SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ampicilin/sulbaktam TZF 500 mg/250 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Ampicilin/sulbaktam TZF 1000 mg/500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Ampicilin/sulbaktam TZF 2000 mg/1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ampicilin/sulbaktam TZF 500 mg/250 mg: 1 bočica sadrži 500 ampicilina (kao ampicilinnatrij) i 250 mg sulbaktama (kao sulbaktamnatrij).
Ukupni sadržaj natrija u lijeku je približno 53,5 mg (2,38 mmol).

Ampicilin/sulbaktam TZF 1000 mg/500 mg: 1 bočica sadrži 1000 mg ampicilina (kao ampicilinnatrij) i 500 mg sulbaktama (kao sulbaktamnatrij).
Ukupni sadržaj natrija u lijeku je približno 107 mg (4,65 mmol).

Ampicilin/sulbaktam TZF 2000 mg/1000 mg: 1 bočica sadrži 2000 mg ampicilina (kao ampicilinnatrij) i 1000 mg sulbaktama (kao sulbaktamnatrij).
Ukupni sadržaj natrija u lijeku je približno 210 mg (9,13 mmol).

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Bijeli ili gotovo bijeli prašak. pH rekonstituirane otopine je 8,0 ÷ 10,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

U odraslih, adolescenata i djece od 0 godina starosti (vidjeti dio 5.1), liječenje infekcija uzrokovanih bakterijama osjetljivima na ampicilin/sulbaktam, kao što su:
  infekcije gornjeg i donjeg dišnog trakta, uključujući sinusitis (nakon odgovarajuće dijagnoze), otitis media, epiglotitis, bakterijsku upalu pluća
  infekcije urinarnog trakta (pijelonefritis)
  intraabdominalne infekcije, uključujući peritonitis, kolecistitis, endometritis i bakterijsku upalu male zdjelice
  infekcije kože i mekih tkiva;
- liječenje bolesnika s bakterijemijom koja je povezana ili se sumnja da je povezana s bilo kojom infekcijom koja je prije navedena.

Profilaksa postoperativnih infekcija rana nakon zahvata u abdominalnoj i zdjeličnoj šupljini, npr. carskog reza.
Napomena: Ampicilin/sulbaktam nije učinkovit protiv *Pseudomonas aeruginosa*.

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

4.2 Doziranje i način primjene

Ampicilin/sulbaktam TZF se može primijeniti intravenski ili intramuskularno.

HALMED
15 - 09 - 2026
ODOBRENO

Doziranje

Doza lijeka Ampicilin/sulbaktam TZF odabrana za liječenje određene infekcije mora uzeti u obzir sljedeće:
- očekivane patogene i njihovu očekivanu osjetljivost na antibakterijske lijekove
- težinu i mjesto infekcije
- dob, tjelesnu težinu i bubrežnu funkciju bolesnika, kao što je prikazano u nastavku.

Liječenje infekcija uzrokovanih bakterijama osjetljivima na ampicilin/sulbaktam:

Odrasli i adolescenti tjelesne težine 40 kg ili više:
Dnevna doza od 1,5 g (1 g ampicilina / 0,5 g sulbaktama) do 12 g (8 g ampicilina / 4 g sulbaktama) lijeka Ampicilin/sulbaktam TZF ovisno o težini infekcije, podijeljena u odgovarajuće pojedinačne doze primijenjene svakih 6–8 sati, a kod manje teških infekcija svakih 12 sati; ne smije se prekoračiti dnevna doza od 12 g (8 g ampicilina / 4 g sulbaktama).
Za gore navedeno više doziranje dostupni su farmaceutski oblici od 3 g (2 g ampicilina / 1 g sulbaktama).

Adolescenti tjelesne težine do 40 kg, djeca, dojenčad i novorođenčad:
Adolescenti tjelesne težine do 40 kg, djeca, dojenčad i novorođenčad od 2 tjedna starosti općenito primaju dnevnu dozu od 150 mg/kg (što odgovara 100 mg/kg/dan ampicilina i 50 mg/kg/dan sulbaktama) podijeljenu u pojedinačne doze svakih 6 ili 8 sati.
Za novorođenčad u prvom tjednu života (osobito prijevremeno rođenu), preporučena dnevna doza je 75 mg/kg (što odgovara 50 mg/kg/dan ampicilina i 25 mg/kg/dan sulbaktama) u 2 odvojene doze primijenjene u razmaku od 12 sati.
Maksimalna doza za djecu iznosi 300 mg/kg/dan (200 mg ampicilina / 100 mg sulbaktama) kod teških infekcija.

