SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

UNASYN 375 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivo je sultamicilín.
Každá filmom obalená tableta UNASYNU 375 mg obsahuje 520,80 mg sultamicilínium-tozylátu, čo zodpovedá 375 mg sultamicilínu.

Sultamicilín je prekurzor ("prodrug") obsahujúci sulbaktám a ampicilín v množstve, ktoré je ekvivalentné 147 mg sulbaktámu a 220 mg ampicilínu.

Sultamicilín je dvojitý ester, v ktorom sú ampicilín a inhibítor betalaktamáz sulbaktám spojené metylénovou skupinou. Chemicky je sultamicilín oximetylpenicilínan-sulfónový ester ampicilínu s molekulovou hmotnosťou 594,7.

Pomocné látky so známym účinkom: laktóza a sodík.
Každá tableta obsahuje 34 mg (0,01 mmol) laktózy a 1,58 mg (0,07 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

filmom obalená tableta

Biele až takmer biele filmom obalené tablety kapsulovitého tvaru s vyrazeným logom UN-3 na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

UNASYN 375 mg (sultamicilínium-tozylát) je indikovaný na liečbu infekcií, ktoré sú vyvolané citlivými mikroorganizmami. Typické indikácie sú infekcie horných dýchacích ciest vrátane sínusitídy, otitídy a tonzilitídy; infekcie dolných dýchacích ciest vrátane bakteriálnej pneumónie a bronchitídy; infekcie močových ciest a pyelonefritída; infekcie kože a mäkkých tkanív a gonokokové infekcie.

Sultamicilín sa môže indikovať aj pacientom, u ktorých po úvodnej liečbe sulbaktámom/ampicilínom IM/IV je vhodné pokračovať perorálnou liekovou formou.

Do úvahy sa má vziať oficiálne usmernenie o náležitom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí
Odporúčaná dávka sultamicilínu u dospelých (vrátane starších pacientov) je 375 mg – 750 mg perorálne dvakrát denne.

Dospelým aj deťom sa liek podáva ešte 48 hodín po ústupe horúčky a ďalších prejavov infekcie. Liečba bežne trvá 5 - 14 dní, ale v prípade potreby aj dlhšie.

V liečbe nekomplikovanej kvapavky sa môže sultamicilín podať jednorazovo v perorálnej dávke 2,25 g (šesť 375 mg tabliet). Súbežné perorálne podanie 1 g probenecidu predĺži plazmatické koncentrácie sulbaktámu a ampicilínu.

Liečba infekcií vyvolaných hemolytickým streptokokom má trvať aspoň 10 dní, aby sa zabránilo vzniku akútnej reumatickej horúčky a glomerulonefritídy.

Pediatrická populácia
Na liečbu väčšiny infekcií u detí s hmotnosťou menej ako 30 kg sa podáva sultamicilín v dávke 25 - 50 mg/kg/deň rozdelenej do dvoch dávok podľa závažnosti infekcie a odporúčania lekára. U detí s hmotnosťou 30 kg a viac sa odporúčajú obvyklé dávky ako u dospelých.
UNASYN 375 mg filmom obalené tablety nie sú vhodné u detí, ktoré nie sú schopné prehltnúť ich celé.

Použitie pri poruche funkcie obličiek
U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min) je kinetika vylučovania sulbaktámu a ampicilínu porovnateľná, preto pomer plazmatických koncentrácií obidvoch zložiek zostáva zachovaný, ale ich vylučovanie je predĺžené (pozri časť 5.2 Farmakokinetické vlastnosti). Týmto pacientom by sa mala v súlade s bežnou praxou pre ampicilín podávať dávka sultamicilínu s menšou frekvenciou.

Použitie pri poruche funkcie pečene
Nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie pečene.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na sultamicilín, iné penicilíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov liečených penicilínovými antibiotikami vrátane sultamicilínu boli opísané prípady závažných a ojedinele aj fatálnych hypersenzitívnych (anafylaktických) reakcií. Tieto reakcie sú častejšie u osôb so známou precitlivenosťou na penicilín a/alebo viaceré alergény. U pacientov s anamnézou precitlivenosti na penicilíny boli hlásené aj prípady závažných reakcií, ku ktorým došlo pri liečbe cefalosporínmi. Pred začiatkom liečby penicilínovými antibiotikami je potrebné starostlivo preskúmať predchádzajúce alergické reakcie na penicilíny, cefalosporíny alebo na iné alergény. Pri vzniku alergickej reakcie je potrebné ihneď prerušiť ďalšie podávanie lieku a začať príslušnú liečbu.

