

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ampicillin/Sulbactam Olikla 1 g/0,5 g
Ampicillin/Sulbactam Olikla 2 g/1 g
prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ampicillin/Sulbactam Olikla 1 g/0,5 g: Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 g ampicilínu (vo forme sodnej soli ampicilínu) a 0,5 g sulbaktámu (vo forme sodnej soli sulbaktámu).
Celkový obsah sodíka v injekčnej liekovke je približne 107 mg (4,65 mmol).

Ampicillin/Sulbactam Olikla 2 g/1 g: Jedna injekčná liekovka obsahuje 2 g ampicilínu (vo forme sodnej soli ampicilínu) a 1 g sulbaktámu (vo forme sodnej soli sulbaktámu).
Celkový obsah sodíka v injekčnej liekovke je približne 210 mg (9,13 mmol).

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok
Biely až takmer biely prášok. pH roztoku je 8,0 – 10,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba infekcií spôsobených ampicilín/sulbaktám-citlivými baktériami u dospelých, dospievajúcich a detí (pozri časť 5.1), ako sú napr.:

- infekcie horných a dolných dýchacích ciest, vrátane sinusitídy (po adekvátnej diagnóze), zápalu stredného ucha, epiglotitídy a bakteriálnej pneumónie
- infekcie močových ciest (pyelonefritída)
- intraabdominálne infekcie, vrátane peritonitídy, cholecystitídy, endometritídy a bakteriálneho zápalu malej panvy
- infekcie kože a mäkkých tkanív
- liečba pacientov s bakteriémiou, ktorá sa vyskytuje v súvislosti s niektorou z vyššie uvedených infekcií alebo u ktorej existuje podozrenie, že súvisí s niektorou z vyššie uvedených infekcií

Profylaxia pooperačných infekcií rán po chirurgických zákrokoch v brušnej a panvovej dutine u dospelých, napr. po cisárskom reze.

Upozornenie: Ampicilín/sulbaktám nie je účinný proti *Pseudomonas aeruginosa*.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenia týkajúce sa správneho používania antibiotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ampicillin/Sulbactam Olikla sa môže podávať buď intravenózne alebo intramuskulárne.

Dávkovanie

Pri dávke lieku Ampicillin/Sulbactam Olikla určenej na liečbu konkrétnej infekcie je potrebné zohľadniť nasledujúce:

- predpokladané patogény a ich predpokladaná citlivosť na antibakteriálne látky

- závažnosť a lokalizácia infekcie
- vek, telesná hmotnosť a funkcia obličiek pacienta, ako je uvedené nižšie.

Liečba infekcií spôsobených ampicilín/sulbaktám-citlivými baktériami:

Dospelí a dospievajúci s telesnou hmotnosťou 40 kg a viac:

Denná dávka lieku Ampicillin/Sulbactam Olikla je 1,5 g (1 g ampicilínu/0,5 g sulbaktámu) až 12 g (8 g ampicilínu/4 g sulbaktámu) podľa závažnosti infekcie, rozdelená do príslušných jednotlivých dávok podávaných každých 6 – 8 hodín, pri menej závažných infekciách každých 12 hodín; denná dávka 12 g (8 g ampicilínu/4 g sulbaktámu) sa nesmie prekročiť.

Pre vyššie uvedené vyššie dávkovanie je k dispozícii lieková forma so silou 3 g (2 g ampicilínu/1 g sulbaktámu).

Dospievajúci s telesnou hmotnosťou do 40 kg, deti, dojčatá a novorodenci:

Dospievajúci s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg, deti, dojčatá a novorodenci od 2 týždňov veku zvyčajne dostávajú celkovú dennú dávku 150 mg/kg (čo zodpovedá 100 mg/kg/deň ampicilínu a 50 mg/kg/deň sulbaktámu) rozdelenú do jednotlivých dávok podávaných každých 6 alebo 8 hodín. Odporúčaná dávka pre novorodencov v prvom týždni života (najmä predčasne narodených) je 75 mg/kg (čo zodpovedá 50 mg/kg/deň ampicilínu a 25 mg/kg/deň sulbaktámu) v 2 samostatných dávkach podávaných každých 12 hodín.

Maximálna dávka pre deti je 300 mg/kg/deň (200 mg ampicilínu/100 mg sulbaktámu) pri závažných infekciách.

