

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Ampicilin Sandoz 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica (5 ml) sadrži 1 g ampicilina u obliku ampicilinnatrija.

1 bočica (5 ml) sadrži 63 mg (2,739 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Bijeli do gotovo bijeli prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Ampicilin Sandoz prašak za otopinu za injekciju/infuziju namijenjen je za liječenje infekcija uzrokovanih bakterijama osjetljivim na ampicilin.

- Akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa
- Infekcije gornjih mokraćnih putova
- Septikemija i endokarditis
- Akutni meningitis uzrokovan bakterijom *Listeria monocytogenes*.
- Novorođenačka sepsa
- Izvanbolnički stečena pneumonija: ampicilin treba biti antibiotik drugog izbora u bolesnika, kod kojih liječenje penicilinom G nije dalo željene učinke ili je neprikladan iz drugih razloga.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Doziranje ampicilina ovisi o starosti, tjelesnoj masi i bubrežnoj funkciji bolesnika, težini i mjestu infekcije te o očekivanom ili dokazanom uzročniku.

##### *Odrasli*

##### Intramuskularna injekcija

500 mg, 4 puta na dan.

##### Intravenska injekcija

500 mg do 2 g, 4 do 6 puta na dan. Lijek treba primijeniti polako, 2 g tijekom najmanje 3 do 4 minute.

#### Kontinuirana intravenska infuzija

6 do 12 g, na dan. Ako je moguće, treba koristiti infuzijsku pumpu.

#### Intermitentna intravenska infuzija

2 g, 4 do 6 puta na dan.

Po potrebi se mogu intravenski dati veće doze od preporučenih.

### ***Pedijatrijska populacija***

#### Intramuskularna injekcija

50 mg/kg tjelesne težine na dan. Dnevna doza se daje podijeljena u četiri doze (u razmaku od 6 sati). Preporučena doza za novorođenčad i nedonoščad je 25 do 50 mg/kg tjelesne težine na dan podijeljena u dvije doze (u razmaku od 12 sati).

#### Intravenski

100 do 200 mg/kg tjelesne težine na dan u slučaju teške infekcije. Kod bakterijskog meningitisa intravenska doza u djece se može povećati do 400 mg/kg tjelesne težine na dan ako je potrebno.

Kod akutnog meningitisa uzrokovanog bakterijom *Listeria monocytogenes* i kod septikemije novorođenčadi, ampicilin se daje u kombinaciji s drugim antibiotikom.

### ***Doziranje u osoba s oštećenom funkcijom bubrega***

#### Posebna preporuka u doziranju i načinu primjene

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s klirensom kreatinina većim od 30 ml/min.

Kod teško oštećene funkcije bubrega s glomerularnom filtracijom od 30 ml/min i manje, preporučuje se smanjenje doze jer se očekuje nakupljanje ampicilina:

- pri klirensu kreatinina od 20-30 ml/min uobičajenu dozu treba smanjiti na 2/3
- pri klirensu kreatinina ispod 20 ml/min uobičajenu dozu treba smanjiti na 1/3

U pravilu, u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega dozu ampicilina od 1 g svakih 8 sati se ne smije premašiti.

#### Trajanje liječenja

Trajanje liječenja ovisi o tijeku bolesti. U pravilu ampicilin se primjenjuje tijekom 7 do 10 dana, no najmanje još 2 do 3 dana nakon što se povuku znakovi bolesti.

Za liječenje infekcija uzrokovanih beta hemolitičkim streptokokima, preporučuje se zbog sigurnosnih razloga, liječenje produljiti na najmanje 10 dana kako bi se spriječile kasne komplikacije (npr. reumatska groznica, glomerulonefritis).

Tijekom dugotrajnog liječenja (dulje od 2-3 tjedna) treba nadzirati rad jetre i bubrega te kontrolirati krvnu sliku.

