

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Ampicillin/Sulbactam Bausch Health 2g/1g  
prášok na injekčný/infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 2 g ampicilínu (čo zodpovedá 2,126 g sodnej soli ampicilínu) a 1 g sulbaktámu (čo zodpovedá 1,094 g sodnej soli sulbaktámu).

Pomocné látky so známym účinkom: každá injekčná liekovka obsahuje 230,2 mg (10 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.

Biely alebo takmer biely sterilný prášok bez cudzích častíc.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Infekcie spôsobené citlivými mikroorganizmami pri nasledujúcich stavoch:

- infekcie horných a dolných dýchacích ciest (vrátane sinusitídy, zápalu stredného ucha, epiglottitídy; bakteriálnych pneumónií);
- infekcie močových ciest a pyelonefritída;
- intraabdominálne infekcie (vrátane peritonitídy), cholecystitída, endometritída a panvová celulitída);
- bakteriálna septikémia
- infekcie kože a mäkkých tkanív, kostí a kĺbov
- gonokokové infekcie;
- pre- alebo postoperačne na zníženie výskytu infekcií rany u pacientov podstupujúcich chirurgický výkon v oblasti brucha alebo panvy;
- pri ukončení tehotenstva alebo cisárskom reze pred operáciou na zníženie pooperačnej sepsy.

Do úvahy sa majú vziať oficiálne odporúčania o vhodnom použití antibakteriálnych liečiv.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

## Dávkovanie

### Dospelí

Dávkové rozmedzie lieku Ampicillin/Sulbactam Bausch Health je 1,5 g až 12 g denne v rozdelených dávkach každých 6 alebo 8 hodín. Celková dávka sulbaktámu nesmie presiahnuť 4 g denne. Menej závažné infekcie sa môžu liečiť podľa režimu každých 12 hodín.

<b>Závažnosť infekcie</b>	<b>Denná dávka Ampicillin/Sulbactam Bausch Health (sulbaktám + ampicilín) (g)</b>
Mierna	1,5-3 (0,5 + 1 až 1 + 2)
Stredne závažná	až do 6 (2 + 4)
Závažná	až do 12 (4 + 8)

Frekvencia dávkovania sa môže indikovať v závislosti od závažnosti ochorenia a funkcie obličiek pacienta. Liečba zvyčajne pokračuje ešte 48 hodín po vymiznutí pyrexie a iných príznakov infekcie. Liečba sa zvyčajne podáva 5 až 14 dní, no v závažných prípadoch sa môže liečba predĺžiť alebo sa môže podať ďalšia dávka ampicilínu.

Na profylaxiu infekcií pri chirurgických výkonoch sa má v úvode anestézie podať 1,5-3 g lieku Ampicillin/Sulbactam Bausch Health, čo poskytne dostatočný čas na dosiahnutie účinných sérových a tkanivových koncentrácií počas výkonu. Dávka sa môže opakovane podávať každých 6-8 hodín; po väčšine chirurgických výkonov sa podávanie zvyčajne ukončí po 24 hodinách, ak nie je indikovaná ďalšia liečba liekom Ampicillin/Sulbactam Bausch Health.

Pri liečbe nekomplikovanej kvapavky sa Ampicillin/Sulbactam Bausch Health môže podať ako jednorazová dávka 1,5 g. Na predĺženie plazmatických koncentrácií sulbaktámu a ampicilínu sa má súbežne podať probenecid v dávke 1,0 g perorálne.

### *Pediatrická populácia*

Dávka pre väčšinu infekcií u detí, dojčiat a novorodencov je 150 mg/kg/deň (čo zodpovedá 50 mg/kg/deň sulbaktámu a 100 mg/kg/deň ampicilínu), zvyčajne sa podáva každých 6 alebo 8 hodín.

U novorodencov a predčasne narodených detí počas prvého týždňa života sa odporúča dávka 75 mg/kg/deň (čo zodpovedá 25 mg/kg/deň sulbaktámu a 50 mg/kg/deň ampicilínu) v rozdelených dávkach každých 12 hodín.

### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je kinetika vylučovania sulbaktámu a ampicilínu ovplyvnená rovnakým spôsobom, a preto sa zachová konštantný plazmatický pomer jedného liečiva k druhému. Dávka lieku Ampicillin/Sulbactam Bausch Health sa má u takýchto pacientov podávať v dlhších intervaloch v súlade s bežnou praxou podávania ampicilínu.

### Spôsob podávania

Intravenózne alebo intramuskulárne použitie.

Môžu sa použiť nasledujúce riedenia:

Celková dávka (g)	Ekvivalentná dávka sulbaktámu-ampicilínu (g)	Veľkosť injekčnej liekovky	Objem rozpúšťadla (ml)	Maximálna výsledná koncentrácia (mg/ml)
0,375	0,125 – 0,25	10 ml	0,8	125 – 250
0,75	0,25 – 0,5	10 ml	1,6	125 – 250
1,5	0,5 – 1,0	20 ml	3,2	125 – 250
3,0	1,0 – 2,0	20 ml	6,4	125 – 250

Na intravenózne podanie sa injekčná liekovka má rekonštituovať sterilnou vodou na injekcie alebo iným kompatibilným roztokom (pozri časť 6.2). Na zabezpečenie úplného rozpustenia, nechajte penu vymiznúť, aby ste mohli roztok vizuálne skontrolovať. Dávka sa môže podať vo forme bolusovej injekcie počas minimálne 3 minút alebo sa vo vyššom zriedení môže podať vo forme intravenóznej infúzie počas 15 – 30 minút.

Na intramuskulárne podanie sa odporúča hlboká intramuskulárna injekcia. Na zabránenie bolesti sa na rekonštitúciu prášku môže použiť 0,5 % sterilný injekčný roztok lidokáinium-chloridu.

Pokyny na rekonštitúciu/riedenie lieku pred podaním, pozri časti 6.6 a 6.3.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá tohto lieku.

Precitlivenosť na iné penicilíny.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov liečených penicilínom vrátane sulbaktámu/ampicilínu sa hlásili závažné a v ojedinelých prípadoch fatálne reakcie z precitlivenosti (anafylaxia). Tieto reakcie sú častejšie u osôb s precitlivenosťou na penicilín a/alebo s reakciami z precitlivenosti na viaceré alergény v anamnéze.

Sú k dispozícii hlásenia osôb s precitlivenosťou na penicilín v anamnéze, u ktorých sa vyskytli závažné reakcie pri liečbe cefalosporínmi. Pred začatím liečby penicilínom je potrebné starostlivo zistiť predchádzajúce reakcie z precitlivenosti na penicilíny, cefalosporíny a iné alergény. Ak sa vyskytne alergická reakcia, podávanie lieku sa má ukončiť a má sa začať vhodná liečba.

Závažné anafylaktické reakcie vyžadujú urgentnú liečbu adrenalínom. Kyslík, intravenózne podané steroidy a zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest vrátane intubácie sa majú použiť podľa indikácie.

U pacientov liečených ampicilínom/sulbaktámom sa hlásili závažné kožné reakcie, ako je toxická epidermálna nekrolýza (TEN), Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), exfoliatívna dermatitída, multiformný erytém a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). Ak sa objaví závažná kožná reakcia, podávanie ampicilínu/sulbaktámu sa má ukončiť a má sa začať vhodná liečba (pozri časť 4.8).

Tak ako pri každom antibiotickom lieku je nevyhnutné neustále sledovanie prejavov premnoženia necitlivých mikroorganizmov, vrátane plesní. Ak sa vyskytne superinfekcia, podávanie lieku sa má ukončiť a/alebo sa má začať vhodná liečba.

Hnačka spojená s *Clostridium difficile* (CDAD) sa hlásila pri použití takmer všetkých antibakteriálnych látok vrátane sodnej soli sulbaktámu/sodnej soli ampicilínu a jej závažnosť sa môže pohybovať od miernej hnačky až po smrteľnú kolitídu. Liečba antibakteriálnymi liečivami mení normálnu mikrobiotu hrubého čreva, čo má za následok premnoženie *C. difficile*.