Profylaxia infekcií pri chirurgických výkonoch

Na profylaxiu infekcií pri chirurgických výkonoch sa má v úvode do anestézie podať 1,5 – 3 g (1 g ampicilínu/0,5 g sulbaktámu až 2 g ampicilínu/1 g sulbaktámu) lieku Ampicillin/Sulbactam Olikla. Tieto dávky sa môžu opakovať každých 6 až 8 hodín; podávanie sa zvyčajne ukončí 24 hodín po výkone, pokiaľ nie je terapeutická indikácia lieku Ampicillin/Sulbactam Olikla.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek:

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu je nižší alebo rovný ako 30 ml/min) je vylučovanie sulbaktámu a ampicilínu podobné. U týchto pacientov sa majú predĺžiť intervaly medzi dávkami lieku Ampicillin/Sulbactam Olikla v súlade s bežnou praxou pri liečbe ampicilínom.

Pacienti s poruchou funkcie pečene:

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pacienti na dialýze:

Ampicilín aj sulbaktám sa z krvi eliminujú rovnakým spôsobom prostredníctvom hemodialýzy. Preto sa má Ampicillin/Sulbactam Olikla podávať bezprostredne po dialýze a potom v 48-hodinových intervaloch do ďalšej dialýzy.

Starší pacienti:

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku Ampicillin/Sulbactam Olikla, ak nie je prítomná renálna insuficiencia.

Dĺžka liečby:

Dĺžka liečby závisí od priebehu infekcie; liečba zvyčajne trvá 5 až 14 dní, ale môže aj dlhšie. Po ústupe horúčky a odznení ostatných klinických prejavov bakteriálneho zápalu sa má liek Ampicillin/Sulbactam Olikla podávať ešte ďalšie 2 dni.

Liečba infekcie spôsobenej hemolytickými streptokokmi má trvať najmenej 10 dní, aby sa zabránilo akútnej reumatickej horúčke a glomerulonefritíde.

Spôsob podávania

Roztok lieku Ampicillin/Sulbactam Olikla sa môže podávať intramuskulárne alebo intravenózne injekciou alebo infúziou.

Intramuskulárna injekcia sa má podávať hlboko do veľkého svalu. Na zabránenie bolesti pri injekcii sa na rekonštitúciu roztoku môže použiť 0,5 % sterilný roztok bezvodého lidokaínu-chloridu. Bezpečnosť a účinnosť ampicilínu/sulbaktámu podávaného intramuskulárnou injekciou u pediatrických pacientov neboli stanovené. Použitie intramuskulárnych injekcií u detí je možné, ale má sa mu vyhnúť.

Intravenózna injekcia sa má podávať pomaly, počas najmenej 3 minút.

Intravenózna infúzia sa má podávať počas 15 – 30 minút.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo penicilíny. Je potrebné vziať do úvahy, že môže existovať aj skrížená alergia na cefalosporíny.

Ampicillin/Sulbactam Olikla je tiež kontraindikovaný pri infekčnej mononukleóze a lymfatickej leukémii, pretože títo pacienti sú náchylnejší na kožné reakcie podobné osýpkam.

Pri intramuskulárnom podaní sa majú v príslušných prípadoch zohľadniť kontraindikácie týkajúce sa lidokaínu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov so známymi alergickými ochoreniami, ako je senná nádcha, urtikária alebo bronchiálna astma je zvýšené riziko hypersenzitívnych reakcií.

Tak ako pri iných penicilínoch, liečba liekom Ampicillin/Sulbactam Olikla môže ojedinele viesť k anafylaktickému šoku. Riziko takejto reakcie je prítomné najmä u pacientov so známou hypersenzitivitou na penicilín alebo s inými alergickými ochoreniami. Preto sa pred začatím liečby liekom Ampicillin/Sulbactam Olikla musí zistiť, či pacient nie je hypersenzitívny na penicilíny, cefalosporíny alebo iné látky.

Ak sa vyskytne alergická reakcia, podávanie lieku Ampicillin/Sulbactam Olikla sa má ukončiť. Závažné anafylaktické reakcie vyžadujú urgentnú liečbu adrenalinom. Ak to je potrebné, má sa použiť kyslík, prípadne po intubácii a intravenózne glukokortikoidy.

U pacientov liečených ampicilínom/sulbaktámom boli hlásené závažné kožné reakcie, ako je toxická epidermálna nekrolýza (*toxic epidermal necrolysis*, 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).