#### Način primjene

Intramuskularna ili intravenska injekcija, intermitentna ili kontinuirana intravenska infuzija

Kod intramuskularne injekcije ampicilina treba se pridržavati uobičajenih ograničenja volumena injekcije.

Intravensku injekciju treba davati polako tijekom 5 do 10 minuta. Brža primjena intravenske injekcije može izazvati konvulzije.

Za upute o pripremi lijeka vidjeti dio 6.6.

### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, penicilin ili na bilo koji drugi beta laktamski antibiotik ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teška reakcija rane preosjetljivosti (npr. anafilaksija) na bilo koji drugi beta-laktamski antibiotik (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam) u anamnezi (vidjeti dio 4.4. i 4.8.).

Žutica/zatajenje jetre povezani s primjenom ampicilina, u anamnezi.

### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Preosjetljivost

Prije započinjanja liječenja ampicilinom treba pažljivo ispitati postojanje prijašnjih reakcija preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine ili druge beta-laktamske antibiotike (vidjeti dio 4.3. i 4.8.).

Postoje izvještaji o teškim a ponekad i smrtonosnim reakcijama preosjetljivosti (anafilaksija) kod bolesnika liječenih penicilinom. Ove reakcije češće se javljaju u pojedinaca s anamnezom preosjetljivosti na penicilin ili sa sklonošću atopijskim bolestima. Ukoliko se javi alergijska reakcija, liječenje ampicilinom mora se prekinuti i nastaviti odgovarajuće alternativno liječenje.

Kod primjene ampicilina prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), kao npr. Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (vidjeti dio 4.8). Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu ampicilina i razmotriti zamjensku terapiju. Bolesnika treba upozoriti da se mogu javiti alergijske reakcije i ako se jave da ih je potrebno odmah prijaviti.

Preosjetljivost i reakcije nalik serumskoj bolesti mogu se kontrolirati antihistaminicima i, ako je nužno, sistemskim kortikosteroidima. Ako se ove vrste reakcija pojave, liječenje ampicilinom treba prekinuti, osim ako liječnik ne procijeni da je stanje bolesnika životno ugroženo i da se može liječiti isključivo ampicilinom. Ozbiljne anafilaktoidne reakcije zahtijevaju hitno liječenje adrenalinom, kisikom i intravenskim steroidima.

Tijekom liječenja ampicilinom potrebno je uzeti u obzir rizik od pojave gljivičnih infekcija i superinfekcija. U ovim slučajevima treba prekinuti liječenje ampicilinom i zamijeniti ga drugom terapijom. Dugotrajno liječenje može katkada rezultirati nastankom velikog broja otpornih mikroorganizama.

U slučaju pojave šoka, apsorpcija iz injekcija za intramuskularnu primjenu je smanjena. Kod teških bolesnika treba razmotriti intravensko liječenje.

#### Antibakterijski spektar

Spektar antibakterijskog djelovanja ampicilina je ograničen. On nije prikladan za primjenu kao monoterapija za pojedine vrste infekcija, osim kada je mikrobiološki određen uzročnik i kada je dokazano da je uzročnik osjetljiv na ampicilin, ili kada se objektivno sumnja da je najvjerojatniji uzročnik osjetljiv na ampicilin.

To se posebno odnosi na situacije kada se namjerava liječiti bolesnike s intraabdominalnim infekcijama, infekcijama spolnih organa u žena i endokarditisom.

Ampicilin se može koristiti u liječenju cistitisa samo ako je dokazana osjetljivost uzročnika.

#### Interakcija s alopurinolom

Istodobna primjena alopurinola tijekom liječenja s ampicilinom može povećati mogućnost pojave alergijskih kožnih reakcija (vidjeti dio 4.5.).

#### Infektivna mononukleoza; limfocitna leukemija

Treba izbjegavati primjenu ampicilina u bolesnika s infektivnom mononukleozom, infekcijom citomegalovirusom ili limfocitnom leukemijom budući su nakon primjene amoksicilina zabilježene kožne reakcije u obliku morbiliformnog osipa.