*Clostridium difficile* produkuje toxíny A a B, ktoré prispievajú k vzniku CDAD. Kmene *Clostridium difficile* produkujúce hypertoxín, ktorý vedie k zvýšenej morbidite a mortalite, pretože tieto infekcie môžu byť

rezistentné na antimikrobiálnu liečbu a môžu vyžadovať kolektómiu. CDAD sa musí zvažiť u všetkých pacientov, ktorí majú po použití antibiotík hnačku. Je potrebná starostlivá lekárska anamnéza, pretože výskyt CDAD sa hlásil aj 2 mesiace po podaní antibakteriálnych látok.

Tak ako pri každej dlhodobej liečbe, aj počas liečby liekom Ampicillin/Sulbactam Bausch Health sa odporúča pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, pečene a hematopoézu, predovšetkým u novorodencov, predčasne narodených detí a detí.

Poškodenie pečene vyvolané liekmi, ako je cholestatická hepatitída a žltacka, sa spájalo s použitím ampicilínu/sulbaktámu. Pacientov je potrebné upozorniť, aby kontaktovali svojho lekára, ak sa vyvinú prejavy a príznaky ochorenia pečene.

Keďže infekčná mononukleóza je vírusového pôvodu, ampicilín/sulbaktám sa nesmú používať na jej liečbu. U vysokého percenta pacientov s mononukleózou, ktorí dostávali ampicilín, sa vyvinula kožná vyrážka.

Ampicillin/Sulbactam Bausch Health 2g/1g obsahuje 230,2 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To zodpovedá 11,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu potravy 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Maximálna denná dávka 12 g (8 g ampicilínu a 4 g sulbaktámu) (pozri časť 4.2) môže viesť k príjmu sodíka v dávke 920,8 mg, čo zodpovedá 46 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka. Tento liek sa považuje za liek s vysokým obsahom sodíka. Obsah sodíka v tomto lieku je potrebné vziať do úvahy najmä u pacientov na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

##### *Alopurinol*

Súbežné podávanie alopurinolu a ampicilínu výrazne zvyšuje výskyt vyrážok u pacientov užívajúcich obidve liečivá v porovnaní s pacientmi užívajúcimi iba ampicilín.

##### *Aminoglykozidy*

Miešanie ampicilínu s aminoglykozidmi *in vitro* viedlo k významnej vzájomnej inaktivácii; ak sa tieto skupiny antibakteriálnych liečiv musia podávať súbežne, majú sa podávať do rôznych miest s odstupom minimálne 1 hodiny (pozri časť 6.2).

##### *Antikoagulanciá*

Parenterálne podávané penicilíny môžu spôsobiť zmenu agregácie krvných doštičiek a v koagulačných testoch. Tieto účinky môžu byť aditívne s antikoagulanciami.

##### *Bakteriostatické liečivá (chloramfenikol, erytromycín, sulfónamidy a tetracyklíny)*

Bakteriostatické liečivá môžu rušiť baktericídny účinok penicilínov; je vhodné vyhnúť sa súbežnej liečbe.

##### *Metotrexát*

Súbežné použitie s penicilínmi má za následok znížený klírens metotrexátu a tento účinok vedie k zvýšenej toxicite metotrexátu. Pacienti majú byť starostlivo sledovaní. Môže byť potrebné zvýšiť dávky leukovorínu a podávať ho dlhšie obdobie.

##### *Probenecid*

Ak sa probenecid súbežne používa s ampicilínom a sulbaktámom znižuje ich renálnu tubulárnu sekréciu; tento účinok má za následok zvýšené a predĺžené sérové koncentrácie, predĺžený eliminačný polčas a zvýšené riziko toxicity.

#### *Interakcie s laboratórnymi testami*

Pri použití Benediktovho činidla, Fehlingovho činidla a Clinitestu sa pri analýze moču môže pozorovať falošne pozitívna glykozúria. Po podaní ampicilínu tehotným ženám sa zaznamenal prechodný pokles plazmatickej koncentrácie celkového konjugovaného estriolu, estriol-glukuronidu, konjugovaného estrónu a estradiolu. Tento účinok sa môže prejaviť aj pri podávaní lieku Ampicillin/Sulbactam Bausch Health.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Reprodukčné štúdie na zvieratách nepreukázali fetotoxické účinky ampicilínu ani sulbaktámu. Sulbaktám a ampicilín prechádzajú cez placentárnu bariéru.

