

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 g ampicilinu (ve formě sodné soli ampicilinu) a 0,5 g sulbaktamu (ve formě sodné soli sulbaktamu).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 5 mmol (115,1 mg) sodíku.

3 LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok [prášek na injekci/infuzi]

Bílý nebo téměř bílý prášek.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ampicillin/Sulbactam Noridem je vhodný k léčbě následujících infekcí u dospělých a pediatrických pacientů (od narození do 18 let) (viz body 4.2, 4.4, 5.1):

- závažné akutní infekce ucha, nosu a krku, jako je otitis media, sinusitida a epiglottitida s doprovodnými systémovými známkami a příznaky;
- akutní exacerbace chronické bronchitidy (po adekvátní diagnostice);
- komunitní pneumonie;
- infekce ledvin a dolních močových cest, včetně pyelonefritidy;
- intraabdominální infekce;
- gynekologické infekce;
- infekce kůže a měkkých tkání, zejména infekce hlubších vrstev kůže, infekce po kousnutí zvířetem, závažné zubní abscesy s lokálně difúzní infekcí.

Perioperační profylaxe při břišních a pánevních operacích u dospělých.

Je třeba řídit se oficiálními doporučení ohledně správného používání antibiotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Při volbě dávky ampicilinu/sulbaktamu k léčbě konkrétní infekce je třeba zohlednit následující faktory:

- předpokládané patogeny a jejich pravděpodobnou citlivost na antibakteriální látky;
- závažnost a lokalizaci infekce;
- věk pacienta, tělesná hmotnost a renální funkce, jak je uvedeno níže.

Dospělí a dospívající > 40 kg tělesné hmotnosti

Doporučená dávka ampicilinu/sulbaktamu pro dospělé je 0,5 g/0,25 g až 2 g/1 g každých 6 až 8 hodin. Maximální denní dávka pro dospělé je 8 g ampicilinu/4 g sulbaktamu.

V závislosti na závažnosti onemocnění může být indikováno častější nebo méně časté podání přípravku Ampicillin/Sulbactam Noridem. Méně závažné stavy lze léčit dávkou přípravku Ampicillin/Sulbactam Noridem každých 12 hodin.

K léčbě nekomplikované gonorey se přípravek Ampicillin/Sulbactam Noridem podává jako jednorázová intramuskulární dávka 2× dávka přípravku Ampicillin/Sulbactam Noridem 1 g/0,5 g, ekvivalent 2 g ampicilinu a 1 g sulbaktamu. V tomto případě je navíc třeba užít 1 g probenecidu, aby se dosáhlo delšího trvání sérových koncentrací těchto léčivých látek.

Profylaxe chirurgických infekcí

K profylaxi chirurgických infekcí má být podán ampicilin/sulbaktam v dávce 1 g/0,5 g až 2 g/1 g při indukci anestezie, aby byl během výkonu dostatek času na dosažení účinných koncentrací v séru a tkáních. Dávka přípravku Ampicillin/Sulbactam Noridem může být opakována každých 6 až 8 hodin. Profylaktické podání přípravku Ampicillin/Sulbactam Noridem se obvykle ukončuje 24 hodin po operaci, pokud není indikováno terapeutické podávání přípravku Ampicillin/Sulbactam Noridem.

Pediatrická populace

Dospívajícím s tělesnou hmotností < 40 kg, dětem, batolatům, kojencům a novorozencům od druhého týdne života je obvykle podána denní dávka 100 mg ampicilinu/kg těl. hm. a 50 mg sulbaktamu/kg těl. hm. rozdělená do dílčích dávek podaných každých 6 nebo 8 hodin.

V prvním týdnu života se podává novorozencům (zejména předčasně narozeným) 50 mg ampicilinu/kg těl. hm. denně a 25 mg sulbaktamu/kg těl. hm. denně rozdělené do dílčích dávek každých 12 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu rovna nebo nižší než 30 ml/min) se kinetika exkrece ampicilinu a sulbaktamu chová identicky, takže příslušné plazmatické poměry také zůstávají konstantní. U těchto pacientů mají být intervaly dávkování přípravku Ampicillin/Sulbactam Noridem prodlouženy v souladu se standardním postupem pro léčbu ampicilinem.