Značajan udio (do 90%) bolesnika s infektivnom mononukleozom ili limfocitnom leukemijom koji primaju ampicilin može razviti kožni osip. Obično se osip javi 7 do 10 dana nakon početka liječenja ampicilinom za oralnu primjenu i nastavlja se nekoliko dana ili tjedan dana nakon njegova prekida. U većine je bolesnika ovaj osip makulopapulozni, pruritični uključujući generalizirani. Stoga se ne preporučuje primjena ampicilina u bolesnika s infektivnom mononukleozom. Nije poznato jesu li ti bolesnici zapravo alergični na ampicilin.

#### Procjena funkcija organskih sustava

Tijekom produženog liječenja preporučuje se periodično provjeravati funkciju organskih sustava, uključujući bubrežnu, jetrenu i hematopoetsku funkciju.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Doze treba prilagoditi za bolesnike s smanjenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min) (vidjeti dio 4.2).

#### Produljenje protrombinskog vremena

U bolesnika koji su primali ampicilin rijetko je zabilježeno produženo protrombinsko vrijeme. Treba primijeniti propisno praćenje kod istodobne primjene antikoagulansa. Može biti potrebno prilagoditi dozu antikoagulansa kako bi se održala željena razina antikoagulacije (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

#### Utjecaj na testove prisutnosti glukoze u urinu

Tijekom liječenja ampicilinom treba primijeniti enzimsku metodu glukoza-oksidade za ispitivanje prisutnosti glukoze u urinu (glukozurija), zbog mogućih lažno pozitivnih rezultata prilikom primjene neenzimskih metoda).

#### Pseudomembranozni kolitis

Kolitis (u većini slučajeva uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile*) (CDAD, eng. *Clostridioides difficile*-associated diarrhoea) povezan s primjenom antibiotika prijavljen je kod gotovo svih antibakterijskih agensa, uključujući ampicilin, a može varirati od blagog do po život opasnog (vidjeti dio 4.8.). Stoga je važno razmotriti ovu dijagnozu u bolesnika s dijarejom tijekom ili nakon primjene bilo kojeg od antibiotika (zabilježeni su slučajevi pojave kolitisa i do dva mjeseca nakon prestanka primjene antibiotika). Ako se pojavi kolitis povezan s primjenom antibiotika, liječenje ampicilinom treba odmah prekinuti, posavjetovati se s liječnikom i započeti prikladnu terapiju. U ovom slučaju kontraindicirani su antiperistaltici.

#### Pomoćne tvari

1 bočica (5 ml) Ampicilin Sandoz 1 g sadrži 63 mg (2,739 mmol) natrija po bočici, što odgovara 3,15 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

### **4.5. Interakcija s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcije**

#### *Bakteriostatski antibiotici*

Antagonizam prema bakteriostatskim antibioticima kao npr. kloramfenikolu i tetraciklinu.

#### *Probenecid*

Istodobna primjena s probenicidom smanjuje bubrežnu tubularnu sekreciju ampicilina i rezultira povišenim i produljenim razinama ampicilina u krvi i žuči.

#### *Alopurinol*

Kod istodobne primjene alopurina tijekom liječenja s ampicilinom može se razviti alergijska kožna reakcija.

#### *Antikoagulansi*

Istovremena primjena ampicilina i antikoagulansa kumarinske skupine, može produžiti vrijeme krvarenja.

#### *Metotreksat*

Ampicilin može smanjiti izlučivanje metotreksata uzrokujući pri tome moguće povećanje nuspojava. Razinu metotreksata u serumu treba pratiti prilikom istovremene primjene s ampicilinom.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema podataka ili postoji ograničeni broj podataka o primjeni ampicilina u trudnica. Dugo razdoblje kliničke primjene upućuje na to da ampicilin nema štetnih učinaka na trudnoću ili na zdravlje fetusa/novorodjenčeta. Do sada, nema drugih dostupnih relevantnih epidemioloških podataka.

Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili posredne štetne učinke na trudnoću, na razvoj embrija/fetusa, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3.).

Iz opreza, primjenu ampicilina u trudnoći treba izbjegavati. Liječnik treba procijeniti da li korist liječenja za trudnicu veća od mogućeg rizik za plod.

#### Dojenje

Ampicilin se u manjoj mjeri izlučuje u majčino mlijeko. Ne očekuje se terapijski učinak na bilo koju infekciju kod djeteta. Male količine djelatne tvari u majčinom mlijeku mogu povećati rizik od senzibilizacije djeteta. Ampicilin se smije primjenjivati u dojilja samo ako liječnik procjeni da je korist liječenja veća od mogućeg rizika.

#### Plodnost

U ispitivanjima na životinjama ampicilin nije pokazao utjecaj na plodnost (vidjeti dio 5.3.)

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nema dostupnih podataka.

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, mogu se javiti nuspojave (npr. alergijske reakcije, omaglica, konvulzije) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima (vidjeti dio 4.8).

### **4.8. Nuspojave**

#### Pregled nuspojava

Najčešće prijavljene nuspojave su kožne reakcije, u otprilike 5 % bolesnika (pruritus, crvenilo, egzantem, svrbež), bol u trbuhu, meteorizam, meka stolica, proljev, mučnina i povraćanje.

Osobe koje u anamnezi imaju preosjetljivost na penicilin i osobe s alergijom, astmom, peludnom groznicom ili urtikarijom, izložene su većem riziku od reakcija preosjetljivosti.

#### Tablični prikaz učestalosti nuspojava

Prijavljene nuspojave proizlaze iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet i razvrstane su prema organskim sustavima (MedDRA) niže u tekstu.

Nuspojave su klasificirane prema sljedećoj učestalosti pojave:

*Vrlo često* ( $\geq 1/10$ )

*Često* ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

*Manje često* ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

*Rijetko* ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )

*Vrlo rijetko* ( $< 1/10000$ )

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznata učestalost
<b><i>Infekcije i infestacije</i></b>			Dugotrajna i/ili višekratna primjena lijeka može uzrokovati pojavu superinfekcije otpornim mikroorganizmima ili gljivicama.		
<b><i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i></b>			trombocitopenija, anemija, agranulocitoza, leukopenija, eozinofilija, trombocitopenijska purpura, hemolitička anemija		granulocitopenija, pancitopenija, produženo vrijeme krvarenja i produženo protrombinsko vrijeme <sup>1</sup>
<b><i>Poremećaji imunološkog sustava<sup>2,8</sup></i></b>			teške alergijske reakcije kao što je serumska bolest, alergijski nefritis	po život opasan anafilaktički šok <sup>6</sup> eksfolijativni dermatitis, multiformni eksudativni eritem	
<b><i>Poremećaji živčanog sustava<sup>9</sup></i></b>				omaglica, glavobolja, mioklonus i konvulzije (u slučaju oštećenja bubrega ili primjene vrlo visokih doza)	
<b><i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i></b>			edem larinksa		

<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	bol u abdomenu, nadutost, meka stolica <sup>7</sup>	proljev	mučnina, povraćanje, enterokolitis, stomatitis, glositis, crni dlakavi jezik, pseudomembranozni kolitis <sup>8</sup> (najčešće uzrokovan <i>Clostridium difficile</i> )		
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	kožne reakcije kao što su pruritus, crvenilo i svrbež <sup>3</sup>	morbiliformni osip <sup>4</sup> , egzantem i enantem u području usta	angioneurotski edem, alergijski vaskulitis, urtikarija	Lyellov sindrom (toksična epidermalna nekroliza (TEN)), Stevens-Johnsonov sindrom	Teške kožne nuspojave, uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP) prijavljene su vezano s beta-laktamskim antibioticima (vidjeti dio 4.4).
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>			povećanje transaminaza		
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>			artralgija		
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>			kristalurija kod velikih doza nakon i.v. primjene, akutni intersticijski nefritis		akutno zatajenje bubrega, s izlučivanjem kristala u mokraći
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		oticanje i bol, lokalizirani flebitis	vrućica uzrokovana lijekovima		vrućica