Bezpečnosť použitia počas gravidity nebola stanovená. Preto sa Ampicillin/Sulbactam Bausch Health nemá používať počas gravidity, pokiaľ predpokladaný prínos nepreváži akékoľvek potenciálne riziká.

### Dojčenie

Ampicilín a sulbaktám sa vylučujú do materského mlieka v nízkych koncentráciách (0,11-3 mg/l a 0,13-2,8 mg/l, v uvedenom poradí).

U dojčiacich matiek môže použitie ampicilínu a sulbaktámu spôsobiť u dieťaťa hnačku.

Ampicilín a sulbaktám sa majú používať počas dojčenia len vtedy, ak potenciálny prínos prevyšuje možné riziko.

### Fertilita

Reprodukčné štúdie na zvieratách neodhalili žiadny dôkaz škodlivého účinku sulbaktámu a ampicilínu na fertilitu.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinkoch lieku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Liek však môže u niektorých pacientov spôsobiť nežiadúce reakcie na centrálny nervový systém, ako sú závrat, kŕče alebo somnolencia ( pozri časť 4.8). Preto je potrebné pacientov upozorniť, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, a k sa u nich vyskytnú tieto nežiadúce reakcie, kým úplne nevymiznú.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa orgánových systémov a podľa kategórií frekvencie uvedených nižšie.

*veľmi časté ( $\geq 1/10$ )*

*časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )*

*menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )*

*zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )*

*veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )*

*neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov)*

V rámci každej kategórie frekvencie sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí závažnosti. Závažnosť nežiadúcich reakcií bola určená klinickým významom.

Po podaní lieku Ampicillin/Sulbactam Bausch Health možno pozorovať nežiaduce reakcie súvisiace s použitím samotného ampicilínu.

<b>Trieda orgánového systému</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Frekvencia neznáma</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia Trombocytopenia Eozinofília	Leukopénia Neutropénia		Hemolytická anémia Agranulocytóza Trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému				Anafylaktický šok Anafylaktická reakcia Kounisov syndróm Precitlivosť
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy		Záchvaty Závrat Ospalosť
Poruchy ciev	Flebitída			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Vracanie	Bolesť brucha Nevolnosť Glositída	Pseudomembranózna kolitída Enterokolitída Meléna Stomatitída Zmena zafarbenia jazyka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Hyperbilirubinémia			Cholestatická hepatitída Cholestáza Porucha funkcie pečene Žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka Svrbenie		Stevensov-Johnsonov syndróm Toxická epidermálna nekrolýza Multiformný erytém Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza Exfoliatívna dermatitída (pozri časť 4.4) Angioedém Erytém Urtikária
Poruchy obličiek a močových ciest				Intersticiálna nefritída

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť v mieste podania injekcie	Únava, malátnosť		Reakcia v mieste podania injekcie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená alanínaminotransferáza Zvýšená aspartátaminotransferáza			

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

### Symptómy

U ľudí sú k dispozícii obmedzené informácie o akútnej toxicite sodnej soli ampicilínu a sodnej soli sulbaktámu. Pri predávkovaní liekom sa očakávajú také prejavy, ktoré sú v podstate vystupňovanou formou nežiaducich reakcií hlásených po podaní lieku. Je potrebné vziať do úvahy skutočnosť, že vysoké CSF koncentrácie betalaktamových antibiotík môžu spôsobiť neurologické následky vrátane záchvatov.

### Terapia

Keďže sa ampicilín aj sulbaktám z krvného obehu odstraňujú hemodialýzou, tieto postupy môžu zvýšiť elimináciu liečiv z tela, ak dôjde k predávkovaniu u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, kombinácie penicilínov vrátane inhibítorov betalaktamáz  
ATC kód: J01CR01

### Mechanizmus účinku

Biochemické štúdie na nebunkových bakteriálnych systémoch preukázali, že sulbaktám je ireverzibilný inhibítor najdôležitejších betalaktamáz, ktoré sa vyskytujú v organizmoch rezistentných na penicilíny. Antibakteriálna aktivita sulbaktámu je obmedzená predovšetkým na *Neisseriaceae*, no potenciál sodnej soli sulbaktámu v prevencii deštrukcie penicilínov a cefalosporínov rezistentnými organizmami bol potvrdený v štúdiách celého organizmu s použitím rezistentných kmeňov, v ktorých sodná soľ sulbaktámu vykazovala výrazné synergické účinky s penicilínmi a cefalosporínmi. Vzhľadom na to, že sa sulbaktám viaže aj na niektoré proteíny viažuce penicilín, sú niektoré citlivé kmene citlivejšie na kombináciu než na samotné betalaktamové antibiotiká.