Nevyhnutné je dôkladné monitorovanie infekcie rezistentnými mikróbmami vrátane húb. Ak sa vyskytne superinfekcia, podávanie lieku sa má ukončiť a/alebo sa má začať vhodná liečba.

Pri súbežnej liečbe antibiotikami a glukokortikoidmi je potrebná opatrnosť z dôvodu možnosti vzniku superinfekcie v dôsledku zníženej odolnosti voči infekcii.

Hnačka spojená s *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile associated diarrhoea*, CDAD) bola hlásená pri použití takmer všetkých antibiotík, vrátane ampicilínu/sulbaktámu a jej závažnosť sa pohybovala od miernej hnačky až po život ohrozujúcu kolitídu. Liečba antibiotikami mení normálnu flóru hrubého čreva, čo má za následok premnoženie *Clostridioides difficile*.

Clostridioides difficile produkuje toxíny A a B, ktoré prispievajú k vzniku CDAD. Kmene *Clostridioides difficile* produkujúce hypertoxín spôsobujú zvýšenú morbiditu a mortalitu, pretože tieto infekcie môžu byť rezistentné na antimikrobiálnu liečbu a môžu vyžadovať kolektómiu. U všetkých

pacientov, u ktorých sa po liečbe antibiotikami objaví hnačka, sa má zväziť CDAD. Je potrebná dôkladná lekárska anamnéza, pretože výskyt CDAD bol hlásený aj dva mesiace po podaní antibiotík. V prípadoch závažnej a pretrvávajúcej hnačky sa musí podávanie lieku Ampicillin/Sulbactam Olikla okamžite ukončiť a má sa začať vhodná liečba (napr. perorálnym vankomycínom). Lieky inhibujúce peristaltiku sú kontraindikované.

U novorodencov, dojčiat a malých detí mladších ako 2 roky sa má o intramuskulárnom podaní uvažovať len vtedy, ak sa od iných spôsobov podania neočakáva požadovaný výsledok.

Prípady poškodenia pečene spôsobeného liekmi, ako je cholestatická hepatitída a žltacka, boli spojené s použitím ampicilínu/sulbaktámu. Pacientov je potrebné upozorniť, aby kontaktovali svojho lekára, ak sa vyskytnú prejavy a príznaky ochorenia pečene (pozri časť 4.8).

Počas dlhodobej liečby sa odporúča monitorovať funkciu pečene, obličiek a krvotvorného systému, najmä u predčasne narodených detí a novorodencov ako aj u malých detí.

Aby sa zabránilo rozvoju rezistencie a výskytu nežiaducich účinkov, kombinácia ampicilínu a sulbaktámu sa má použiť len vtedy, keď je účinnosť samotného liečiva nedostatočná.

Liek Ampicillin/Sulbactam Olikla obsahuje sodík (pozri časť 2). To sa má vziať do úvahy u pacientov s poruchou funkcie obličiek a u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

Ampicillin/Sulbactam Olikla 1 g/0,5 g:

Tento liek obsahuje 107 mg (4,65 mmol) sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 5,35 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Ampicillin/Sulbactam Olikla 2 g/1 g:

Tento liek obsahuje 210 mg (9,13 mmol) sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 10,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Maximálna denná dávka tohto lieku 12 g (8 g ampicilínu a 4 g sulbaktámu) (pozri časť 4.2) obsahuje 920,8 mg sodíka, čo zodpovedá 46 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka pre dospelú osobu. Tento liek je klasifikovaný ako liek s vysokým obsahom sodíka. Je potrebné to vziať do úvahy u pacientov s poruchou funkcie obličiek a na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

Pri výpočte celkového obsahu sodíka v nariadenom rekonštituovanom lieku je potrebné vziať do úvahy obsah sodíka v rozpúšťadle (pozri časť 6.6). Podrobné informácie o obsahu sodíka v roztoku použitom na riedenie nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku pre použité rozpúšťadlo.