Závažné anafylaktické reakcie vyžadujú urgentnú aplikáciu adrenalínu. V prípade potreby sa musí zabezpečiť podanie kyslíka, intravenózne podanie steroidov a musia sa zabezpečiť voľné dýchacie cesty, vrátane intubácie.

Závažné kožné reakcie, ako toxická epidermálna nekrolýza (TEN), Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (*drug reaction with eosinophilia and*

systemic symptoms; DRESS), exfoliatívna dermatitída, multiformný erytém a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), z ktorých niektoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné, boli hlásené v súvislosti s liečbou sultamicilínom alebo ampicilínom/sulbaktámom. Počas predpisovania lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch kožných reakcií a majú byť kvôli nim starostlivo sledovaní. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, má sa okamžite prerušiť užívanie lieku, má sa začať s vhodnou liečbou a zvážiť alternatívnu liečbu. Ak sa u pacienta počas užívania sultamicilínu alebo ampicilínu /sulbaktámu vyvinula závažná reakcia, ako je SJS, TEN alebo DRESS, liečba u tohto pacienta sa nesmie nikdy opätovne začať (pozri časť 4.8 – Nežiaduce účinky).

Podobne ako pri ostatných antibiotikách je nutné počas liečby sústavne sledovať, či nedochádza k nežiaducemu rozmnoženiu rezistentných mikroorganizmov vrátane hubových infekcií.
Pri superinfekcii je potrebné podávanie lieku prerušiť a začať príslušnú liečbu.

Pri užívaní takmer všetkých antibiotík, vrátane sultamicilínu, boli hlásené hnačky súvisiace s *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile* associated diarrhea - CDAD). Stupeň závažnosti týchto hnačiek môže byť od miernych hnačiek až po smrteľnú kolitídu. Liečba antibiotikami mení normálnu črevnú flóru a má za následok nadmerný rast *C. difficile.*

C. difficile produkuje toxíny A a B, ktoré napomáhajú rozvoju CDAD. Hypertoxín produkovaný kmeňmi *C. difficile* spôsobuje zvýšenú morbiditu a mortalitu, pretože tieto infekcie môžu byť odolné na liečbu antibiotikami a môžu vyžadovať kolektómiu. U všetkých pacientov, u ktorých sa po užívaní antibiotík objaví hnačka, treba myslieť na CDAD. Dôležitá je najmä podrobná anamnéza, keďže výskyt CDAD sa hlásil aj viac ako 2 mesiace od užívania antibiotík.

Poliekové poškodenie pečene, ako cholestatická hepatitída a žltačka, bolo spojené s použitím ampicilínu/sulbaktámu. Pacienti majú byť poučení, aby sa obrátili na svojho lekára, ak sa u nich rozvinú prejavy a príznaky ochorenia pečene (príznaky môžu zahŕňať nevoľnosť, únavu, žltačku a zvýšenie hladín pečeňových enzýmov) (pozri časť 4.8 - Nežiaduce účinky).

Keďže infekčná mononukleóza je vírusovej etiológie, ampicilín sa nemá používať na jej liečbu.
U pacientov s infekčnou mononukleózou, ktorí dostali ampicilín, sa vyvinul vo vysokom percente kožný exantém.

Pri dlhodobej liečbe sa odporúča pravidelne kontrolovať možné poruchy funkcie orgánov, vrátane funkcie obličiek, pečene a hematopoetického systému.