Doporučené dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin:

Clearance kreatininu (ml/min)	Dávkovací interval
> 30	6 až 8 h
15 až 30	12 h
5 až 14	24 h
< 5	48 h

Dialyzovaní pacienti

Ampicilin a sulbaktam jsou ve stejné míře eliminovány z krevního oběhu hemodialýzou. Přípravek Ampicillin/Sulbactam Noridem má být podán ihned po dialýze a poté v 48hodinových intervalech až do další dialýzy.

Pacienti s poruchou funkce jater

Není potřeba žádná úprava dávky u pacientů s poruchou funkce jater.

Starší pacienti

Není potřeba žádná úprava dávky u starších pacientů bez poruchy funkce ledvin.

Délka léčby závisí na průběhu onemocnění. V závislosti na závažnosti infekce trvá léčba obvykle 5 až 14 dní. V závažných případech onemocnění lze léčbu prodloužit. Léčba má pokračovat až 48 hodin po odeznění horečky a dalších příznaků onemocnění. Při léčbě infekcí způsobených beta-hemolytickými

streptokoky je z bezpečnostních důvodů indikováno prodloužení léčby na minimálně 10 dní, aby se předešlo pozdním komplikacím (revmatická horečka, glomerulonefritida).

Způsob podání

Intravenózní nebo intramuskulární podání po rekonstituci/naředění.

Při intramuskulárním podání je nutné dodržet obvyklý limit objemu injekce.

Pokud celková podávaná dávka přesahuje 5 ml, je třeba objem injekce rozdělit mezi více než jedno místo pro intramuskulární injekci, která jsou pro takové objemy považována za vhodná.

Instrukce k rekonstituci/naředění léčivého přípravku před podáním viz body 6.6 a 6.3.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky a na peniciliny z důvodu rizika anafylaktického šoku. Je třeba zmínit, že může existovat i zkřížená alergie na cefalosporiny.

Přípravek Ampicillin/Sulbactam Noridem je rovněž kontraindikován u infekční mononukleózy a lymfatické leukemie, jelikož u těchto pacientů je vyšší náchylnost ke kožním reakcím podobným spalničkám.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

U pacientů léčených peniciliny, včetně intramuskulárního a intravenózního podání ampicilinu/sulbaktamu, byly pozorovány závažné a příležitostně fatální hypersenzitivní reakce (anafylaktické reakce). U pacientů se známou anamnézou hypersenzitivních reakcí na penicilin a cefalosporiny a/nebo na více alergenů je vyšší pravděpodobnost, že se tyto reakce vyskytnou. Pokud se vyskytnou alergické reakce, je nutné podávání antibiotika ukončit a zahájit vhodná terapeutická opatření. Závažné akutní hypersenzitivní reakce vyžadují okamžitou urgentní léčbu epinefrinem, kyslíkem, intravenózním podáním steroidů a opatřeními k zajištění průchodnosti dýchacích cest, případně s externí ventilací pomocí intubace (zajištění dýchacích cest).

Kožní mykózy a penicilin

Vzhledem k tomu, že mezi kožními plísněmi a penicilinem může existovat společná antigenita, nelze vyloučit hypersenzitivní reakce podobné těm, které se vyskytují po opakovaném kontaktu, a to ani při prvním podání penicilinu u osob, které v současné době trpí nebo v minulosti trpěly mykotickou kožní infekcí.

Laboratorní kontrolní testy/vyšetření

Z preventivních důvodů je třeba kontrolovat hodnoty jaterních enzymů a metabolismus sacharidů, pokud léčba trvá déle než 1 týden, i když při použití ampicilinu/sulbaktamu u pacientů s diabetem mellitem nebyl zjištěn žádný klinicky relevantní účinek na dostupnost glukózy.