Je potrebné vziať do úvahy nasledovné

Interferencia s laboratórnymi testami

Boli pozorované falošne pozitívne výsledky neenzymatických testov na stanovenie glukózy v moči (Fehlingov test, Benedictov test na glukózu, Clinitest®). V takýchto prípadoch sa má stanovenie glukózy vykonať pomocou enzymatickej metódy. Nesprávne môžu byť aj výsledky stanovení urobilinogénu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nasledujúce lieky, ak sa užívajú súbežne s liekom Ampicillin/Sulbactam Olikla, môžu ovplyvňovať účinok lieku Ampicillin/Sulbactam Olikla alebo liek Ampicillin/Sulbactam Olikla môže ovplyvňovať ich účinok.

Kyselina acetylsalicylová, indometacín a fenylobutazón oddiaľujú vylučovanie penicilínov.

Probenecid:

Probenecid pri súbežnom užívaní znižuje renálne vylučovanie ampicilínu a sulbaktámu; tento účinok vedie k zvýšeným a predĺženým sérovým koncentráciám, predĺženiu eliminačného polčasu a zvýšenému riziku toxických reakcií. Tento účinok sa môže využiť aj pri liečbe niektorých ochorení na predĺženie sérových hladín alebo trvania účinku liečiv.

Antikoagulancia:

Parenterálne podávané penicilíny môžu spôsobiť zmeny v agregácii krvných doštičiek alebo v koagulačných testoch. Tieto účinky môžu byť pri súbežnom užívaní s antikoagulanciami aditívne.

Metotrexát:

Súbežné užívanie penicilínov a metotrexátu má za následok znížený klírens metotrexátu a tento účinok vedie k zvýšenej toxicite metotrexátu. V takýchto prípadoch majú byť pacienti dôkladne monitorovaní a môže byť potrebné podávať leukovorín (kyselinu listovú) vo vyšších dávkach a dlhšie obdobie.

Alopurinol:

Súbežné podávanie alopurinolu a ampicilínu výrazne zvyšuje výskyt vyrážok v porovnaní s užívaním samotného ampicilínu.

Aminoglykozidy:

Štúdie *in vitro* preukázali, že miešanie ampicilínu s aminoglykozidmi vedie k významnej vzájomnej inaktivácii; preto, ak sa tieto dve skupiny liekov užívajú súbežne, majú sa podávať do rôznych miest s odstupom minimálne 1 hodiny (pozri časť 6.2).

Bakteriostatické lieky:

Kombinácia s bakteriostatickými chemoterapeutikami (napr. tetracyklínmi, erytromycínom, chloramfenikolom alebo sulfonamidmi) môže viesť k antagonistickému účinku antibiotík; ak to je možné, je vhodné sa vyhnúť súbežnej liečbe.

Vplyv na laboratórne parametre (u tehotných žien):

Po podaní ampicilínu tehotným ženám bol pozorovaný prechodný pokles plazmatických hladín konjugovaných estrogénov, estriol-glukuronidu, konjugovaného estrónu a estradiolu. Tento účinok sa môže vyskytnúť aj pri kombinácii s ampicilínom/sulbaktámom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita:

Sulbaktám a ampicilín prechádzajú cez placentárnu bariéru. Bezpečnosť liečby kombináciou ampicilín/sulbaktám počas gravidity nebola doteraz jednoznačne stanovená.

Hoci štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne dôkazy o malformáciách alebo fetotoxických účinkoch, liek Ampicillin/Sulbactam Olikla sa má počas gravidity použiť len po dôkladnom zhodnotení prínosu a rizika.

Dojčenie:

Nízke koncentrácie sulbaktámu (~ 0,13 – 2,8 mg/l) a ampicilínu (~ 0,11 – 3 mg/l) sa vylučujú do ľudského mlieka. Liečba kombináciou ampicilín/sulbaktám u dojčiacej matky môže u dojčat'a spôsobiť nežiaduce účinky, ako je hnačka. Kombinácia ampicilín/sulbaktám sa môže počas dojčenia použiť len po dôkladnom zhodnotení prínosu a rizika.

Fertilita:

Reprodukčné štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne dôkazy o poruche fertility alebo o účinkoch sulbaktámu a ampicilínu poškodzujúcich fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vplyv lieku Ampicillin/Sulbactam Olikla na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje nie je známy.

Avšak pacienti majú byť upozornení, že možný výskyt zriedkavých nežiaducich účinkov, ako je závrat, únava alebo ospalosť, môže znížiť ich schopnosť reagovať.

4.8 Nežiaduce účinky

Keďže liek Ampicillin/Sulbactam Olikla obsahuje ampicilín a sulbaktám, nežiaduce reakcie môžu byť rovnakého typu a frekvencie, aké sú známe pre obe tieto liečivá.