Podávanie sultamicilínu spôsobuje vysokú koncentráciu ampicilínu v moči. Vysoké koncentrácie ampicilínu v moči môžu viesť k falošne pozitívnym reakciám pri testovaní na prítomnosť glukózy v moči použitím Clinitest™, Benediktovho alebo Fehlingovho roztoku. Odporúča sa použiť glukózový test založený na enzymatickej glukózo-oxidázovej reakcii (ako je *Clinistix*™ alebo *Testape*™*)*.
Po podaní ampicilínu tehotným ženám bol zaznamenaný prechodný pokles plazmatickej koncentrácie celkového konjugovaného estriolu, estriol-glukuronidu, konjugovaného estrónu a estradiolu.

UNASYN 375 mg obsahuje laktózu a sodík
Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou by nemali užívať tento liek.

Každá tableta obsahuje 1,58 mg (0,07 mmol) sodíka, čo zodpovedá menej ako 1 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Alopurinol: súbežné perorálne podávanie alopurinolu a ampicilínu významne zvyšuje pravdepodobnosť výskytu kožného exantému u pacientov, ktorí užívajú oba lieky v porovnaní s pacientami, ktorí užívajú len samotný ampicilín.

Bakteriostatické lieky (chloramfenikol, erytromycín, sulfónamidy a tetracyklíny): bakteriostatické lieky môžu interferovať s baktericídnymi účinkami penicilínov, preto je lepšie sa vyhnúť ich súbežnému podávaniu.

Metotrexát: súbežné podávanie s penicilínmi viedlo ku zníženiu klírensu metotrexátu a k zodpovedajúcemu nárastu toxicity metotrexátu. Pacientov treba pozorne monitorovať. Môže byť potrebné zvýšiť dávku leukovorínu a podávať ho dlhší čas.

Nesteroidné protizápalové lieky (kyselina acetylsalicylová, indometacín a fenylbutazón): kyselina acetylsalicylová, indometacín a fenylbutazón môžu predĺžiť elimináciu penicilínov, čo sa preukázalo predĺžením eliminačného polčasu penicilínov.

Ovplyvnenie výsledkov laboratórnych testov
Sultamicilín môže interferovať s niektorými diagnostickými testami, napr. testami na stanovenie glukózy v moči pomocou síranu meďnatého; priamym antiglobulínovým testom (Coombsov test) a niektorými testami na stanovenie bielkovín v moči alebo sére. Testy s použitím baktérii, napr. Guthrieho test na fenylketonúriu s použitím organizmov *Bacillus subtilis* môžu byť tiež ovplyvnené, pokiaľ pacienti užívajú penicilíny. Falošne pozitívna glykozúria sa môže pozorovať pri analýze moču (urinanalýze) pomocou Benediktovho činidla, Fehlingovho činidla a Clinitestu®. Odporúča sa použiť glukózové testy založené na enzymatických reakciách glukózooxidázy (ako je Clinistix™ alebo Testape ™). Po podávaní ampicilínu tehotným ženám sa zaznamenali prechodné zníženia plazmatických koncentrácií celkového konjugovaného estriolu, estriol-glukuronidu, konjugovaného estrónu a estradiolu.

Antikoagulanciá: betalaktámové antibiotiká, vrátane sultamicilínu môžu spôsobiť zmeny v agregácii krvných doštičiek a v koagulačných testoch. Tieto účinky môžu byť zosilnené podávaním antikoagulancií. Pacienti majú byť starostlivo sledovaní.

Probenecid: probenecid pri súbežnom použití znižuje tubulárnu sekréciu ampicilínu a sulbaktámu v obličkách; tento účinok má za následok zvýšenie a predĺženie sérových koncentrácií, predĺžený polčas eliminácie a zvýšené riziko toxicity.

Živé očkovacie látky: antibiotiká môžu znížiť terapeutický účinok živých očkovacích látok zabránením množenia kmeňa očkovacej látky, ktorý je potrebný na vyvolanie imunitnej odpovede. U pacientov užívajúcich sultamicilín a počas 3 dní po použití antibiotík, vrátane sultamicilínu, je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu so živou očkovacou látkou.