Během dlouhodobé léčby (déle než 14 dní) je třeba pravidelně kontrolovat krevní obraz a funkci ledvin. Takové sledování je zvláště důležité u novorozenců, zejména předčasně narozených dětí.

Léčba ampicilinem/sulbaktamem může ovlivnit následující laboratorní vyšetření: neenzymatické metody stanovení cukru v moči mohou poskytnout pozitivní výsledek. Může dojít k interferenci s testem na urobilinogen. Po podání ampicilinu těhotným ženám bylo pozorováno přechodné snížení plazmatické koncentrace různých estrogenů. Tento účinek se může vyskytnout také během léčby ampicilinem/sulbaktamem.

Necitlivé mikroorganismy

Stejně jako při jakékoli antibiotické léčbě je třeba věnovat pozornost příznakům nadměrného růstu necitlivých mikroorganismů (včetně plísní). Jakmile dojde k infekci těmito organismy, je třeba léčbu ukončit a/nebo zahájit vhodnou léčbu.

Závažné kožní reakce

U pacientů léčených ampicilinem/sulbaktamem byly hlášeny závažné kožní reakce, jako jsou toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), exfoliativní dermatitida, erythema multiforme a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). Pokud se u pacientů objeví závažná kožní reakce, je třeba léčbu ampicilinem/sulbaktamem ukončit a zahájit odpovídající terapeutická opatření (viz bod 4.8).

Pokud se objeví příznaky alergických reakcí (např. kožní vyrážka, pruritus, výsev kopřivky, makulopapulární vyrážka, morbiliformní vyrážka), je nutné léčbu tímto přípravkem ukončit.

Vyrážka po ampicilinu

Typická morbiliformní vyrážka po ampicilinu, která se objevuje 5 až 11 dní po zahájení léčby, umožňuje další terapii deriváty penicilinu.

Průjem/pseudomembranózní kolitida vyvolaná bakterií *Clostridioides difficile*

Bylo hlášeno, že průjem vyvolaný bakterií *Clostridioides difficile* (CDAD) se vyskytuje při používání téměř všech antibiotik, včetně ampicilinu/sulbaktamu, a jeho závažnost se pohybuje od mírného průjmu po těžký a přetrvávající průjem. V takových případech je třeba zvážit s antibiotiky související pseudomembranózní kolitidu, která se vyskytuje zřídka, ale může být život ohrožující nebo fatální. Léčba antibiotiky mění normální střevní flóru, což může vést k nadměrnému růstu bakterií *C. difficile*. V těchto případech je proto nutné okamžitě ukončit podávání ampicilinu/sulbaktamu a zahájit vhodnou léčbu (např. vankomycin perorálně v dávce 250 mg čtyřikrát denně). Antiperistaltika jsou kontraindikována.

C. difficile produkuje toxiny A a B, které přispívají k rozvoji CDAD. Kmeny bakterie *C. difficile* produkující hypertoxiny jsou spojeny se zvýšenou morbiditou a mortalitou, protože takové infekce mohou být terapeuticky refrakterní na antibiotickou léčbu a mohou vyžadovat kolektomii. CDAD je proto nutné zvážit u všech pacientů, u kterých se po použití antibiotik objeví průjem. V takových případech je nutné pečlivě zaznamenat anamnézu, protože CDAD se může objevit až 2 měsíce po ukončení antibiotické terapie.

Léčivé přípravky způsobující poškození jater

Poškození jater vyvolané léčivými přípravky, včetně cholestatické hepatitidy se žloutenkou, bylo spojeno s používáním ampicilinu/sulbaktamu. Pacientům má být doporučeno, aby informovali svého lékaře, pokud se u nich objeví známky a příznaky jaterního onemocnění (viz bod 4.8).

Záchvaty křečí

Záchvaty křečí se mohou vyskytnout u používání všech penicilinů v důsledku velmi vysokých sérových koncentrací. Proto je třeba dávkování provádět s opatrností, zejména pokud je porušena funkce ledvin.