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencií: 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 (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Nežiaduce účinky					
Frekvencia Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Menej zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy					premnoženie necitlivých mikroorganiz- mov kandidová infekcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia trombocyto- pénia eozinofília	neutropénia leukopénia		porucha zrážania krvi	agranulocytóza hemolytická anémia trombocytope- nická purpura
Poruchy imunitného systému					anafylaktický šok anafylaktická reakcia anafylaktoidný šok anafylaktoidná reakcia Kounisov syndróm hypersenzitivita angioedém
Poruchy metabolizmu a výživy					hypokaliémia
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy	závraty ospalosť		záchvaty sedácia
Poruchy ciev	flebitída (po intravenózne podaní)				
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína					dyspnoe
Poruchy gastrointestinálne ho traktu	hnačka bolesť žalúdka strata chuti do jedla flatulencia	vracanie	bolesť v podbruš- ku, nevoľnosť glositída		pseudomembra- nózna kolitída enterokolitída meléna dyspepsia stomatitída

Nežiaduce účinky					
Frekvencia Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Menej zriedkavé	Neznáme
					zmena farby jazyka
Poruchy pečene a žľových ciest	hyperbiliru- binémia (pozri časť 4.4)				cholestatická hepatitída cholestáza žltáčka (pozri časť 4.4) dysfunkcia pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva		kožná vyrážka svrbenie iné kožné reakcie			toxická epidermálna nekrolýza Stevensov- Johnsonov syndróm exfoliatívna dermatitída (pozri časť 4.4) multiformný erytém akútna generalizovaná exantematózna pustulóza angioedém urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			bolesti kĺbu		
Poruchy obličiek a močových ciest					tubulointersti- ciálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť v mieste podania injekcie	únava malátnosť			reakcie v mieste podania injekcie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšené transaminázy (ALT, AST) (pozri časť 4.4)				prechodné a mierne zvýšenie hladiny kreatínfosfoki- názy (<i>creatine phosphokinase</i> , CPK)

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

U ľudí sú k dispozícii obmedzené informácie o akútnej toxicite ampicilínu a sulbaktámu. Pri predávkovaní ampicilínom/sulbaktámom sa očakáva zvýšený výskyt nežiaducich účinkov opísaných v časti 4.8. Má sa vziať do úvahy, že vysoké koncentrácie betalaktámových antibiotík v mozgovomiechovom moku môžu spôsobiť neurologické účinky, vrátane záchvatov. V prípade kŕčov sa odporúča sedácia diazepamom, ak je to potrebné. Keďže sa ampicilín aj sulbaktám odstraňujú hemodialýzou, tento postup môže urýchliť elimináciu v prípade predávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku ampicilínu je založený na inhibícii syntézy bakteriálnej bunkovej steny (v rastovej fáze) prostredníctvom blokády proteínov viažucich penicilín (*penicillin-binding proteins*, PBP), ako sú transpeptidázy. Výsledkom je baktericídny účinok.

Ak sa ampicilín podáva v kombinácii so sulbaktámom, je jeho inaktivácia inhibovaná určitými betalaktamázami. Sulbaktám chráni ampicilín pred degradáciou väčšinou stafylokokových betalaktamáz, ako aj niektorými plazmidovo kódovanými betalaktamázami (napr. TEM, OXA, SHV, CTX-M) a určitými chromozómovo kódovanými betalaktamázami gramnegatívnych baktérií. Tieto betalaktamázy sa vyskytujú napríklad u *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis* a *Haemophilus influenzae*. Spektrum antibakteriálnej aktivity ampicilínu je tak rozšírené o baktérie, ktorých betalaktamázy môžu byť inhibované sulbaktámom.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Účinnosť vo veľkej miere závisí od dĺžky času, počas ktorého je hladina liečiva ampicilín nad minimálnou inhibičnou koncentráciou (*minimum inhibitory concentration*, MIC) príslušného mikroorganizmu.

