné expozice v místě infekce. Izoláty, které testují rezistenci na cefoxitin, jsou rezistentní na všechny peniciliny.

3 - Většina koaguláza-negativních stafylokoků produkuje penicilinázu a některé jsou rezistentní na meticilin. Každý z těchto mechanismů je činí rezistentními k benzylpenicilinu, fenoxymethylpenicilinu, ampicilinu, amoxicilinu, piperacilinu a tikarcilinu. Žádná v současnosti dostupná metoda nemůže spolehlivě detekovat produkci penicilinázy u koaguláza-negativních stafylokoků, ale rezistenci na meticilin lze detekovat pomocí cefoxitinu, jak je popsáno.

4 - *S. saprophyticus* citlivý na ampicilin jsou *mecA*-negativní a citlivé na ampicilin, amoxicilin a piperacilin (bez nebo s inhibitorem beta-laktamázy).

5 - Citlivost na ampicilin, amoxicilin a piperacilin (s inhibitorem beta-laktamázy nebo bez něj) lze odvodit z ampicilinu. Rezistence na ampicilin je u *E. faecalis* (potvrzeno pomocí MIC) méně častá, u *E. faecium* je však běžná.

6 - Citlivost streptokoků skupin A, B, C a G na peniciliny se odvozuje od citlivosti na benzylpenicilin (jiné indikace než meningitida), s výjimkou fenoxymethylpenicilinu a isoxazolylnicilinů pro streptokoka skupiny B.

7 - Přidání inhibitoru beta-laktamázy nemá klinický význam.

8 - K vyloučení mechanismů rezistence na beta-laktam se použije screeningový test na oxacilin 1 µg na disku nebo MIC test na benzylpenicilin. Pokud je screening negativní (zóna inhibice oxacilinu ≥ 20 mm nebo benzylpenicilin MIC ≤ 0,06 mg/l), lze u všech beta-laktamových látek, pro které jsou k dispozici klinické hraniční hodnoty, včetně těch s poznámkou „pozn.“, považovat za citlivá bez dalšího testování, s výjimkou cefakloru, které, pokud jsou nahlášeny, mají být hlášeny jako „citlivé, zvýšené expozice“ (I). Pokud je obrazovka pozitivní (inhibiční zóna <20 mm nebo benzylpenicilin MIC > 0,06 mg/l), má být citlivost hlášena v případě oxacilinové zóny ≥ 8 mm, v případě, že oxacilinová zóna ≤ 8 mm odvodí citlivost na ampicilin.

9 - Citlivost odvozená od ampicilinu (jiné indikace než meningitida).

10 - K testování rezistence na beta-laktam u viridujících streptokoků lze použít benzylpenicilin (MIC nebo disková difuze). U izolátů zařazených do kategorie screeningových negativů lze uvést, že jsou citlivé k beta-laktamovým látkám, pro které jsou uvedeny klinické hraniční hodnoty (včetně těch s poznámkou). U izolátů kategorizovaných jako screeningově pozitivní má být testována citlivost na jednotlivé látky.

11 - U benzylpenicilinových screeningových negativních izolátů (inhibiční zóna ≥ 18 mm nebo MIC $\leq 0,25$ mg/l) lze citlivost odvodit z benzylpenicilinu nebo ampicilinu. U benzylpenicilinových screeningů pozitivních izolátů (inhibiční zóna < 18 mm nebo MIC $> 0,25$ mg/l) je citlivost odvozena od ampicilinu.

12 - Citlivost lze odvodit z kyseliny amoxicilin-klavulanové i.v.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Ampicilin/sulbaktam snadno difunduje do většiny tělesných tkání a tekutin.

Penetrace do mozku a míchy je nízká, kromě případů, kdy jsou meninge zaníceny. Po intravenózním nebo intramuskulárním podání je v krvi dosaženo vysoká koncentrace sulbaktamu a ampicilinu.

Eliminace

Obě složky mají poločas přibližně 1 hodinu. Většina produktu se vylučuje v nezměněné formě močí. Po i.m. injekci 0,5 mg sulbaktamu a 1 g ampicilinu je dosaženo maximálních koncentrací v séru 13 mg/l u sulbaktamu a 18 mg/l u ampicilinu.

Ampicilin a sulbaktam se rychle šíří do kožní tkáně a peritoneální tekutiny.

Ampicilin a sulbaktam nedosahují účinných hladin v mozkomíšním moku, s výjimkou zánětu mening (20 % sérové koncentrace u sulbaktamu a 25-35 % sérové koncentrace u ampicilinu). Ampicilin a sulbaktam také prostupují placentární bariérou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita sultamicilinu (perorální léčivo, které uvolňuje ampicilin a sulbaktam po hydrolýze *in vivo*) je nízká. Po perorální léčbě byla hodnota LD₅₀ sultamicilin-tosilátu u hlodavců 7 g/kg. Samotný sulbaktam vedl u myši po léčbě *per os* LD₅₀ > 10 g/kg, zatímco tato hodnota byla přibližně 3,6 g/kg po intravenózním podání. Odpovídající hodnoty u potkanů byly > 4 g/kg, resp. 3,4 g/kg.