Ampicillin/Sulbactam Noridem obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 115,1 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 5,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Maximální denní dávka tohoto léčivého přípravku 8 g ampicilinu/4 g sulbaktamu obsahuje 920,8 mg sodíku, což odpovídá 46 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO pro dospělého. Ampicillin/Sulbactam Noridem má vysoký obsah sodíku. Je to nutno vzít v úvahu při podávání u pacientů s dietou s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Významné jsou následující interakce mezi tímto léčivým přípravkem a jinými léčivými látkami:

Jiná antibiotika nebo chemoterapeutika

Kombinace ampicilin/sulbaktam nemá být kombinována s bakteriostatickými chemoterapeutiky nebo antibiotiky, jako jsou tetracykliny, erythromycin, sulfonamidy nebo chloramfenikol, protože může dojít k oslabení účinku.

Aminoglykosidy

Studie *in vitro* prokázaly, mísení ampicilinu s aminoglykosidy vede k významné vzájemné inaktivaci; pokud se tyto dvě skupiny léčiv podají souběžně, mají být podány na různých místech a s odstupem nejméně 1 hodiny (viz bod 6.2).

Alopurinol

U pacientů se dnou léčených alopurinolem se při souběžném podávání ampicilinu/sulbaktamu častěji vyskytují nežádoucí kožní reakce.

Antikoagulancia

Změny v agregaci trombocytů a protrombinovém čase, ke kterým dochází při parenterálním podání penicilinů, mohou být zesíleny při souběžném podání antikoagulancií.

Methotrexát

Současné podání methotrexátu a penicilinů vedlo ke snížení clearance methotrexátu a odpovídajícímu zvýšení toxicity methotrexátu. Pacienti mají být pečlivě sledováni; je třeba zvážit zvýšení dávky a prodloužené podání leukovorinu.

Probenecid

V důsledku inhibice renální exkrece (tubulární sekrece) vede souběžné podání probenecidu k vyšším a déle trvajícím koncentracím ampicilinu a sulbaktamu v séru a koncentracím ampicilinu v žluči, jakož i k prodloužení eliminačního poločasu a zvýšenému riziku toxicity.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití kombinace ampicilinu a sulbaktamu u těhotných žen jsou omezené (mezi 200 a 300 těhotenstvími se známým výsledkem). Ampicilin a sulbaktam procházejí placentární bariérou.

Studie na zvířatech neprokázaly žádné přímé ani nepřímé nežádoucí účinky z hlediska reprodukční toxicity (viz bod 5.3).

Z preventivních důvodů je vhodné se během těhotenství vyhnout podávání přípravku Ampicillin/Sulbactam Noridem, pokud klinický stav nevyžaduje léčbu kombinací ampicilinu a sulbaktamu.

Kojení

Ampicilin (~0,11 až 3 mg/l) a sulbaktam (~0,13 až 2,8 mg/l) se v malém množství vylučují do mateřského mléka. Neočekávají se žádné účinky na kojené novorozence/děti, protože systémová expozice kojící ženy ampicilinu/sulbaktamu je zanedbatelná. Ampicilin/sulbaktam lze podávat v období kojení.

Nicméně, u kojených dětí se však mohou vyskytnout hypersenzitivní reakce, průjem nebo kolonizace sliznic kvasinkami, což v některých případech může vyžadovat přerušování kojení.

Fertilita

Reprodukční studie na zvířatech neprokázaly žádné poškození fertility spojené s podáváním ampicilinu a sulbaktamu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neuplatňuje se.

