

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ampicilín/Sulbaktám AptaPharma 1 g/0,5 g prášok na injekčný/infúzny roztok

Ampicilín/Sulbaktám AptaPharma 2 g/1 g prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ampicilín/Sulbaktám AptaPharma 1 g/0,5 g prášok na injekčný/infúzny roztok:

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 g ampicilínu (vo forme sodnej soli ampicilínu) a 0,5 g sulbaktámu (vo forme sodnej soli sulbaktámu).

Ampicilín/Sulbaktám AptaPharma 2 g/1 g prášok na injekčný/infúzny roztok:

Každá injekčná liekovka obsahuje 2 g ampicilínu (vo forme sodnej soli ampicilínu) a 1 g sulbaktámu (vo forme sodnej soli sulbaktámu).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá injekčná liekovka Ampicilínu/Sulbaktámu AptaPharma 1 g/0,5 g prášok na injekčný/infúzny roztok obsahuje 115 mg (5 mmol) sodíka.

Každá injekčná liekovka Ampicilínu/Sulbaktámu AptaPharma 2 g/1 g prášok na injekčný/infúzny roztok obsahuje 230 mg (10 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.

Biely až takmer biely, kryštalický prášok.

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, epiglotitídy; bakteriálnych pneumónií);
- infekcie močových ciest a pyelonefritída;
- intraabdominálne infekcie (vrátane peritonitídy a cholecystitídy), gynekologické infekcie (endometritída a panvová celulitída);
- infekcie kože a mäkkých tkanív;
- infekcie kostí a kĺbov;

- pre- alebo postoperačne na zníženie výskytu infekcií rany u pacientov podstupujúcich chirurgický výkon v oblasti brucha alebo panvy;
- liečba pacientov s bakteriémiou, ktorá sa vyskytuje v súvislosti s niektorou z vyššie uvedených infekcií alebo ak je možné, že súvisí s niektorou z vyššie uvedených infekcií.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Dávkové rozmedzie Ampicilínu/Sulbaktámu AptaPharma je 1,5 g (1 g ampicilínu plus 0,5 g sulbaktámu) až 12 g (8 g ampicilínu plus 4 g sulbaktámu) denne v rozdelených dávkach každých 6 alebo 8 hodín. Celková dávka sulbaktámu nesmie presiahnuť 4 g denne.

Závažnosť infekcie	Denná dávka Ampicilínu/Sulbaktámu AptaPharma (ampicilín + sulbaktám) (g)
Mierna	1,5-3 (1 + 0,5 až 2 + 1)
Stredne závažná	až do 6 (4 + 2)
Závažná	až do 12 (8 + 4)

Úprava frekvencie dávkovania môže byť indikovaná 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 g (1 g ampicilínu plus 0,5 g sulbaktámu) až 3 g (2 g ampicilínu plus 1 g sulbaktámu) Ampicilínu/Sulbaktámu AptaPharma, čo poskytne dostatočný čas na dosiahnutie účinných sérových a tkanivových koncentrácií počas výkonu. Dávka sa môže opakovane podávať každých 6-8 hodín; podávanie sa zvyčajne ukončí 24 hodín po väčšine chirurgických výkonov.

Pediatrická populácia

Dávka pre väčšinu infekcií u detí, dojčiat a novorodencov je Ampicilínu/Sulbaktám AptaPharma 150 mg/kg/deň (čo zodpovedá 100 mg/kg/deň ampicilínu a 50 mg/kg/deň sulbaktámu).

Podáva sa každých 6 alebo 8 hodín, s výnimkou novorodencov počas prvého týždňa života (obzvlášť nedonosených), kde je odporúčaná dávka Ampicilínu/Sulbaktámu AptaPharma 75 mg/kg/deň (čo zodpovedá 50 mg/kg/deň ampicilínu a 25 mg/kg/deň sulbaktámu) v rozdelených dávkach každých 12 hodín.

Úprava dávky môže byť indikovaná v závislosti od závažnosti ochorenia.

Intramuskulárne podanie Ampicilínu/Sulbaktámu AptaPharma je kontraindikované u detí mladších ako 2 roky.

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 Ampicilínu/Sulbaktámu AptaPharma sa má u takýchto pacientov podávať v dlhších intervaloch v súlade s bežnou praxou podávania ampicilínu.

Odporúčané dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek	
Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávkovací interval
>30	6 až 8 hodín
15 až 30	12 hodín
5 až 14	24 hodín
<5	48 hodín

Sulbaktám a ampicilín sa z krvi eliminujú hemodialýzou v rovnakej miere, preto sa má Ampicilín/Sulbaktám AptaPharma podávať bezprostredne po dialýze, a potom v intervaloch 48 hodín do ďalšej dialýzy.

Spôsob podávania

Intravenózne alebo intramuskulárne použitie.