- 1 vidjeti dio 4.4.
- 2 vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.
- 3 alergijska reakcija ranog tipa u vidu urtikarije u pravilu ukazuje na stvarnu alergiju na peniciline pri čemu se mora prekinuti liječenje i započeti odgovarajuću antišok terapiju. Treba razmotriti buduću primjenu beta - laktamskih antibiotika
- 4 tipični morbiliformni osip razvije se nekoliko dana (5 do 11) nakon započetog liječenja
- 5 učestalost takvog egzantema veća je u bolesnika s infektivnom mononukleozom ili limfocitnom leukemijom
- 6 alergijske reakcije češće se javljaju u bolesnika sklonim reakcijama preosjetljivosti
- 7 ovi neželjeni učinci u pravilu su blage naravi i često se povuku tijekom ili nakon prekida liječenja
- 8 ako se jave znaci pseudomembranoznog kolitisa ili teške reakcije preosjetljivosti, liječenje treba prekinuti i provesti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.4.)
- 9 u slučaju ekscitacija SŽS-a mogu se javiti mioklonički grčevi pri čemu treba prekinuti primjenu ampicilina i započeti odgovarajuće liječenje.

#### Opis izabranih nuspojava

Anemija, trombocitopenija, trombocitopenijska purpura, eozinofilija, agranulocitoza i leukopenija prijavljene su za vrijeme liječenja s penicilinima. Ove reakcije općenito su reverzibilne i prestaju nakon prekida primjene, te se smatraju reakcijama preosjetljivosti.

Primijećeno je umjereno povećanje koncentracije aspartam aminotransferaze (ASAT) u serumu, posebno u novorođenčadi; značenje ovoga nije poznato. Srednje, trenutno povećanje koncentracije aspartam aminotransferaze primijećeno je u ljudi koji primaju više puta dnevno (2 do 4 puta na dan) i mnogo češće intramuskularne injekcije, u odnosu na uobičajeno. Podaci upućuju na to da se aspartam aminotransferaza oslobađa na mjestu primjene intramuskularne injekcije ampicilina i da prisutnost ovoga enzima u krvi nije nužno znak poremećaja funkcije jetre.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## **4.9. Predoziranje**

#### *Simptomi predoziranja*

Do danas nisu zamijećeni tipični znakovi intoksikacije nakon davanja većih količina ampicilina. Dugotrajnom liječenju također nisu pridruženi specifični toksični štetni učinci.

Jednokratna primjena veće količine ampicilina ne izaziva znakove akutne toksičnosti. Primjena vrlo velikih doza može uzrokovati oštećenje bubrega s oligurijom. Također može djelovati na živčane stanice npr. u obliku ekscitacije CNS-a, poremećaje funkcije mišićja i osjeta. Opasnost ovih nuspojava veća je u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega. No, u pojedinim slučajevima ovi učinci zamijećeni su samo nakon i.v. primjene.

#### *Liječenje predoziranja*

U slučaju predoziranja terapiju treba prekinuti. Ne postoji specifični antidot. Liječenje je simptomatsko, a posebnu pozornost treba obratiti na održavanje ravnoteže vode i elektrolita.

Ampicilin se iz cirkulacije može odstraniti hemodijalizom, ali ne i peritonejskom dijalizom.



## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu; Betalaktamski antimikrobni lijekovi; penicilini širokog spektra  
ATK oznaka: J01CA01

#### Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja ampicilina temelji se na kočenju sinteze bakterijske stjenke (u fazi rasta) putem blokade proteina koji vežu penicilin (PBPs) kao što su transpeptidaze, djelujući pri tome baktericidno.