Sulfasalazín: súbežné použitie sulfasalazínu s betalaktámovými antibiotikami vrátane sultamicilínu môže znížiť bakteriálny metabolizmus sulfasalazínu na jeho aktívny metabolit kyselinu 5-aminosalicylovú (mesalazín) v čreve. Klinický význam tejto interakcie liečiv však nie je známy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita
Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku sultamicilínu na fertilitu u ľudí. Reprodukčné štúdie na zvieratách nepotvrdili poškodenie fertility v dôsledku podávania sultamicilínu (pozri časť 5.3).

Gravidita
Reprodukčné štúdie na zvieratách nepotvrdili poškodenie plodu v dôsledku podávania sultamicilínu (pozri časť 5.3). Sulbaktám a ampicilín prestupuje cez placentárnu bariéru. Avšak bezpečnosť použitia

u žien počas gravidity nebola stanovená. Preto sa má sultamicilín podávať počas gravidity len v prípade, ak potenciálne prínosy prevýšia potenciálne riziko.

Dojčenie
Ampicilín a sulbaktám sa vylučujú do materského mlieka v nízkych koncentráciách. Použitie sultamicilínu u dojčiacej matky môže u novorodenca spôsobiť senzibilizáciu, hnačku, kandidózu a kožnú vyrážku. Použitie sultamicilínu počas dojčenia sa neodporúča.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Je potrebné vziať do úvahy, že sa môže ojedinele vyskytnúť závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Všetky nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytovali v terapeutických štúdiách s opakovanou dávkou sultamicilínu u dospelých, sú vymenované v nižšie uvedenej tabuľke podľa triedy a frekvencie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100, < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000, < 1/100), zriedkavé (< 1/1 000) a neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	**Nežiaduci účinok**	**Frekvencia**
Infekcie a nákazy	kandidóza	časté
	pseudomembranózna kolitída	neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopénia, *agranulocytóza, anémia, eozinofília, hemolytická anémia, leukopénia, neutropénia, trombocytopenická purpura*	neznáme
Poruchy imunitného systému	anafylaktická reakcia, anafylaktický šok, Kounisov syndróm, precitlivenosť	neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	*hypokaliémia*	neznáme
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	časté
	závrat	menej časté
	ospalosť, sedácia, *kŕče*	neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe	neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	veľmi časté
	nauzea, vracanie, bolesť brucha,	časté
	stomatitída, meléna, *glositída*	menej časté
	enterokolitída, dyspepsia, dysgeúzia, zmena sfarbenia jazyka, sucho v ústach	neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	žltačka (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní), abnormálna funkcia pečene, *cholestáza, cholestatická hepatitída, hyperbilirubinémia*	neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava, nepokoj	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, pruritus	časté
	dermatitída	menej časté

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Frekvencia
	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami, multiformný erytém (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní), angioedém, urtikária, erytém, *exfoliatívna dermatitída* (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní), *akútna generalizovaná exantematózna pustulóza, lineárna IgA dermatóza*	neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	*tubulointersticiálna nefritída*	neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotrasferázy (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní), *nezvyčajná agregácia krvných doštičiek*	neznáme

Nežiaduce účinky uvedené *kurzívou* sú spojené s IM/IV podávaním ampicilínu a/alebo sulbaktámu/ampicilínu (môžu sa vyskytnúť pri podávaní sultamicilínu).

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

K dispozícii sú len obmedzené informácie týkajúce sa akútnej toxicity sodnej soli ampicilínu a sodnej soli sulbaktámu u ľudí. Predpokladá sa, že predávkovanie liekom vyvolá zvýraznené nežiaduce účinky, ktoré boli hlásené počas užívania lieku. Je potrebné si uvedomiť, že vysoké koncentrácie betalaktámových antibiotík v mozgovomiechovom moku môžu spôsobiť neurologické prejavy vrátane záchvatov. V prípade výskytu záchvatov sa odporúča sedácia podaním diazepamu. Nakoľko sa sultamicín aj sulbaktám odstraňujú z obehu hemodialýzou, tento postup môže zvýšiť elimináciu lieku z tela, ak predávkovanie nastane 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: J01CR04

Mechanizmus účinku
Ampicilín je polosyntetický aminopenicilín, ktorý nie je rezistentný voči betalaktamáze. Sulbaktám je inhibítor betalaktamáz a je štruktúrálne podobný ampicilínu a iným penicilínom.
Mechanizmus účinku ampicilínu je založený na inhibícii syntézy bakteriálnej bunkovej steny prostredníctvom väzby na penicilín viažuce proteíny (*penicillin-binding proteins;* PBP), ako sú transpeptidázy. Výsledkom je baktericídny účinok.