Profilaksa kirurških infekcija:
Za profilaksu kirurških infekcija, primijeniti 1,5–3 g (1 g ampicilina / 0,5 g sulbaktama do 2 g ampicilina / 1 g sulbaktama) lijeka Ampicilin/sulbaktam TZF pri uvođenju u anesteziju. Ove doze mogu se ponavljati svakih 6–8 sati; primjena se obično prekida nakon 24 sata, osim ako postoji terapijska indikacija za primjenu lijeka Ampicilin/sulbaktam TZF.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije:
U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina manji ili jednak 30 ml/min), izlučivanje sulbaktama i ampicilina je slično. Intervale doziranja lijeka Ampicilin/sulbaktam TZF treba produljiti u tih bolesnika u skladu s uobičajenim postupkom za terapiju ampicilinom.

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije:
Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Bolesnici na dijalizi:
Ampicilin i sulbaktam se oba jednako uklanjaju iz krvotoka liječenjem hemodijalizom. Lijek Ampicilin/sulbaktam TZF stoga treba primijeniti odmah nakon dijalize, a zatim u intervalima od 48 sati do sljedećeg liječenja dijalizom.

Stariji bolesnici:
Osim ako nije prisutna bubrežna insuficijencija, nije potrebno prilagođavanje doze lijeka Ampicilin/sulbaktam TZF u starijih bolesnika.

Trajanje liječenja:
Trajanje liječenja ovisi o tijeku infekcije; liječenje se obično provodi tijekom 5 do 14 dana, ali može trajati i dulje. Nakon što se vrućica povuče i drugi klinički znakovi bakterijske upale nestanu, lijek Ampicilin/sulbaktam TZF treba primjenjivati još 2 dana.

HALMED
15 - 09 - 2026
ODOBRENO

Liječenje infekcije uzrokovane hemolitičkim streptokokima treba provoditi najmanje 10 dana kako bi se spriječila akutna reumatska groznica i glomerulonefritis.

Način primjene
Otopina lijeka Ampicilin/sulbaktam TZF može se primijeniti intramuskularno ili intravenski injekcijom ili infuzijom.
Intramuskularna injekcija treba se primijeniti duboko u veliki mišić. Kako bi se izbjegla bol pri injiciranju, za rekonstituciju otopine može se koristiti sterilna 0,5%-tna otopina bezvodnog lidokainklorida.
Sigurnost i djelotvornost ampicilina/sulbaktama primijenjenih intramuskularnom injekcijom u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene. Primjena intramuskularnih injekcija u djece je moguća, ali ju treba izbjegavati.
Intravenska injekcija treba se primjenjivati polako tijekom najmanje 3 minute.
Intravenska infuzija treba se primjenjivati tijekom 15-30 minuta.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili peniciline. Treba imati na umu da može biti prisutna i križna alergija na cefalosporine.

Ampicilin/sulbaktam je također kontraindiciran kod infektivne mononukleoze i limfocitne leukemije, jer je u tih bolesnika veća vjerojatnost pojave kožnih reakcija sličnih ospicama.

Pri intramuskularnoj primjeni treba, ako je primjenjivo, uzeti u obzir kontraindikacije za lidokain.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od reakcija preosjetljivosti povećan je u bolesnika s poznatim alergijskim bolestima, kao što su peludna groznica, urtikarija ili bronhalna astma.

Kao i kod drugih penicilina, liječenje lijekom Ampicilin/sulbaktam TZF može povremeno dovesti do anafilaktičkog šoka. Rizik od takve reakcije osobito je prisutan u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na penicilin ili drugim alergijskim bolestima. Stoga prije početka liječenja lijekom Ampicilin/sulbaktam TZF treba utvrditi da bolesnik nije preosjetljiv na peniciline, cefalosporine ili druge tvari.

Ako se pojave alergijske reakcije, primjenu lijeka Ampicilin/sulbaktam TZF treba prekinuti. Teške anafilaktičke reakcije zahtijevaju liječenje epinefrinom. Po potrebi treba primijeniti kisik, eventualno nakon intubacije, te intravenske glukokortikoide.

U bolesnika liječenih ampicilinom/sulbaktamom prijavljene su teške kožne reakcije, kao što su toksična epidermalna nekroliza (TEN), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), eksfolijativni dermatitis, multiformni eritem i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP). Ako se pojave teške kožne reakcije, primjenu lijeka Ampicilin/sulbaktam TZF treba prekinuti i započeti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.8).

Nužno je pomno praćenje zbog moguće infekcije rezistentnim mikroorganizmima, uključujući gljivice. Ako dođe do superinfekcije, lijek treba prekinuti i/ili započeti odgovarajuće liječenje.