Baktericídnu zložkou kombinácie je ampicilín, ktorý podobne ako benzylpenicilín pôsobí proti citlivým organizmom počas fázy aktívneho množenia inhibíciou biosyntézy mukopeptidu bunkovej steny.

### Antibakteriálne spektrum

Ampicillin/Sulbactam Bausch Health má širokospektrálnu antibakteriálnu aktivitu proti nižšie uvedeným baktériám:

### Grampozitívne

*Staphylococcus aureus a epidermidis* (vrátane kmeňov rezistentných na penicilíny a niektorých kmeňov rezistentných na meticilín),

*Streptococcus pneumoniae, Streptococcus faecalis* a ďalšie druhy streptokokov;

### Gramnegatívne

*Haemophilus influenzae a parainfluenzae* (betalaktamáza pozitívne aj negatívne kmene);

*Moraxella catarrhalis,*

*Escherichia coli,*

*Klebsiella species,*

*Proteus spp.* (indol-pozitívne aj indol-negatívne),

*Morganella morganii*

*Citrobacter species,*

*Enterobacter species,*

### Anaeróbne

*Bacteroides fragilis* a príbuzné druhy

### Hraničné hodnoty

Nižšie sú uvedené klinické hraničné hodnoty Európskeho výboru pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) pri testovaní MIC.

#### **EUCAST klinické hraničné hodnoty MIC pre ampicilín/sulbaktám (2022-01-01, v12.0)**

<b>Organizmus</b>	<b>Senzitívny (S) (mg/l)</b>	<b>Rezistentný (R) (mg/l)</b>
<i>Enterobacterales</i> <sup>1</sup>	$\leq 8^2$	$> 8^2$
<i>Pseudomonas spp.</i>	-	-
<i>Acinetobacter spp.</i>	IE	IE
<i>Staphylococcus spp.</i>	poznámka <sup>3,4,5</sup>	<sup>3,4,5</sup>
<i>Enterococcus spp.</i> <sup>6</sup>	$\leq 4^{2,7}$	$> 8^{2,7}$
<i>Streptococcus groups A, B, C and G</i> <sup>8</sup>	poznámka <sup>9</sup>	poznámka <sup>9</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>8</sup>	poznámka <sup>10,11</sup>	poznámka <sup>10,11</sup>
<i>Viridans group streptococci</i> <sup>8</sup>	poznámka <sup>12,13</sup>	poznámka <sup>12,13</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 1^{2,14}$	$> 1^{2,14}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1^{2,14}$	$> 1^{2,14}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	IE	IE
<i>Neisseria meningitidis</i>	IE	IE
<i>Non-species related breakpoints</i>	$\leq 2^2$	$> 8^2$

IE- nedostatočné dôkazy, - - testovanie citlivosti sa neodporúča

<sup>1</sup>Hraničné hodnoty aminopenicilínu u Enterobacterales sú založené na intravenóznom podaní. Pre perorálne podávanie sú hraničné hodnoty relevantné len pre infekcie močových ciest. Hraničné hodnoty pre iné infekcie sa skúmajú.

<sup>2</sup>Na účely testovania citlivosti je koncentrácia sulbaktámu pevne stanovená na 4 mg/l.