#### Odnos farmakokinetike i farmakodinamike

Učinak prije svega ovisi o vremenu tijekom kojeg se razina aktivne tvari to jest ampicilina održava iznad vrijednosti minimalne inhibicijske koncentracije (MIC) za osjetljive bakterije.

#### Mehanizam rezistencije

Otpornost bakterija prema ampicilinu može se temeljiti na sljedećim mehanizmima:

- Inaktivacija  $\beta$  laktamazama: budući je ampicilin slabo stabilan na  $\beta$  laktamaze ne djeluje protiv bakterija koje stvaraju  $\beta$  laktamaze. Gotovo svi sojevi pojedinih vrsta bakterija stvaraju  $\beta$  laktamaze. Stoga su te vrste prirodno rezistentne na penicilin (npr. *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*).
- Smanjen afinitet proteina PBP na ampicilin: stečena rezistencija pneumokoka i drugih streptokok posljedica je promijene građe postojećih proteina PBP, a kao posljedica mutacije. No, stafilokoki rezistentni na meticilin (oksacilin) otporni su zbog stvaranja dodatnog PBP koji ima umanjen afinitet za ampicilin
- Nedovoljno prodiranje ampicilina kroz vanjsku staničnu stjenku gram-negativnih bakterija može dovesti do nedostatne inhibicije proteina PBP.
- Ampicilin može biti aktivno izbačen iz bakterijske stanice putem 'efflux' pumpe.

Ampicilin je djelomično ili u cijelosti križno rezistentan s drugim penicilinima ili cefalosporinima.

#### Granične vrijednosti

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) prema kojima se mikroorganizmi označavaju kao osjetljivi, intermedijarno osjetljivi i rezistentni određene su na sljedeći način:

EUCAST kliničke granične vrijednosti MIC (v.12.0)

Uzročnik	Osjetljivi	Rezistentni
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 8$ mg/L	$> 8$ mg/L
<i>Enterococcus spp</i> <sup>1</sup>	$\leq 4$ mg/L	$>8$ mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i> (infekcije osim meningitisa)	$\leq 1$ mg/L	$>1$ mg/L
<i>Staphylococcus spp</i> <sup>2</sup>	---	---
<i>Streptococcus spp.</i> (skupina A, B, C, G) <sup>3</sup>	---	---
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (infekcije osim meningitisa)	$\leq 0.5$ mg/L	$>1$ mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningitis)	$\leq 0,5$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
Streptokoki „Viridans“ grupe	$\leq 0.5$ mg/L	$>2$ mg/L
<i>Neisseria meningitidis</i>	$\leq 0.125$ mg/L	$> 1$ mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>4</sup>	---	---

<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>5</sup>	---	---
Gram-negativni anaerobi	≤ 0.5 mg/L	>2 mg/L
Gram-pozitivni anaerobi, osim <i>Clostridioides difficile</i>	≤ 4 mg/L	>8 mg/L
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 1 mg/L	> 1 mg/L
<i>Aerococcus sanguinicola</i> i <i>A.urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
Granične koncentracije nevezane za bakterijsku vrstu	≤ 2 mg/L	> 8 mg/L

<sup>1</sup> kod endokarditisa, treba se pridržavati nacionalnih i internacionalnih smjernica za granične vrijednosti

<sup>2</sup> Većina stafilokoka proizvodi penicilinazu što ih čini otpornima na ampicilin. Većina *S. aureus*a proizvodi penicilinazu, a neki su rezistentni na meticilin. Oba mehanizma ih čine otpornim na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksicilin, piperacilin i tikarcilin. Izolati osjetljivi na benzilpenicilin i cefoksitin mogu se prijaviti kao osjetljivi na sve peniciline. Izolati otporni na benzilpenicilin, ali osjetljivi na cefoksitin su β-laktamske kombinacije inhibitora β-laktamaze, izoksazolilpenicilini (okscilin, kloksacilin, dikloksacilin i flukloksacilin) i nafcilin. Izolati rezistentni na cefoksitin rezistentni su na sve peniciline. *S. saprophyticus* osjetljivi na ampicilin su mecA-negativni (bez ili s inhibitorom beta-laktamaze)

<sup>3</sup> Osjetljivost *Streptococcus* (skupina A, B, C i G) na peniciline određuje se iz osjetljivosti na benzilpenicilin (druge indikacije osim meningitisa), s izuzetkom *Streptococcus* (skupina B) koji je se određuje iz osjetljivosti na fenoksimetilpenicilin i izoksazolilpeniciline.