Toxicita byla stanovena opakovaným dávkováním sultamicilinu, sulbaktamu nebo kombinací sulbaktamu-ampicilinu po dobu až 6 měsíců u potkanů a psů.

Ve výše uvedených studiích toxicity byly po podání sultamicilinu nebo sulbaktamu pozorovány účinky na játra. Kromě zvýšených jaterních enzymů (GOT, GPT, LDH, AP) bylo v játrech také detekováno ukládání glykogenu závislé na dávce a čase, které se ukázalo jako reverzibilní po vysazení léku. Toto ukládání glykogenu nebylo identifikováno u žádného známého onemocnění ukládání glykogenu.

V těchto studiích nezpůsobil sulbaktam významnou změnu v metabolismu glukózy. U pacientů s diabetem mellitem léčených sulbaktamem /ampicilinem po dobu delší než 2 týdny nebyl pozorován žádný klinicky relevantní účinek na dostupnost glukózy.

Uchovávání glykogenu se u lidí po léčbě sultamicilinem v terapeutických dávkách neočekává kvůli dosaženým plazmatickým hladinám.

Kromě očekávaných obvyklých reakcí na antibiotickou léčbu (mírný průjem nebo zvracení) nebyly zjištěny žádné další příznaky toxicity.

Nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie na zvířatech k hodnocení karcinogenity.

V mnoha studiích ani sulbaktam, ani ampicilin nevykazovaly významné mutagenní účinky.

V reprodukčních studiích na myších a potkanech byl sultamicilin použit v dávkách vyšších, než je dávka pro člověka, a nevykazovaly žádné známky snížené fertility nebo poškození plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Přípravek Ampicillin/Sulbactam AptaPharma a aminoglykosidy mají být rekonstituovány a podávány odděleně, kvůli *in vitro* inaktivaci aminoglykosidů kterýmkoliv aminopenicilinem.

Ampicilin sodný je méně stabilní v roztocích obsahujících glukózu a jiné sacharidy a nesmí se mísit s krevními deriváty nebo proteinovými hydrolyzáty.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Rekonstituovaný roztok:

Koncentrovaný roztok pro intramuskulární podání (rekonstituovaný 0,5% lidokainem a uchovávaný při 25 °C) má být použit do 1 hodiny po rekonstituci.

Chemická a fyzikální stabilita před použitím po naředění různými ředidly pro intravenózní infuzi je následující:

Ředidlo	Koncentrace	Doba použití v hodinách	
		25 °C	4 °C
Voda pro injekci	až do 30 mg/ml		72
	až do 45 mg/ml	8	48
0,9% roztok chloridu sodného	až do 30 mg/ml		72
	až do 45 mg/ml	8	48
natrium-laktát	až do 45 mg/ml	8	8
5% roztok glukózy	až do 3 mg/ml	4	
	až do 30 mg/ml	2	4
5% roztok glukózy + 0,45% roztok chloridu sodného	až do 3 mg/ml	4	
	až do 15 mg/ml		4
10% roztok glukózy	až do 3 mg/ml	4	
	až do 30 mg/ml		3
Roztok Ringer-laktát	až do 45 mg/ml	8	24

Z mikrobiologického hlediska, pokud metoda otevření/rekonstituce/ředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Podmínky uchovávání po rekonstituci/naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g: injekční lahvičky z čirého bezbarvého skla třídy I o objemu 20 ml uzavřené zátkami z brombutylové pryže typu I o průměru 20 mm a modrým hliníkovým odtrhovacím víčkem.

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 2 g / 1 g: injekční lahvičky z čirého bezbarvého skla třídy I o objemu 20 ml uzavřené zátkami z brombutylové pryže typu I o průměru 20 mm a oranžovým hliníkovým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení: 10 lahviček

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Používejte pouze čirý nebo opalescentní rekonstituovaný roztok bez částic.
Pouze k jednorázovému použití.

Následující objemy ředidla lze použít pro rekonstituci pro intramuskulární podání nebo pro i.v. bolusové podání nebo intravenózní podání po dalším naředění:

Celková dávka (g)	Ekvivaletní dávka sulbaktamu/ampicilinu (g)	Velikost lahvičky	Objem rozpouštědla (ml)	Využitelný objem* (ml)	Maximální výsledná koncentrace ampicilinu/sulbaktamu (mg/ml)
1,5	0,5/1,0	20 ml	3,2	4,0	125/250
3,0	1,0/2,0	20 ml	6,4	8,0	125/250

* Lahvička po rekonstituci obsahuje dostatečný přebytek umožňující získání a podání uvedených objemů.

Kompatibilní rozpouštědla viz také body 4.2 a 6.3.

Inkompatibility viz bod 6.2.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likožarjeva Ulica 6
Ljubljana
1000, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g prášek pro injekční/infuzní roztok: 15/200/20-C
Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 2 g/1 g prášek pro injekční/infuzní roztok: 15/201/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 10. 2021

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 1. 2023