Potreban je oprez pri istodobnom liječenju antibioticima i glukokortikoidima zbog mogućnosti superinfekcije uslijed smanjene otpornosti na infekcije.

Proljev povezan s bakterijom *Clostridioides difficile* (CDAD) prijavljen je pri primjeni gotovo svih antibiotika, uključujući ampicilin/sulbaktam, a težina mu može varirati od blagog proljeva do kolitisa opasnog po život. Liječenje antibakterijskim lijekovima mijenja normalnu floru kolona, što dovodi do prekomjernog rasta bakterije *Clostridioides difficile.*
Clostridioides difficile proizvodi toksine A i B koji doprinose razvoju CDAD-a. Sojevi bakterije *Clostridioides difficile* koji proizvode hipertoksine uzrokuju povećani morbiditet i mortalitet, jer ove

HALMED
15 - 09 - 2026
ODOBRENO

infekcije mogu biti otporne na antimikrobnu terapiju i mogu zahtijevati kolektomiju. CDAD treba uzeti u obzir u svih bolesnika koji imaju proljev nakon liječenja antibioticima. Potrebno je pažljivo uzeti anamnezu jer je prijavljeno da se CDAD može pojaviti i više od dva mjeseca nakon primjene antibakterijskih lijekova. U slučajevima teškog i perzistentnog proljeva, primjena lijeka Ampicilin/sulbaktam TZF mora se odmah prekinuti i započeti odgovarajuće liječenje (npr. oralnim vankomicinom). Lijekovi koji inhibiraju peristaltiku su kontraindicirani.

Kod novorođenčadi, dojenčadi i male djece mlađe od 2 godine, intramuskularnu primjenu treba razmotriti samo ako se drugim načinima primjene ne očekuje postizanje željenog učinka.

Slučajevi lijekom izazvanog oštećenja jetre, kao što su kolestatski hepatitis i žutica, pripisani su primjeni ampicilina/sulbaktama. Bolesnike treba savjetovati da se obrate svom liječniku ako se pojave znakovi i simptomi bolesti jetre (vidjeti dio 4.8).

Tijekom dugotrajnog liječenja preporučuje se praćenje funkcije jetre, bubrega i hematopoetskog sustava, osobito u nedonoščadi i novorođenčadi te male djece.

Kako bi se izbjegao razvoj rezistencije i pojava nuspojava, kombinaciju ampicilina i sulbaktama treba primjenjivati samo kada djelotvornost jedne djelatne tvari nije dovoljna.

Ampicilin/sulbaktam TZF sadrži natrij (vidjeti dio 2.). To treba uzeti u obzir u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega i onih koji kontroliraju unos natrija u prehrani.

Ampicilin/sulbaktam TZF 500 mg/250 mg:
Ovaj lijek sadrži približno 53,5 mg (2,38 mmol) natrija po bočici, što odgovara 2,68 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ampicilin/sulbaktam TZF 1000 mg/500 mg:
Ovaj lijek sadrži približno 107 mg (4,65 mmol) natrija po bočici, što odgovara 5,35 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ampicilin/sulbaktam TZF 2000 mg/1000 mg:
Ovaj lijek sadrži približno 210 mg (9,13 mmol) natrija po bočici, što odgovara 10,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Maksimalna dnevna doza ovog lijeka od 12 g (8 g ampicilina i 4 g sulbaktamnatrija) (vidjeti dio 4.2) rezultirala bi unosom od 920,8 mg natrija, što je 46 % maksimalnog dnevnog unosa natrija preporučenog od strane SZO. Ovaj lijek klasificiran je kao lijek s visokim sadržajem natrija. Sadržaj natrija u ovom lijeku treba uzeti u obzir u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega i onih koji kontroliraju unos natrija u prehrani.

Sadržaj natrija u otapalu treba uzeti u obzir pri izračunu ukupnog sadržaja natrija rekonstituiranog otapanjem proizvoda (vidjeti dio 6.6). Za detaljne informacije o sadržaju natrija u otapalu, molimo pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za korišteno otapalo.

Ovo treba uzeti u obzir

<u>Interferencija s laboratorijskim pretragama:</u>
Primijećeni su lažno pozitivni rezultati neenzimskih testova glukoze u urinu (Fehlingov test, Benedictov test glukoze, Clinitest®). U takvim slučajevima određivanje glukoze treba provesti enzimskom metodom. Rezultati određivanja urobilinogena također mogu biti netočni.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sljedeći lijekovi, kada se uzimaju istodobno s lijekom Ampicilin/sulbaktam TZF, mogu utjecati na djelovanje lijeka Ampicilin/sulbaktam TZF ili lijek Ampicilin/sulbaktam TZF može utjecati na njihovo djelovanje.