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud se vyskytnou následující příznaky:

- závažné hypersenzitivní reakce
 - jako jsou angioedém, otok obličeje, otok jazyka, otok vnitřní části hrtanu se zúžením dýchacích cest, palpitace, edyspnoe, léková horečka, eozinofilie, sérová nemoc, hemolytická anémie, alergická vaskulitida, nefritida, pokles krevního tlaku, Kounisův syndrom, anafylaktoidní reakce včetně anafylaktického šoku;
- závažné kožní reakce
 - jako jsou erythema exsudativum multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza [Lyellův syndrom];
- závažný a přetrvávající průjem;
- s antibiotiky související pseudomembranózní kolitida, která se vyskytuje zřídka, ale může být život ohrožující;

Léčba ampicilinem/sulbaktamem má být ukončena a má být zahájena vhodná léčba (viz bod 4.4).

Všechny nežádoucí účinky jsou zde uvedeny samostatně podle tříd orgánových systémů MedDRA. V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle stupně závažnosti.

Tabulka nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace					Pseudomembranózní kolitida
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie, trombocytopenie, eozinofilie	Leukopenie, neutropenie		Myelosuprese, pancytopenie	Hemolytická anémie, agranulocytóza, trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému					Anafylaktický šok, anafylaktická reakce, anafylaktoidní šok, anafylaktoidní reakce, hypersenzitivita, edém laryngu, léková horečka, sérová nemoc
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy			Záchvaty křečí, závrať, somnolence, sedace
Srdeční poruchy					Kounisův syndrom, palpitace
Cévní poruchy	Flebitida				
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy					Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Zvracení	Bolest břicha, nauzea, glositida,		Enterokolitida, stomatitida, změna barvy jazyka,

Třída orgánových systémů	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
			flatulence		melena, dyspepsie, otok jazyka,
Poruchy jater a žlučových cest	Hyperbilirubinemie (viz bod 4.4)				Cholestatická hepatitida, cholestáza, hepatální cholestáza, jaterní dysfunkce, žloutenka (viz bod 4.4)
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Kožní vyrážka (exantém), pruritus			Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, akutní generalizovaná exantematická pustulóza (AGEP), exfoliativní dermatitida, angioedém, kopřívka, výsev kopřivky, erytém, dermatitida, makulopapulární vyrážka, morbiliformní vyrážka, alergická vaskulitida (viz bod 4.4)
Poruchy ledvin a močových cest					Tubulointericiální nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest v místě vpichu (po intramuskulárním podání)	Únava malátnost, mukozitida	Pyrexie		Reakce v místě vpichu, edém obličeje
Vyšetření	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy, Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (viz bod 4.4)			Prodloužená doba krvácivosti*, Prodloužený protrombinový čas*	Pokles krevního tlaku

*Tyto projevy jsou reverzibilní.

Známé nežádoucí účinky při použití samotného ampicilinu se mohou vyskytnout také při intravenózním podání sodné soli ampicilinu/sodné soli sulbaktamu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosu a rizika léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Zkušenosti s akutní toxicitou ampicilinu/sulbaktamu jsou omezené. V případě předávkování se mohou vyskytnout příznaky odpovídající profilu nežádoucích účinků (viz bod 4.8) ampicilinu/sulbaktamu. V takových případech mohou být popsány nežádoucí účinky pozorovány častěji a v intenzivnější formě. Při velmi vysokých dávkách mohou beta-laktamová antibiotika vést k epileptickým záchvatům.

Jelikož ampicilin a sulbaktam lze odstranit hemodialýzou, lze v případě předávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin dosáhnout zvýšené eliminace hemodialýzou.

Velmi vzácný, ale vždy akutně život ohrožující je nástup anafylaktického šoku, který nepředstavuje skutečnou otravu.

Léčba

Sedace diazepamem při záchvatech křečí způsobených předávkováním. V případě anafylaktického šoku je třeba okamžitě zahájit adekvátní opatření k jeho léčbě.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina

Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci; beta-laktamová antibiotika, kombinace penicilinů, včetně inhibitorů beta-laktamáz

ATC kód: J01CR01

Ampicilin je polosyntetický aminopenicilin, který není rezistentní k beta-laktamázám. Sulbaktam je inhibitor beta-laktamáz, který je strukturálně příbuzný ampicilinu a jiným penicilinům.