Na intravenózne podanie sa injekčná liekovka má rekonstituovať a zriediť sterilnou vodou na injekcie alebo iným kompatibilným roztokom (pozri časť 6.3). Na zabezpečenie úplného rozpustenia po rekonštitúcii 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 (50 – 100 ml) 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 lidokaínium-chloridu (3,2 ml 0,5 % sterilného injekčného roztoku lidokaínium-chloridu pre silu 1 g/0,5 g ampicilínu/sulbaktámu a 6,4 ml pre silu 2 g/1 g ampicilínu/sulbaktámu).

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

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá.

Precitlivenosť na iné penicilíny.

Závažné okamžité reakcie z precitlivosti v anamnéze (napr. anafylaxia) na iné betalaktámy (napr. cefalosporíny, karbapenémy alebo monobaktámy).

Poškodenie pečene po ampicilíne v anamnéze.

Pri intramuskulárnom podaní sa majú zohľadniť kontraindikácie lidokaínu.

Intramuskulárne podanie Ampicilínu/Sulbaktámu AptaPharma je kontraindikované u detí vo veku do 2 rokov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Sú k dispozícii hlásenia osôb s precitlivosťou na penicilín v anamnéze, u ktorých sa vyskytli závažné reakcie pri liečbe cefalosporínmi. Pred začatím liečby penicilínom je potrebné starostlivo zistiť predchádzajúce reakcie z precitlivosti 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 exantematózná 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 *Clostridioides 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*.

Clostridioides difficile produkuje toxíny A a B, ktoré prispievajú k vzniku CDAD. Kmene *Clostridioides difficile* produkujúce hypotoxín, ktorý vedie k zvýšenej morbidite a mortalite, pretože tieto infekcie môžu byť rezistentné na antimikrobiálnu liečbu a môžu vyžadovať kolektómiu. CDAD sa musí zvážiť 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 Ampicilínom/Sulbaktámom AptaPharma sa odporúča pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, pečene a hematopoézu, predovšetkým u novorodencov, nedonosených detí a detí.

Poškodenie pečene vyvolané liekmi, ako je cholestatická hepatitída a žltáčka, 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. Vyrážka spôsobená ampicilínom sa často vyskytuje aj u pacientov s lymfatickou leukémiou.

Ampicilín/Sulbaktám AptaPharma 1 g/0,5 g prášok na injekčný/infúzny roztok:

Tento liek obsahuje 115 mg (5 mmol) sodíka v injekčnej liekovke. To zodpovedá 5,75 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Ampicilín/Sulbaktám AptaPharma 2 g/1 g prášok na injekčný/infúzny roztok:

Tento liek obsahuje 230 mg (10 mmol) sodíka v injekčnej liekovke. To zodpovedá 11,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 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).

Antikoagulancia:

Parenterálne podávané penicilíny môžu spôsobiť zmenu agregácie krvných doštičiek a v koagulačných testoch.

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 Ampicilínu/Sulbaktámu AptaPharma.

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 Ampicilín/Sulbaktám AptaPharma 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

Ampicilín/Sulbaktám AptaPharma má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Ampicilínu/Sulbaktámu AptaPharma sa však môžu vyskytnúť závraty, záchvaty a ospalosť, preto sa pacientom má odporučiť, aby neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, ak sa u nich vyskytnú tieto nežiaduce účinky.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú uvedené na základe triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA a sú zoradené podľa frekvencie. Kategórie frekvencie pre každú nežiaducu reakciu sú založené na nasledovnej konvencii: *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).*

Po podaní Ampicilínu/Sulbaktámu AptaPharma možno pozorovať nežiaduce reakcie súvisiace s použitím samotného ampicilínu.

Trieda orgánového systému	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Frekvencia neznáma
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia Trombocytopenia Eozinofília	Leukopénia Neutropénia		Hemolytická anémia Agranulocytóza Trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému				Anafylaktický šok Anafylaktická reakcia Anafylaktoidný šok Anafylaktoidná reakcia Kounisov syndróm Precitlivenosť
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 Nevôľnosť 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 exantematózná 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 alanín-aminotransferáza Zvýšená aspartát-aminotransferáza			

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

Ampicilín/Sulbaktám AptaPharma má širokospektrálnu antibakteriálnu aktivitu proti nižšie uvedeným baktériám:

Grampozitívne:

Staphylococcus aureus (citlivý na meticilín), *Staphylococcus 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 spp.,

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

Anaeróbne

Bacteroides fragilis a príbuzné druhy

Rezistentné kmene

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pri rôznych druhoch, v krajinách a inštitúciách líšiť, a to aj medzi rôznymi nemocničnými oddeleniami.