V kombinácii so sulbaktámom je inhibovaná inaktivácia ampicilínu určitými betalaktamázami. Sulbaktám chráni ampicilín pred degradáciou väčšiny betalaktamáz stafylokokov, niekoľkými betalaktamázami kódovanými plazmidmi (napr. TEM, OXA, SHV, CTX M) a určitými chromozomálne kódovanými betalaktamázami gramnegatívnych baktérií. Tieto betalaktamázy môžu

byť prítomné napríklad v *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*., *Proteus mirabilis* a *Haemophilus influenzae*. Spektrum antibakteriálneho pôsobenia ampicilínu je teda rozšírené na baktérie, ktorých betalaktamázy môžu byť inhibované sulbaktámom.

Rezistencia

Rezistencia na ampicilín/sulbaktám môže vzniknúť nasledovnými mechanizmami:

- inaktivácia ampicilínu betalaktamázami, ktoré nie sú inhibované sulbaktámom.
- znížená afinita PBP na ampicilín: získaná rezistencia u pneumokokov a iných streptokokov na ampicilín/sulbaktám je založená na modifikácii ich PBP spôsobenej mutáciou. Tento mechanizmus sa taktiež vyskytuje u enterokokov a *Haemophilus influenzae.* Stafylokoky rezistentné na meticilín (oxacilín) získali ďalší PBP (PBP2a) so zníženou afinitou na ampicilín a všetky ostatné betalaktámové antibiotiká (okrem tých, ktoré sú špecificky určené na PBP2a).
- u gramnegatívnych baktérií môže znížená penetrácia cez vonkajšiu membránu zabrániť dosiahnutiu adekvátnych cieľových hladín ampicilínu.
- ampicilín sa môže aktívne transportovať z bunky pomocou efluxných púmp.

Existuje čiastočná alebo úplná skrížená rezistencia medzi ampicilínom/sulbaktámom a niektorými penicilínmi, cefalosporínmi a inými kombináciami inhibítorov betalaktám/betalaktamázy, v závislosti od mikroorganizmu.

Hraničné hodnoty na testovanie citlivosti

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) sú:

Organizmus[b]	**Minimálna inhibičná koncentrácia (mg/l)**[a]	
	citlivý (≤ S)	**rezistentný (R >)**
Enterobacterales (predtým *Enterobacteriaceae*)[c]	8	8
Enterococcus spp	4	8
Haemophilus influenzae[d]	1	1
Moraxella catarrhalis[d]	1	1
Grampozitívne anaeróby (okrem *Clostridioides difficile*)	4	8
Gramnegatívne anaeróby	4	8
S druhmi nesúvisiace (PK-PD)	2	8

[a] Koncentrácie ampicilínu, v prítomnosti fixnej koncentrácie sulbaktámu v množstve 4 mg/l.

[b] Väčšina stafylokokov sú producenti penicilináz, ktoré ich robia odolnými voči benzylpenicilínu, fenoxymetylpenicilínu, ampicilínu, amoxicilínu, piperacilínu a tikarcilínu. Keď sú stafylokoky citlivé na benzylpenicilín a cefoxitín, môžu byť hlásené ako citlivé na vyššie uvedené liečivá. Avšak účinnosť perorálnych liekových foriem, najmä fenoxymetylpenicilínu, je neistá. Izoláty, ktoré sa ukážu ako odolné voči benzylpenicilínu, ale citlivé na cefoxitín, sú citlivé na kombinácie s inhibítorom β-laktamázy, izoxazolylpenicilíny (oxacilín, kloxacilín, dikloxacilín a flukloxacilín), nafcilín a mnohé cefalosporíny. S výnimkou ceftarolínu a ceftobiprolu sú izoláty rezistentné na cefoxitín rezistentné voči všetkým beta-laktámovým antibiotikám. *S. saprophyticus* citlivý na ampicilín je *mecA* - negatívny a citlivý na ampicilín, amoxicilín a piperacilín (bez alebo s inhibítorom betalaktamáz).