Mechanismus účinku

U ampicilinu je mechanismus účinku založen na inhibici syntézy bakteriální buněčné stěny (v růstové fázi) prostřednictvím blokády proteinů vázajících penicilin (PBP), jako jsou transpeptidázy.

Výsledkem je baktericidní účinek.

V kombinaci se sulbaktamem je inaktivace ampicilinu inhibována určitými beta-laktamázami.

Sulbaktam chrání ampicilin před degradací většinou stafylokokových beta-laktamáz, stejně jako před některými plazmidově kódovanými beta-laktamázami (např. TEM, OXA, SHV, CTX-M) a určitými chromozomálně kódovanými beta-laktamázami gramnegativních bakterií. Tyto beta-laktamázy se vyskytují například u bakterií *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* a *Haemophilus influenzae*. Antibakteriální spektrum účinku ampicilinu je rozšířeno o bakterie, jejichž beta-laktamázy mohou být inhibovány sulbaktamem.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Účinnost je do značné míry závislá na době, po kterou je hladina léčivé látky ampicilinu vyšší než minimální inhibiční koncentrace (MIC) daného patogenu.

Mechanismy rezistence

Rezistence k ampicilinu/sulbaktamu může být založena na následujících mechanismech:

- inaktivace beta-laktamázy: Ampicilin/sulbaktam nemá dostatečnou účinnost proti bakteriím produkujícím beta-laktamázu, jejichž beta-laktamáza není inhibována sulbaktamem.
- snížená afinita PBP k ampicilinu: Získaná rezistence pneumokoků a dalších streptokoků na ampicilin/sulbaktam je důsledkem modifikace stávajících PBP jako výsledek mutace. U stafylokoků rezistentních k meticilinu (oxacilinu) je za rezistenci zodpovědná tvorba dalšího PBP se sníženou afinitou k ampicilinu.
- nedostatečná penetrace ampicilinu přes vnější buněčnou stěnu gramnegativních bakterií může mít za následek nedostatečnou inhibici PBP.
- Ampicilin může být aktivně transportován z buňky efluxní pumpou.

Mezi ampicilinem/sulbaktamem a peniciliny, cefalosporiny a dalšími kombinacemi beta-laktamů/inhibitorů beta-laktamáz existuje částečně zkřížená nebo úplně zkřížená rezistence.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Definice - **S**: citlivý při standardní expozici; **I**: citlivý při zvýšené expozici; **R**: rezistentní

Ampicilin/sulbaktam se testuje pomocí řady naředění ampicilinu v přítomnosti konstantní koncentrace sulbaktamu 4 mg/l.

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) ampicilinu a sulbaktamu::

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

Prevalence získané rezistence

Prevalence získané rezistence se může u jednotlivých druhů geograficky i v čase lišit. Proto je žádoucí získat lokální informace o stavu rezistence, zejména při léčbě závažných infekcí. Pokud je na základě lokální situace v oblasti rezistence účinnost ampicilinu/sulbaktamu sporná, je třeba vyhledat odborné terapeutické doporučení. Zejména v případě závažných infekcí nebo selhání léčby je třeba provést mikrobiologickou diagnostiku s identifikací patogenu a jeho citlivosti na ampicilin/sulbaktam.

Prevalence získané rezistence v Německu na základě údajů získaných z národního systému sledování antimikrobiální rezistence (2025):

Běžně citlivé kmeny
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin- senzitivní) £ °
<i>Streptococcus agalactiae</i> °
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
<i>Viridující streptokoky</i> ° ^
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
<i>Citrobacter koseri</i> °
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ° °
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> °
Anaerobní mikroorganismy
<i>Bacteroides fragilis</i> °
<i>Fusobacterium nucleatum</i> °
<i>Fusobacterium necrophorum</i> °

<i>Prevotella</i> spp. °
Kmeny, u kterých může být získaná rezistence problém
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Enterococcus faecium</i> +
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
Přirozeně rezistentní mikroorganismy
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin-rezistentní)
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
<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>
Ostatní mikroorganismy
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° V době zveřejnění tabulky nebyly k dispozici žádné adekvátní údaje. Citlivost je odhadnuta na základě primární literatury, standardních referenčních zdrojů a léčebných doporučení.