<sup>3</sup>Väčšina kmeňov *S. aureus* sú producenti penicilinázy a niektoré kmene sú rezistentné na meticilín. Každý z týchto mechanizmov ich robí odolnými voči benzylpenicilínu, fenoxymetylpenicilínu, ampicilínu, amoxicilínu, piperacilínu a tikarcilínu. Izoláty, ktoré sú testované ako citlivé na benzylpenicilín, a cefoxitín



môžu byť hlásené ako citlivé na všetky penicilíny. Izoláty, ktoré sú rezistentné na benzylpenicilín ale citlivé na cefoxitín sú citlivé na  $\beta$ -laktámy, kombinácie inhibítorov  $\beta$ -laktamáz, izoxazolylnicilíny (oxacilín, kloxacilín, dikloxacilín a flukloxacilín) a nafcilín. V prípade látok podávaných perorálne je potrebné dbať na dosiahnutie dostatočnej expozície v mieste infekcie. Izoláty testované na odolnosť voči cefoxitínu sú odolné voči všetkým penicilínom.

<sup>4</sup>Väčšina stafylokokov sú producenti penicilinázy a niektoré kmene sú rezistentné na meticilín. Každý z týchto mechanizmov ich robí odolnými voči benzylpenicilínu, fenoxymetylpenicilínu, ampícilínu, amoxicilínu, piperacilínu a tikarcilínu. Žiadna v súčasnosti dostupná metóda nedokáže spoľahlivo zistiť produkciu penicilinázy u všetkých druhov stafylokokov ale rezistenciu na meticilín možno zistiť pomocou cefoxitínu.

<sup>5</sup>*S. saprophyticus* citlivé na ampícilín sú *mecA*- negatívne a citlivé na ampícilín, amoxicilín a piperacilín (bez alebo s inhibítorom betalaktamázy).

<sup>6</sup>Hraničné hodnoty aminopenicilínu pre enterokoky sú založené na intravenóznom podaní. Pre perorálne podávanie sú hraničné hodnoty relevantné len pre infekcie močových ciest.

<sup>7</sup>Citlivosť na ampícilín, amoxicilín a piperacilín (s inhibítorom betalaktamázy alebo bez neho) možno odvodiť z ampícilínu. Rezistencia na ampícilín je menej častá u *E. faecalis* (potvrdené pomocou MIC), ale častá u *E. faecium*.

<sup>8</sup>Pridanie inhibítora betalaktamázy neprináša klinický prínos.

<sup>9</sup>Citlivosť streptokokov skupiny A, B, C a G na penicilíny sa odvodzuje od citlivosti na benzylpenicilín (indikácie iné ako meningitída), s výnimkou fenoxymetylpenicilínu a izoxazolylnicilínov pre streptokoky skupiny B.

<sup>10</sup>Na vylúčenie mechanizmov rezistencie betalaktámu sa použije difúzny skriningový test na oxacilín 1  $\mu$ g alebo test na MIC na benzylpenicilín. Keď je skrining negatívny (zóna inhibície oxacilínu  $\geq 20$  mm alebo MIC benzylpenicilínu  $\leq 0.06$  mg/L), všetky betalaktámové látky, pre ktoré sú k dispozícii hraničné hodnoty, vrátane tých s „poznámkou“ môžu byť hlásené ako senzitivne bez ďalšieho testovania, s výnimkou cefakloru, ktoré, ak sú hlásené, majú byť hlásené ako „citlivé, zvýšená expozícia“ (I). Ak je skrining pozitívny (inhibičná zóna 0,06 mg/l), pozrite si vývojový diagram dostupný na webovej stránke EUCAST.

<sup>11</sup>Citlivosť odvodená z ampícilínu (iné indikácie ako meningitída).

<sup>12</sup>Na testovanie rezistencie na betalaktám u viridujúcich streptokokov možno použiť benzylpenicilín (MIC alebo disková difúzia). U izolátov zaradených do kategórie skriningových negatívov je možné uviesť, že sú citlivé na betalaktámové liečivá, pre ktoré sú uvedené klinické hraničné hodnoty (vrátane tých s poznámkou). U izolátov kategorizovaných ako skriningovo pozitívny sa má testovať citlivosť na jednotlivé liečivá.

<sup>13</sup>Pri benzylpenicilínových skriningových negatívnych izolátoch (inhibičná zóna  $\geq 18$  mm alebo MIC  $\leq 0,25$  mg/l) možno citlivosť odvodiť od benzylpenicilínu alebo ampícilínu. U benzylpenicilínových skriningov pozitívnych izolátov (inhibičná zóna 0,25 mg/l) je citlivosť odvodená od ampícilínu.