Streptokokové skupiny A, B, C a G neprodukujú betalaktamázu. Pridanie inhibítora betalaktamázy nezvyšuje klinický prínos.

Streptococcus pneumoniae: K vylúčeniu mechanizmu rezistencie na betalaktámy sa použije disk s obsahom 1 mg oxacilínu. Pre viac informácie pozrite EUCAST hraničné hodnoty. Citlivosť je odvodená od ampicilínu (MIC alebo priemeru zóny).

Skupina viridujúcich streptokokov: U izolátov citlivých na penicilín môže byť citlivosť odvodená od penicilínu alebo ampicilínu. U izolátov rezistentných na penicilín môže byť citlivosť odvodená od ampicilínu.

[c] *Enterobacterales* divokého typu sú kategorizované ako citlivé na aminopenicilíny. Niektoré krajiny preferujú kategorizovať divoké typy izolátov E.coli a P. mirabilis ako „citlivé, zvýšená expozícia“. Ak je to tento prípad, použite hraničnú hodnotu MIC; S ≤ 0.5 mg/l a zodpovedajúcu hraničnú hodnotu pre priemer inhibičnej zóny S ≥ 50 mm.

[d] Citlivosť sa dá odvodiť z citlivosti na kombináciu amoxicilín - kyselina klavulánová.

Stafylokoky, ktoré sú citlivé na cefoxitín alebo na oxacilín, môžu byť považované za citlivé na ampicilín-sulbaktám.
Streptokoky neprodukujú betalaktamázy; preto možno citlivosť na ampicilín-sulbaktám odvodiť od citlivosti na penicilíny samotné.
Citlivosť *Streptococcus pneumoniae* a skupiny viridujúcich streptokokov môže byť odvodená od citlivosti na ampicillin.
Citlivosť skupín *Streptococcus* A, B, C a G možno odvodiť od citlivosti na benzylpenicilín.

Prevalencia získanej rezistencie sa môže v prípade vybraných druhov geograficky a časovo líšiť a preto sú žiaduce lokálne informácie o rezistencii, najmä pri liečbe závažných infekcií. Podľa potreby sa má požiadať o radu odborníka, ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že užitočnosť ampicilínu/sulbaktámu pri niektorých typoch infekcií je prinajmenšom sporná.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah
Účinnosť závisí predovšetkým od dĺžky času, pri ktorom zostáva hladina neporušeného ampicilínu nad minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC) infekčného mikroorganizmu.

Bežne citlivé druhy

- **Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy**

Enterococcus faecalis
Staphylococcus spp. (citlivý na meticilín)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae (negatívny na oxacilínový diskový test)
Streptococcus pyogenes
Skupina viridujúcich streptokokov (citlivý na ampicilín)

- **Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy**

Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis

- **Anaeróbne grampozitívne a gramnegatívne mikroorganizmy**

Bacteroides spp.
Clostridium spp. (s výnimkou *Clostridioides difficile*)
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Druhy, u ktorých môže byť získaná rezistencia problém

- **Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy**

Enterococcus faecium

- **Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy**

Enterobacterales s rozšíreným spektrom betalaktamáz

Inherentne rezistentné mikroorganizmy

- **Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy**

Staphylococcus spp. (citlivý na meticilín)

- **Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy**

komplex *Burkholderia cepacia*
Citrobacter freundii
Elizabethkingia meningoseptica
komplex *Enterobacter cloacae*
Enterobacter aerogenes
Hafnia alvei
Morganella morganii
Ochrobactrum anthropi
Providencia rettgeri
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Stenotrophomonas maltophilia
Yersinia enterocolitica

- **Iné mikroorganizmy**

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Legionella pneumophila
Mycoplasma spp.
Ureaplasma urealyticum

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podávaní u ľudí dochádza počas absorpcie k hydrolýze sultamicilínu na ampicilín a sulbaktám, obidve látky sa dostávajú do systémovej cirkulácie v molárnom pomere 1:1. Biologická dostupnosť perorálnej dávky zodpovedá 80 % rovnakej dávky sulbaktámu a ampicilínu podávanej intravenózne. Podávanie po jedle nemá vplyv na systémovú biologickú dostupnosť. Maximálne sérové koncentrácie ampicilínu uvoľneného zo sultamicilínu sú približne 2-krát vyššie ako pri rovnakej dávke perorálne podávaného samotného ampicilínu.