£ Všechny meticilin-rezistentní stafylokoky jsou rezistentní k ampicilinu/sulbaktamu

+ Alespoň v jedné oblasti je míra rezistence >50 %.

^ Souhrnný termín pro heterogenní skupinu kmenů streptokoků. Míra rezistence se může lišit v závislosti na konkrétním kmenu streptokoka.

° Aktuální údaje nejsou k dispozici; ve studiích (starších více než 5 let) je podíl rezistentních kmenů uváděn jako <10 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózním i intramuskulárním podání ampicilinu/sulbaktamu se dosahuje vysokých sérových koncentrací. Výsledky farmakokinetických studií na dobrovolnících ukazují sérové koncentrace uvedené v tabulce 1 podle času, dávky a způsobu podání:

Tabulka 1.

Způsob podání	Dávka	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
Intramuskulární	0,25 g sulbaktamu+ 0,5 g ampicilinu	6 9	7 12	6 12	3 6	1 2	0,3 0,4	0,1 0,2

Intramuskulární	0,5 g sulbaktamu+ 1 g ampicilinu	8 10	11 16	12 17	8 13	3 4	1 1	0,4 0,6
Intravenózní	0,5 g sulbaktamu+ 1 g ampicilinu	21 39	15 28	9 14	4 6	1 1	0,4 0,4	0,1 0,2
Intravenózní	1 g sulbaktamu+ 2 g ampicilinu	51 95	37 65	21 33	9 12	2 3	0,7 1	0,3 0,4

Průměrné sérové koncentrace (mg/l)

Při intravenózním podání ampicilinu/sulbaktamu se dosahuje vyšších maximálních sérových koncentrací než po intramuskulárním podání, přičemž biologická dostupnost ampicilinu/sulbaktamu je po intramuskulárním podání prakticky absolutní.

Kromě toho se ampicilin a sulbaktam rychle distribují do velkého počtu tkání, tělních tekutin a sekretů.

Poločas rozpadu ampicilinu i sulbaktamu je u mladších dospělých přibližně 1 hodina a u starších osob přibližně 2 hodiny. Přibližně 80 % obou látek se vylučuje v nezměněné formě ledvinami do 8 hodin po podání jedné dávky ampicilinu/sulbaktamu. Souběžné podávání ampicilinu a sulbaktamu nezpůsobuje žádné klinicky relevantní odchylky od kinetických parametrů žádné z látek při samostatném podání.

5.3 Předklinické údaje o bezpečnosti

Z neklinických údajů vyplývá, že na základě farmakologických studií bezpečnosti, toxicity při opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neexistují žádná zvláštní rizika nad rámec účinků pozorovaných také u lidí.

Nebyly provedeny dlouhodobé studie na zvířatech posuzující kancerogenní potenciál.

Byly provedeny reprodukční studie na myších a potkanech se sultamicilinem v dávkách převyšujících dávku pro člověka. Sultamicilin je perorální proléčivo, které se hydrolyzuje *in vivo* a uvolňuje ampicilin a sulbaktam. Nebyly zjištěny žádné důkazy o poškození fertility nebo poškození plodu.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Přípravek Ampicillin/Sulbactam Noridem nesmí být mísen s krevními složkami nebo roztoky obsahujícími bílkoviny. Vzhledem k chemické inkompatibilitě mezi peniciliny a aminoglykosidy, která způsobuje inaktivaci aminoglykosidů, nesmí být přípravek Ampicillin/Sulbactam Noridem mísen s aminoglykosidy v injekční stříkačce nebo infuzním roztoku. Obě látky musí být podány na různých místech v intervalu nejméně 1 hodiny.