Mechanizmy rezistencie

Rezistencia na ampicilín/sulbaktám môže byť založená na nasledujúcich mechanizmoch:

- Inaktivácia betalaktamázami: ampicilín/sulbaktám nemá dostatočnú aktivitu proti baktériám produkujúcim betalaktamázy, ktorých betalaktamázy nie sú inhibované sulbaktámom.
- Znížená afinita PBP k ampicilínu: získaná rezistencia u pneumokokov a iných streptokokov na ampicilín/sulbaktám je založená na modifikáciách existujúcich PBP v dôsledku mutácie. Stafylokoky rezistentné na meticilín (oxacilín) sú rezistentné na ampicilín a všetky ostatné betalaktámové antibiotiká v dôsledku tvorby prídavného PBP so zníženou afinitou k týmto liečivám.
- Nedostatočná penetrácia ampicilínu cez vonkajšiu bunkovú stenu môže viesť k nedostatočnej inhibícii PBP u gramnegatívnych baktérií.
- Ampicilín môže byť aktívne transportovaný z bunky efluxnými pumpami.

Existuje čiastočná alebo úplná skrížená rezistencia medzi ampicilínom/sulbaktámom a penicilínmi, cefalosporínmi, ako aj inými betalaktámovými antibiotikami/kombináciami s inhibítormi betalaktamáz.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritéria MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre ampicilín/sulbaktám a sú

uvedené tu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalencia získanej rezistencie

Prevalencia získanej rezistencie sa môže u vybraných druhov líšiť geograficky a v čase. Preto sa odporúča získať lokálne informácie o stave rezistencie, zvlášť pri liečbe závažných infekcií. Ak je na základe miestnej situácie rezistencie účinnosť ampicilínu/sulbaktámu sporná, je potrebné vyhľadať odborné terapeutické odporúčanie. Najmä v prípade závažných infekcií alebo zlyhania liečby je potrebné vyhľadať mikrobiologickú diagnostiku s identifikáciou mikroorganizmu a stanovením jeho citlivosti na ampicilín/sulbaktám.

Prevalencia získanej rezistencie v Nemecku na základe údajov za posledných 5 rokov z národných projektov a štúdií na sledovanie rezistencie (máj 2025):

Bežne citlivé druhy
<i>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilín) [£] °
<i>Streptococcus agalactiae</i> °
<i>Streptococcus pneumoniae</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
<i>Viridans group streptococci</i> ° ^
<i>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</i>
<i>Citrobacter koseri</i> °
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^θ °
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> °
<i>Anaeróbne mikroorganizmy</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> °
<i>Fusobacterium nucleatum</i> °
<i>Fusobacterium necrophorum</i> °
<i>Prevotella</i> spp. °
Druhy, u ktorých môže byť získaná rezistencia problémom počas používania lieku
<i>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</i>
<i>Enterococcus faecium</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
Prirodzene rezistentné druhy
<i>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentný na meticilín)
<i>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Morganella morganii</i>

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Iné mikroorganizmy
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° V čase uverejnenia tabuľky neboli k dispozícii žiadne aktuálne údaje. Citlivosť sa predpokladá na základe primárnej literatúry, štandardných referencií a terapeutických odporúčaní.

£ Všetky stafylokoky rezistentné na meticilín sú rezistentné na ampicilín/sulbaktám.

+ Aspoň v jednom regióne je miera rezistencie > 50 %.

^ Súhrnný pojem pre heterogénnu skupinu druhov streptokokov. Miera rezistencie sa môže líšiť v závislosti od konkrétneho druhu streptokoka.

° Nie sú k dispozícii žiadne aktuálne údaje; v štúdiách (starších ako 5 rokov) sa uvádza podiel rezistentných kmeňov < 10 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia/distribúcia:

Vysoké sérové hladiny sa dosahujú po intravenóznom aj intramuskulárnom podaní ampicilínu/sulbaktámu. Pri intravenóznom podaní ampicilínu/sulbaktámu sa dosahujú vyššie maximálne sérové hladiny než po intramuskulárnom podaní, pričom po intramuskulárnom podaní je biologická dostupnosť ampicilínu/sulbaktámu prakticky úplná. Ampicilín a sulbaktám sa navyše rýchlo distribuujú do veľkého počtu tkanív (vrátane kostí a chrupavkového tkaniva), telesných tekutín (vrátane synoviálnych tekutín) a sekrétov. Prienik do mozgu a miechového moku je nízky, s výnimkou prípadov, keď sú zapálené mozgové blany.

Biotransformácia:

Doteraz neboli stanovené žiadne metabolity sulbaktámu a ampicilínu.