<sup>4</sup> Uvijek se mora provesti testiranje na beta-laktamazu (testovi temeljeni na akromogeni cefalosporin). Uz beta-laktamazu-pozitivnu rezistenciju na ampicilin može se prijaviti isto na amoksicilin. Ako je beta-laktamaza negativna, određuje se MIK benzilpenicilina. Osjetljivost na ampicilin i amoksicilin se zaključuje prema MIK benzilpenicilina (npr. nije navedena osjetljivost na benzilpenicilin).

<sup>5</sup> Većina *M. catarrhalis* proizvodi beta-laktamazu, iako je proizvodnja beta-laktamaze spora i može dati loše rezultate u in vitro testovima. Proizvođači beta-laktamaze trebali bi kao otporan na peniciline i aminopeniciline bez inhibitora.

### Osjetljivost

Prevalencija otpornosti za navedene vrste može varirati geografski i u vremenu, te su poželjne lokalne informacije o otpornosti, posebno u liječenju teških infekcija. Ako je potrebno, treba potražiti mišljenje stručnjaka kada je lokalna prevalencija otpornosti tolika da je korist lijeka za neke vrste infekcija upitna.

<b>Uobičajeno osjetljive vrste</b>
<b>Aerobni, Gram-pozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (sojevi osjetljivi na penicilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (uključujući sojeve umjereno rezistentne na penicilin) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus „viridans skupina“</i>
<b>Anaerobni mikroorganizmi</b>
<i>Bacteroides fragilis</i> <sup>o</sup> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <sup>o</sup>
<b>Ostali mikroorganizmi</b>
<i>Gardnerella vaginalis</i> <sup>o</sup>
<b>Vrste čija stečena otpornost može biti problematična</b>

<b>Aerobni, Gram-pozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Enterococcus faecium</i> <sup>+</sup> <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>3</sup> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup> <i>Staphylococcus hemolyticus</i> <sup>+</sup> <i>Staphylococcus hominis</i> <sup>+</sup>
<b>Aerobni, Gram-negativni mikroorganizmi</b>
<i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>∞</sup> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<b>Anaerobni mikroorganizmi</b>
<i>Prevotella</i> spp.
<b>Prirodno otporni mikroorganizmi</b>
<b>Aerobni, Gram-pozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sojevi otporni na meticilin)
<b>Aerobni, Gram-negativni mikroorganizmi</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Anaerobni mikroorganizmi</b>
<i>Bacteroides</i> spp.
<b>Ostali mikroorganizmi</b>
<i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Ureaplasma urealyticum</i>

<sup>o</sup> U vrijeme objave ove tablice nisu dostupni noviji podaci. Podaci o osjetljivosti preuzeti su iz osnovne literature, standardnih radova i preporuka za liječenje

<sup>+</sup> U najmanje jednoj regiji rezistencija je veća od 50%

<sup>^</sup> Zajedničko ime za heterogenu skupinu *Streptococcus* spp. Postotak rezistencije može se razlikovati ovisno o kojoj vrsti *Streptococcus* spp. se radi.

<sup>∞</sup>Nema novih podataka. U istraživanjima (starijima od 5 godina) utvrđen je postotak rezistentnih sojeva  $\geq$  10%.