Rovnako ako aj iné betalaktámové antibiotiká, nie je kombinácia ampicilínu/sulbaktámu účinná na infekcie spôsobené druhmi chlamýdií a mykoplazmiem.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá 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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Ampicilín/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 (perorálne podané liečivo, ktoré uvoľňuje ampicilín a sulbaktám po hydrolýze *in vivo*) je nízka. Po perorálnej liečbe bola hodnota LD₅₀ sultamicilín-tozylátu u hlodavcov 7 g/kg. Podanie samostatného sulbaktámu viedlo u myší po liečbe *per os* k LD₅₀ > 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 pečenevých 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

Ampicilín/Sulbaktám AptaPharma a aminoglykozidy sa majú rekonštituovať a podávať oddelene pre *in vitro* inaktiváciu aminoglykozidov aminopenicilínami.

Sodná soľ ampicilínu je menej stabilná v roztokoch obsahujúcich glukózu a iné sacharidy a nesmie sa miešať s krvnými derivátmi alebo proteínovými hydrolyzátmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Rekonštituovaný roztok:

Koncentrovaný roztok na intramuskulárne podanie (rekonštituovaný 0,5 % roztokom lidokaínu a uchovávaný pri 25 °C) sa má použiť do 1 hodiny po rekonštitúcii.

Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím po zriedení rôznymi rozpúšťadlami na intravenóznú infúziu je nasledovná:

Rozpúšťadlo	Koncentrácia	Čas použitia v hodinách	
		25 °C	4 °C
sterilná voda na injekcie	až do 30 mg/ml (20 mg ampicilínu + 10 mg sulbaktámu)/ml		72
	až do 45 mg/ml (30 mg ampicilínu + 15 mg sulbaktámu)/ml	8	48
0,9% (9 mg/ml) roztok chloridu sodného	až do 30 mg/ml (20 mg ampicilínu + 10 mg sulbaktámu)/ml		72
	až do 45 mg/ml (30 mg ampicilínu + 15 mg sulbaktámu)/ml	8	48
mliečnan sodný	až do 45 mg/ml (30 mg ampicilínu + 15 mg sulbaktámu)/ml	8	8

5% (50 mg/ml) roztok glukózy	až do 3 mg/ml (2 mg ampicilínu + 1 mg sulbaktámu)/ml	4	
	až do 30 mg/ml (20 mg ampicilínu + 10 mg sulbaktámu)/ml	2	4
5% (5 mg/ml) roztok glukózy v 0,45% (4,5 mg/ml) roztoku chloridu sodného	až do 3 mg/ml (2 mg ampicilínu + 1 mg sulbaktámu)/ml	4	
	až do 15 mg/ml (10 mg ampicilínu + 5 mg sulbaktámu)/ml		4
10% (100 mg/ml) vodný roztok invertného cukru	až do 3 mg/ml (2 mg ampicilínu + 1 mg sulbaktámu)/ml	4	
	až do 30 mg/ml (20 mg ampicilínu + 10 mg sulbaktámu)/ml		3
Ringerov-laktátový roztok	až do 45 mg/ml (30 mg ampicilínu + 15 mg sulbaktámu)/ml	8	24

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ metóda otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania lieku po otvorení zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii/riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampicilín/Sulbaktám AptaPharma 1 g/0,5 g: injekčné liekovky z číreho bezfarebného skla triedy I s objemom 20 ml, uzatvorené zátkami z brómbutylovej gumy typu I s priemerom 20 mm a modrým hliníkovým odklápacím viečkom.

Ampicilín/Sulbaktám AptaPharma 2 g/1 g: injekčné liekovky z číreho bezfarebného skla triedy I s objemom 20 ml, uzatvorené zátkami z brómbutylovej gumy typu I s priemerom 20 mm a oranžovým hliníkovým odklápacím viečkom.

Dodáva sa v baleniach s 10 injekčnými liekovkami.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Používajte iba číry alebo opaleskujúci rekonstituovaný roztok bez prítomnosti častíc. Iba na jednorazové použitie.

Na rekonštitúciu možno použiť nasledovné objemy rozpúšťadiel na intramuskulárne podanie alebo na i.v. bolusové podanie alebo na intravenózne podanie po ďalšom zriedení:

Celková dávka (g)	Ekvivalentná dávka ampicilínu/ sulbaktámu (g)	Veľkosť injekčnej liekovky	Objem rozpúšťadla (ml)	Využitelný objem* (ml)	Maximálna výsledná koncentrácia ampicilínu/sulbaktámu (mg/ml)
1,5	1,0/0,5	20 ml	3,2	4,0	250/125

3,0	2,0/1,0	20 ml	6,4	8,0	250/125
-----	---------	-------	-----	-----	---------

* Injekčná liekovka po rekonštitúcii obsahuje dostatočný nadbytok umožňujúci získať a podať uvedené objemy.

Kompatibilné rozpúšťadlá, pozri tiež časti 4.2 a 6.3.

Inkompatibility, pozri časť 6.2.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likožarjeva ulica 6
1000 Ľubľana
Slovinsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Ampicilín/Sulbaktám AptaPharma 1 g/0,5 g prášok na injekčný/infúzny roztok: 15/0230/22-S

Ampicilín/Sulbaktám AptaPharma 2 g/1 g prášok na injekčný/infúzny roztok: 15/0231/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2025