<sup>14</sup> Citlivosť možno odvodiť od kyseliny amoxicilín-klavulanovej i.v.

## Rezistentné kmene

Prevalencia získanej rezistencie sa môže líšiť medzi rôznymi druhmi, krajinami a inštitúciami, dokonca aj medzi rôznymi oddeleniami nemocnice. Ako väčšina betalaktámových antibiotík, ampicilín/sulbaktám nie je účinný na infekcie spôsobené druhmi Chlamydia a Mycoplasma.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Distribúcia

Ampicilín a sulbaktám dobre prenikajú do väčšiny telesných tkanív a tekutín.

Penetrácia do mozgu a miechy je nízka, okrem prípadov, keď sú zapálené mozgové blany. Po intravenóznom alebo intramuskulárnom podaní sa v krvi dosiahnu vysoké koncentrácie sulbaktámu a ampicilínu.

### Eliminácia

Obe zložky majú eliminačný polčas približne 1 hodinu. Väčšina liečiv sa vylučuje v nezmenenej forme močom.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita sultamicilínu je nízka. Po perorálnej liečbe bola hodnota LD<sub>50</sub> sultamicilín-tozylátu u hlodavcov 7 g/kg. Podanie samostatného sulbaktámu viedlo u myši po liečbe *per os* k LD<sub>50</sub> > 10 g/kg, zatiaľ čo po intravenóznom podaní bola táto hodnota približne 3,6 g/kg. Zodpovedajúce hodnoty u potkanov boli > 4 g/kg a 3,4 g/kg, v uvedenom poradí.

U potkanov a psov bola toxicita stanovená opakovaným podávaním sultamicilínu, sulbaktámu alebo kombináciou sulbaktámu-ampicilínu počas 6 mesiacov.

Vo vyššie uvedených štúdiách toxicity sa po podaní sultamicilínu alebo sulbaktámu pozorovali účinky na pečeň. Okrem zvýšených pečeňových enzýmov (GOT, GPT, LDH, AP) bolo v pečeni tiež zistené ukladanie glykogénu závislé od dávky a času, ktoré sa ukázalo ako reverzibilné po ukončení podávania liečiv. Toto ukladanie glykogénu nebolo zistené pri žiadnej známej poruche ukladania glykogénu.

V týchto štúdiách nespôsobil sulbaktám významnú zmenu metabolizmu glukózy. U pacientov s *diabetom mellitus* liečených sulbaktámom/ampicilínom dlhšie ako 2 týždne sa nepozoroval žiadny klinicky významný účinok na dostupnosť glukózy.

Ukladanie glykogénu sa u ľudí po liečbe sultamicilínom v terapeutických dávkach neočakáva z dôvodu dosiahnutých plazmatických koncentrácií.

Okrem očakávaných zvyčajných reakcií na antibiotickú liečbu (mierna hnačka alebo vracanie) sa nezistili žiadne ďalšie príznaky toxicity.

Na hodnotenie karcinogenity sa nevykonali žiadne dlhodobé štúdie na zvieratách.

V mnohých štúdiách sulbaktám ani ampicilín nevykazovali významné mutagénne účinky.

V reprodukčných štúdiách na myšiach a potkanoch sa sultamicilín použil v dávkach vyšších, ako je dávka u človeka a nevykazoval žiadne náznaky zníženej fertility alebo poškodenia plodu.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

## 6.2 Inkompatibility

Ampicillin/Sulbactam Bausch Health a aminoglykozidy sa majú rekonštituovať a podávať oddelene pre *in vitro* inaktiváciu aminoglykozidov aminopenicilínami.

## 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Rekonštituovaný roztok:

Koncentrovaný roztok na intramuskulárne podanie sa má použiť do 1 hodiny po rekonštitúcii.

Po zriedení v sterilnej vode na injekcie alebo v 0,9% roztoku chloridu sodného na injekciu bola chemická a fyzikálna stabilita pri používaní preukázaná pri koncentrácii 45 mg/ml počas 8 hodín pri teplote  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  počas 48 hodín pri teplote  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ; pri koncentrácii 30 mg/ml počas 72 hodín pri  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ .

Po zriedení v 5% roztoku glukózy bola chemická a fyzikálna stabilita pri používaní preukázaná pri koncentrácii 30 mg/ml počas 2 hodín pri teplote  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  počas 4 hodín pri teplote  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ; pri koncentrácii 3 mg/ml počas 4 hodín pri  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .

Po zriedení v Ringerovom roztoku s mliečnanom bola fyzikálna a chemická stabilita pri používaní preukázaná pri koncentrácii 45 mg/ml počas 8 hodín pri teplote  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  počas 24 hodín pri teplote  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ .

Po zriedení v injekčnom roztoku M/6 mliečnanu sodného bola chemická a fyzikálna stabilita pri používaní preukázaná pri koncentrácii 45 mg/ml počas 8 hodín pri teplote  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  počas 8 hodín pri teplote  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ .

Po zriedení v 5% roztoku glukózy v 0,45% fyziologickom roztoku bola chemická a fyzikálna stabilita pri používaní preukázaná pri koncentrácii 3 mg/ml počas 4 hodín pri  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ; pri koncentrácii 15 mg/ml počas 4 hodín pri  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ .

Po zriedení v 10% roztoku invertného cukru bola chemická a fyzikálna stabilita pri používaní preukázaná pri koncentrácii 3 mg/ml počas 4 hodín pri teplote  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ; pri koncentrácii 30mg/ml počas 3 hodín pri  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ .

Po zriedení v 0,5% roztoku lidokaínu \* sa chemická a fyzikálna stabilita pri používaní preukázala pri koncentrácii 1,5 g/3,2 ml počas 1 hodiny pri teplote  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .

*\*Rekonštitúcia 0,5% roztokom lidokaínu sa vzťahuje len na silu 1,5 g, pretože sa používa len na intramuskulárne podanie.*

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností by nemal byť skladovaný dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až  $8^{\circ}\text{C}$  pokiaľ rekonštitúcia/ riedenie neprebehli za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

#### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Druh obalu: injekčné liekovky z číreho bezfarebného skla triedy I, uzatvorené zátkami z brómbutylovej gumy typu I a oranžovým hliníkovým odklápacím (PP) viečkom.

Dodáva sa v baleniach s 10 injekčnými liekovkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne špeciálne pokyny na likvidáciu.

Časové obdobia na použitie s rôznymi rozpúšťadlami na intravenóznú infúziu sú nasledovné:

Rozpúšťadlo	Koncentrácia sulbaktám +ampicilín	Stabilita
sterilná voda na injekcie	45 mg/ml	8 h pri 25 °C± 2°C
	45 mg/ml	48 pri 5 °C± 3°C
	30 mg/ml	72 pri 5 °C± 3°C
0,9 % injekčný roztok chloridu sodného	45 mg/ml	8 h pri 25 °C± 2°C
	45 mg/ml	48 pri 5 °C± 3°C
	30 mg/ml	72 pri 5 °C± 3°C
5% roztok glukózy	30 mg/ml	2h pri 25 °C± 2°C
	3 mg/ml	4h pri 25 °C± 2°C
	30 mg/ml	4h pri 5 °C± 3°C
Ringerov roztok s mliečnanom	45 mg/ml	8 h pri 25 °C± 2°C
	45 mg/ml	24 h pri 5 °C± 3°C
injekčný roztok M/6 mliečnanu sodného	45 mg/ml	8 h pri 25 °C± 2°C
	45 mg/ml	8 h pri 5 °C± 3°C
5% roztok glukózy v 0,45% roztoku chloridu sodného	3 mg/ml	4 h pri 25 °C± 2°C
	15 mg/ml	4 h pri 5 °C± 3°C
10% roztok invertného cukru	3 mg/ml	4 h pri 25 °C± 2°C
	30 mg/ml	3 h pri 5 °C± 3°C
0,5% roztok lidokaínu*	1,5 g/3,2 ml	1h pri 25 °C± 2°C

\*Rekonštitúcia 0,5% roztokom lidokaínu sa vzťahuje len na silu 1,5 g, pretože sa používa len na intramuskulárne podanie.

### 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, Co. Dublin  
D24 PPT3

Írsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

15/0195/23-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2023