<sup>3</sup> Postotak rezistentnih sojeva <10% u izvanbolničkim slučajevima

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Distribucija

Ampicilin se opsežno raspodjeljuje u tkiva i tjelesne tekućine, prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u majčino mlijeko. Samo 5% koncentracije ampicilina prelazi iz plazme u cerebrospinalnu tekućinu kada su moždane ovojnice nepromijenjene. U slučaju upale moždanih ovojnica koncentracija ampicilina u cerebrospinalnoj tekućini može se povećati na 50% od koncentracije ampicilina u plazmi. Vežanje za proteine u serumu iznosi 17-20%. Prividni volumen raspodjele je oko 15 L.

Uočene su veće koncentracije aktivnog oblika u žuči u odnosu na serum.

### Razina u serumu

Nakon oralne primjene 1000 mg ampicilina vršna razina u serumu je oko 5 mg/l, a postigne se nakon 90 do 120 min.

Nakon intramuskularne primjene najviša razina dosegne se nakon 30 do 60 minuta.

### Biotransformacija

Ampicilin se djelomično razgrađuje na mikrobiološki neaktivne peniciloate.

### Eliminacija

Ampicilin se izlučuje neizmijenjen, prije svega bubrezima, ali također putem žuči i fecesa. Nakon oralne primjene oko 40% doze može se utvrditi u nepromijenjenom obliku u mokraći. Poslije parenteralne primjene, oko 73 +/- 10% aplicirane doze izluči se u nepromijenjenom obliku unutar 12 sati. Najviše do 10% doze eliminira se u obliku metabolita. Poluvrijeme eliminacije iznosi 50 do 60 minuta. U bolesnika s oligurijom poluvrijeme eliminacije može se produžiti na 8 do 20 sati. Novorođenčad također ima produženo poluvrijeme eliminacije (2 do 4 sata). Bubrežni klirens ampicilina iznosi oko 194 ml/min nakon i.v. primjene.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne otkrivaju posebnu opasnost za ljude, temeljem uobičajenih ponovljenih toksikoloških istraživanja ovisnih o dozi i testovima kojima je istražen genotoksični potencijal. Nakon intravenske aplikacije nisu utvrđeni teratogeni odnosno fetotoksični učinci na štakorima i kunićima.

Ponovljenom aplikacijom do 13 tjedana u štakora i pasa (2 mg/kg/dan) nije bilo histoloških promjena na jajnicima. No u pasa su utvrđene reverzibilni poremećaji u spermatogenezi kod primijenjene doze od 200 mg/dan. U istraživanjima na životinjama u dozama koje su veće od onih koje se primjenjuje u ljudi, ampicilin nije štetno djelovao na plodnost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Nema pomoćnih tvari.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Ampicilin Sandoz prašak za otopinu za injekciju/infuziju se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

Rekonstituirana otopina: S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu treba odmah primijeniti. Ako se pripremljena otopina ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C, spremnik čuvati u vanjskom pakiranju.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Ampicilin Sandoz 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju  
bezbojne staklene bočice od 5 ml (staklo tip III) s gumenim čepom od halogeniranog butila i „flip-off“  
aluminijском kapicom;  
Veličina pakiranja: 10 bočica

#### **6.6. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Rekonstituciju treba pripremiti u aseptičkim uvjetima. Prije primjene, pripremljenu otopinu treba vizualno pregledati ima li vidljivih čestica. Smije se primijeniti samo bistra otopina bez vidljivih čestica.

Preostalu neupotrijebljenu otopinu treba ukloniti.  
Samo za jednokratnu primjenu.

Upute za pripremu lijeka

##### Priprema otopine za intramuskularnu injekciju

Sadržaj bočice od 1 g treba otopiti u 5 mL vode za injekcije.

##### Priprema otopine za intravensku injekciju

Sadržaj bočice od 1 g treba otopiti u 5 mL vode za injekcije.

##### Priprema otopine za intravensku infuziju

Sadržaj bočice od 1 g treba otopiti u 5 mL vode za injekcije. Tako pripremljena otopina može se razrijediti s bilo kojom količinom 0,9% izotonične otopine natrijevog klorida.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-715690664

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 29.05.2013.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 29.01.2021.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

02. veljače 2024.