Následující látky jsou rovněž inkompatibilní, a proto musí být podány odděleně: metronidazol; injekční deriváty tetracyklinu, jako je oxytetracyklin, rolitetracyklin a doxycyklin; také sodná sůl thiopentalu; prednisolon; prokain 2 %; suxamethonium-chlorid a norepinefrin. Vizualními příznaky inkompatibility jsou srážení, zakalení nebo změna barvy.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rekonstituci

Koncentrovaný roztok připravený k intramuskulárnímu nebo intravenóznímu podání musí být použit okamžitě.

Po naředění

Naředění připravená pro intravenózní infuzi s ředidly/infuzními roztoky uvedenými v tabulce 2 se nesmí použít po uplynutí stanovené doby.

Tabulka 2

Ředidlo	23 °C – 27 °C (vystaveno světlu)	2 °C – 8 °C (nevystaveno světlu)
Roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%)	4 hodiny	24 hodin
Roztok natrium-laktátu (0,167 M)	2 hodiny	4 hodiny
5% roztok glukózy	1 hodina	2 hodiny
Ringer-laktátový roztok	4 hodiny	12 hodin

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud způsob ředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace. Není-li podán okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před podáním jsou v odpovědnosti uživatele.

Přípravek Ampicillin/Sulbactam Noridem je méně stabilní v roztocích obsahujících glukózu nebo jiné sacharidy.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání po rekonstituci/naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Číré, bezbarvé skleněné injekční lahvičky třídy III o objemu 20 ml, uzavřené chlorbutylovou pryžovou zátkou typu I opatřenou hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhovacím polypropylenovým víčkem.

Velikosti balení: 1 nebo 10 injekčních lahviček.

Ne všechny velikosti balení mohou být uvedeny na trh.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci a další zacházení

Intramuskulární podání

Obsah jedné injekční lahvičky se rozpustí v 3,2 ml vody pro injekci. Roztok připravený k podání má koncentraci ampicilinu 250 mg/ml a sulbaktamu 125 mg/ml (viz tabulka 3).

Intravenózní podání injekce

Pro intravenózní podání se obsah jedné injekční lahvičky rozpustí v nejméně 3,2 ml vody pro injekci a po úplném rozpuštění se podá intravenózně v průběhu nejméně 3 minut. Roztok připravený k podání má koncentraci ampicilinu 250 mg/ml a sulbaktamu 125 mg/ml (viz tabulka 3).

Krátká intravenózní infuze

Obsah jedné injekční lahvičky se rozpustí ve vodě pro injekci nebo v roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) a poté se v jiné nádobě dále naředí 50 až 100 ml jednoho z následujících infuzních roztoků: roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), roztok natrium-laktátu (0,167 M), 5% roztok glukózy, Ringer-laktátový roztok. Připravený roztok se podá intravenózně po dobu 15 až 30 minut. Roztok připravený k podání má koncentraci ampicilinu 10 až 20 mg/ml a 5 až 10 sulbaktamu mg/ml.

Tabulka 3

Dávka ampicilinu (g) /sulbaktamu (g)	Objem ředidla (ml)	Koncentrace ampicilinu/sulbaktamu v roztoku připraveném k podání (mg/ml)
1/0,5	3,2	250/125
1/0,5	50	20/10
1/0,5	100	10/5

Před podáním roztoku připraveného k podání musí být prášek zcela rozpuštěn. Za tímto účelem se po rozptýlení pěny provede vizuální kontrola.

Přípravek Ampicillin/Sulbactam Noridem je určen pouze k jednorázovému podání. Po podání má být roztok zlikvidován.

Po rekonstituci je roztok čirý, bez viditelných částic.

Podat se smí pouze čiré roztoky, které jsou prakticky bez viditelných částic.

Veškeré nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad má být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noridem Enterprises Limited
Makariou & Evagorou 1,
Mitsi Building 3, Office 115,
1065 Nicosia, Kypr

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/102/24-C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20. 8. 2026

10 DATUM REVIZE TEXTU

20. 8. 2026