Eliminácia:

U mladých dospelých je polčas eliminácie ampicilínu aj sulbaktámu približne 1 hodina. U starších pacientov nad 65 rokov je polčas eliminácie približne 2 – 3 hodiny. U detí vo veku 1 – 1,5 roka je polčas eliminácie mierne kratší (približne 50 minút), ale u novorodencov a predčasne narodených detí je významne dlhší (8 – 9 hodín). Približne 80 % oboch liečiv sa vylúči v nezmenenej forme obličkami do 8 hodín po podaní jednej dávky ampicilínu/sulbaktámu.

Súbežné podávanie ampicilínu a sulbaktámu nespôsobuje žiadne klinicky významné odchýlky od kinetických parametrov oboch liečiv v porovnaní s ich samostatným podaním.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie subakútnej toxicity sulbaktámu a kombinácie ampicilín/sulbaktám sa vykonali na potkanoch a psoch; sulbaktám alebo kombinácia ampicilín/sulbaktám sa podávali intravenózne, subkutánne alebo perorálne počas 17 dní až 10 týždňov. Štúdie chronickej toxicity sulbaktámu a kombinácie ampicilín/sulbaktám sa vykonali tiež na potkanoch a psoch. Sulbaktám alebo kombinácia ampicilín/sulbaktám sa podávali subkutánne počas obdobia 6 mesiacov. Účinky podávania sulbaktámu sa pozorovali v pečeni. Okrem zvýšenia hladín pečňových enzýmov (AST, ALT, LDH) sa zistilo ukladanie glykogénu v pečeni závislé od dávky, času a pohlavia, ktoré sa po ukončení podávania lieku javilo ako reverzibilné. Toto ukladanie glykogénu nebolo možné pripísať žiadnej zo známych chorôb z ukladania glykogénu.

Neočakáva sa, že by sa tento fenomén objavil pri terapeutických dávkach a zodpovedajúcich plazmatických hladinách dosiahnutých počas relatívne krátkych období kombinovanej liečby ampicilínom/sulbaktámom u ľudí. Sulbaktám v týchto skúškach nespôsobil významnú zmenu v metabolizme glukózy. U pacientov s *diabetes mellitus* nemalo používanie kombinácie ampicilín/sulbaktám pri dĺžke liečby viac ako 2 týždne žiadny klinicky relevantný vplyv na

dostupnosť glukózy. Na základe údajov získaných v štúdiách na zvieratách nemá maximálna denná dávka u ľudí presiahnuť 12 g lieku Ampicillin/Sulbactam Olikla, t. j. 4 g sulbaktámu. Sulbaktám ani ampicilín nevykázali v rôznych skúšaních žiadnu významnú mutagénnu aktivitu. Dlhodobé štúdie na zvieratách na vyhodnotenie karcinogénneho potenciálu sa nevykonali. Reprodukčné štúdie sa vykonali na myšiach a potkanoch s dávkami prevyšujúcimi dávku u ľudí. Nezistili sa žiadne dôkazy o poruche fertility alebo poškodení plodu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Sodná soľ sulbaktámu je kompatibilná s väčšinou intravenózných rozpúšťadiel; avšak sodná soľ ampicilínu je menej stabilná v roztokoch obsahujúcich sacharidy, a preto sa Ampicillin/Sulbactam Olikla nemá kombinovať s krvnými derivátmi alebo proteínovými hydrolyzátmi.

Ampicilín, a teda aj liek Ampicillin/Sulbactam Olikla, nie je kompatibilný s aminoglykozidmi a nemá sa miešať v rovnakej nádobe.

6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov

Otvorená injekčná liekovka a rekonštituovaný roztok

Koncentrovaný roztok určený na **intramuskulárnu injekciu** sa má použiť do 1 hodiny po rekonštitúcii. Roztoky určené pre **intravenóznú injekciu a infúziu** sú stabilné v závislosti od použitého rozpúšťadla a teploty uchovávania.