Distribúcia

Väzba sulbaktámu a ampicilínu na bielkoviny *in vitro* bola 38 % pre sulbaktám a 28 % pre ampicilín. Distribučné objemy sulbaktámu aj ampicilínu sú podobné. Ampicilín a sulbaktám sú značne distribuované v tele, prechádzajú placentou a v nízkych koncentráciách sa vylučujú do materského mlieka.

Biotransformácia

Sultamicilín sa počas absorpcie hydrolyzuje na sulbaktám a ampicilín, obidve liečivá sa dostávajú do systémovej cirkulácie v molárnom pomere 1:1. Obe liečivá sa vo veľkej miere (približne 75 %) vylučujú močom v nezmenenej aktívnej forme. Malé množstvo ampicilínu sa metabolizuje na kyselinu penicilínovú, ktorá sa vylučuje močom.

Eliminácia

Biologické polčasy u zdravých dobrovoľníkov sú približne 0,75 h pre sulbaktám a 1 h pre ampicilín, pričom 50 % – 75 % z každej látky sa vylúčilo močom v nezmenenej aktívnej forme. Biologický polčas je predĺžený u starších pacientov a u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Kinetika eliminácie ampicilínu aj sulbaktámu je podobne ovplyvnená u pacientov s poruchou funkcie obličiek, preto sa očakáva, že pomer koncentrácie v krvi zostane konštantný bez ohľadu na funkciu obličiek.

Probenecid znižuje tubulárnu sekréciu ampicilínu a sulbaktámu v obličkách. Súbežné podávanie probenecidu a sultamicilínu vedie ku zvýšeniu a predĺženiu hladín ampicilínu a sulbaktámu v krvi (pozri časť 4.5 Liekové a iné interakcie).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U laboratórnych zvierat sa pozorovala reverzibilná glykogenóza, tento jav bol závislý od dávky a času a nepredpokladá sa, že by sa vyvinula pri terapeutických dávkach a zodpovedajúcich plazmatických hladinách, ktoré sa dosahujú počas relatívne krátkych období kombinovanej liečby ampicilínom/sulbaktámom u človeka.

Dlhodobé štúdie na hodnotenie karcinogénneho potenciálu u zvierat sa neuskutočnili. Jednotlivé zložky sultamicilínu (ampicilín/sulbaktám) boli negatívne v testoch na mutagenitu.

Reprodukčné štúdie sa uskutočnili u myší a potkanov s oveľa vyššími dávkami ako sú dávky u ľudí a neodhalili žiadny dôkaz o poruche fertility alebo poškodení plodu pôsobením sultamicilínu.

Štúdie na morčatách preukázali, že intravenózne podanie ampicilínu znížilo tonus maternice, frekvenciu kontrakcií, intenzitu kontrakcií a trvanie kontrakcií. Nie je však známe, či používanie sultamicilínu u ľudí počas pôrodu vyvoláva okamžité alebo oneskorené nežiaduce účinky na plod, či predlžuje trvanie pôrodu alebo či zvyšuje pravdepodobnosť nevyhnutnosti kliešťového pôrodu alebo iných pôrodných zásahov alebo resuscitácie novorodenca.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:
laktóza
sušený kukuričný škrob
sodná soľ karboxymetylškrobu
hyprolóza
stearát horečnatý

Filmotvorná vrstva:
hypromelóza
oxid titaničitý E171
mastenec
makrogol 6000

6.2 Inkompatibility

Žiadne.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (nepriehľadná blistrová podložka PVC/PVdC uzavretá spodnou fóliou Al/PVdC), písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Balenie obsahuje: 10 alebo 12 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0273/93-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum registrácie: 20. decembra 1993
Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. júna 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2025