Rozpúšťadlo	Výsledná koncentrácia [mg/ml]	Druh obalu	Čas použiteľnosti po rekonštitúcii	
			[hodiny]	
			teplota [°C]	
			5 °C	25 °C
voda na injekcie	375 (250/125)	sklo	-	ihneď po príprave
	187,5 (125/62,5)			ihneď po príprave
	30 (20/10)	polyolefíny	1	-
voda na injekcie (predrekonštitúcia v 3,2 alebo 6,4 ml vody na injekcie)	45 (30/15)	polyolefíny	1	ihneď po príprave
0,5 % injekčný roztok lidokaínium-chloridu	375 (250/125)	sklo	ihneď po príprave	
	187,5 (125/62,5)		ihneď po príprave	
0,9 % chlorid sodný	375 (250/125)	sklo	-	ihneď po príprave
	187,5 (125/62,5)		ihneď po príprave	
	30 (20/10)	polyolefíny	ihneď po príprave	-
0,9 % chlorid sodný (predrekonštitúcia)	45 (30/15)	polyolefíny	ihneď po príprave	

v 3,2 alebo 6,4 ml vody na injekcie)				
Ringerov roztok s laktátom (predrekonštitúcia v 3,2 alebo 6,4 ml vody na injekcie)	45 (30/15)	polyolefiny	1	ihneď po príprave

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná pre čas a podmienky uvedené v tabuľke vyššie. Neuchovávajú v chladničke.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, liek sa má ihneď použiť.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie lieku po príprave roztoku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Číre priehľadná injekčná liekovka zo sodno-vápenato-kremičitého skla typu III s objemom 20 ml.

Injekčná liekovka je uzavretá chlórbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým viečkom.

1 injekčná liekovka alebo 10 injekčných liekoviek alebo 50 injekčných liekoviek v papierovej škatuli.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Roztok sa má pred použitím vizuálne skontrolovať. Roztok má byť číry a v podstate bez častíc.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Liek Ampicillin/Sulbactam Olikla sa môže podávať intramuskulárne alebo intravenózne pri použití nasledujúcich riedení:

Celková dávka [mg]	Dávka ampicilínu/sulbaktámu [mg]	Balenie	Množstvo rozpúšťadla [ml]	Maximálna, výsledná zriedená koncentrácia ampicilínu/sulbaktámu [mg/ml]
1 500	1 000/500	20 ml	3,2	250/125
3 000	2 000/1 000	20 ml	6,4	250/125

Intramuskulárna injekcia

Rozpustíte liek Ampicillin/Sulbactam Olikla vo vhodnom množstve (pozri tabuľku vyššie) sterilnej vody na injekcie alebo iného kompatibilného roztoku (napr. izotonického roztoku chloridu sodného) (pozri tabuľku v časti 6.3). Aby sa predišlo bolesti pri injekčnom podaní, na rekonštitúciu roztoku sa môže použiť 0,5 % sterilný roztok bezvodého lidokaíniu-chloridu.

Roztok sa má podať hlboko do veľkého svalu.

Intravenózna injekcia

Rozpustíte liek Ampicillin/Sulbactam Olikla vo vhodnom množstve (pozri tabuľku vyššie) sterilnej vody na injekcie alebo iného kompatibilného roztoku (napr. izotonického roztoku chloridu sodného) (pozri tabuľku v časti 6.3) a podávajúte pomaly (počas najmenej 3 minút).

Intravenózna infúzia

Roztok pripravený na intravenóznú injekciu rozpustíte v jednom z kompatibilných roztokov uvedených v tabuľke v časti 6.3 (nepoužívajte vodu na injekcie) do objemu 50 – 100 ml. Podávajte intravenózne ako infúziu počas 15 – 30 minút.

Aby ste sa uistili, že je liek úplne rozpustený, počkajte niekoľko minút, kým sa liečivá úplne nerozpustia a kým nezmizne pena.

Sodná soľ sulbaktámu je kompatibilná s väčšinou intravenózných rozpúšťadiel; avšak sodná soľ ampicilínu je menej stabilná v roztokoch obsahujúcich sacharidy, a preto sa Ampicillin/Sulbactam Olikla nemá kombinovať s krvnými derivátmi alebo proteínovými hydrolyzátmi.

Ampicilín, a teda aj liek Ampicillin/Sulbactam Olikla, nie je kompatibilný s aminoglykozidmi a nemá sa miešať v rovnakej nádobe.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Olikla s.r.o.
náměstí Smiřických 42
281 63 Kostelec nad Černými lesy
Česko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ampicillin/Sulbactam Olikla 1 g/0,5 g: 15/0338/26-S
Ampicillin/Sulbactam Olikla 2 g/1 g: 15/0339/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2026