HALMED
15 - 09 - 2026
ODOBRENO

Acetilsalicilatna kiselina, indometacin i fenilbutazon usporavaju izlučivanje penicilina.

Probenecid:
Probenecid smanjuje bubrežno izlučivanje ampicilina i sulbaktama kada se primjenjuju istodobno; ovaj učinak rezultira povećanim i produljenim serumskim koncentracijama, produljenim poluvijekom eliminacije i povećanim rizikom od toksičnih reakcija. Ovaj učinak može se također koristiti u liječenju nekih bolesti za produljenje serumskih razina ili trajanja učinka djelatnih tvari.

Antikoagulansi:
Parenteralno primijenjeni penicilini mogu uzrokovati promjene u agregaciji trombocita ili testovima koagulacije. Ovi učinci mogu biti aditivni tijekom istodobne primjene s antikoagulansima.

Metotreksat:
Istodobna primjena penicilina i metotreksata rezultirala je smanjenim klirensom metotreksata, a ovaj učinak dovodi do povećane toksičnosti metotreksata. Bolesnike treba pomno pratiti u takvim slučajevima, a može biti potrebno primijeniti leukovorin (folinatnu kiselinu) u višim dozama i tijekom duljeg vremenskog razdoblja.

Alopurinol:
Istodobna primjena alopurinola i ampicilina značajno povećava učestalost osipa u usporedbi s primjenom samog ampicilina.

Aminoglikozidi:
In vitro ispitivanja pokazala su da miješanje ampicilina s aminoglikozidima rezultira značajnom međusobnom inaktivacijom; stoga, kada se ove dvije skupine lijekova primjenjuju istodobno, treba ih primjenjivati na različitim mjestima i u razmacima od najmanje 1 sat (vidjeti dio 6.2).

Bakteriostatski lijekovi:
Kombinacija s bakteriostatskim kemoterapeuticima (npr. tetraciklinima, eritromicinom, kloramfenikolom ili sulfonamidima) može dovesti do antibiotskog antagonizma; stoga zajedničku terapiju treba izbjegavati ako je moguće.

Učinak na laboratorijske parametre (u trudnica)
Nakon primjene ampicilina u trudnica, primijećeno je prolazno smanjenje plazmatskih razina konjugiranih estrogena, estriol glukuronida, konjugiranog estrona i estradiola. Ovaj učinak može se također pojaviti s ampicilinom/sulbaktamom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:
Sulbaktam i ampicilin prolaze kroz placentarnu barijeru. Sigurnost terapije ampicilinom/sulbaktamom tijekom trudnoće još nije konačno utvrđena.
Iako u ispitivanjima na životinjama nisu zabilježeni znakovi malformacija ili fetotoksičnih učinaka, lijek Ampicilin/sulbaktam TZF smije se primjenjivati tijekom trudnoće samo nakon pažljive procjene koristi i rizika.

Dojenje:
Niske koncentracije sulbaktama (~0,13 do 2,8 mg/l) i ampicilina (~0,11 do 3 mg/l) izlučuju se u majčino mlijeko. Terapija ampicilinom/sulbaktamom u dojilje može uzrokovati nuspojave u dojenčeta, kao što je proljev. Ampicilin/sulbaktam može se primjenjivati tijekom dojenja samo nakon pažljive procjene koristi i rizika.

Plodnost:
Ispitivanja reprodukcije na životinjama nisu pokazala nikakve dokaze o oštećenju plodnosti ili učincima sulbaktama i ampicilina koji štetno djeluju na plodnost.

HALMED
15 - 09 - 2026
ODOBRENO

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Utjecaj lijeka Ampicilin/sulbaktam TZF na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nije poznat.

Međutim, bolesnike treba upozoriti da moguća pojava rijetkih nuspojava, kao što su omaglica, umor ili pospanost, može smanjiti njihovu sposobnost reagiranja.

4.8 Nuspojave

Budući da Ampicilin/sulbaktam TZF sadrži ampicilin i sulbaktam, nuspojave mogu imati isti tip i učestalost kao što je poznato za obje tvari.
Nuspojave su navedene prema sljedećim kategorijama prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 do <1/10), manje često (≥1/1 000 do <1/100), rijetko (≥1/10 000 do <1/1 000), vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave					
Učestalost **Klasifikacija organskih sustava**	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije					Prekomjerni rast neosjetljivih organizama Candida infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Anemija Trombocitopenija Eozinofilija	Neutropenija Leukopenija		Poremećaj zgrušavanja krvi	Agranulocitoza Hemolitička anemija Trombocitopenijska purpura
Poremećaji imunološkog sustava					Anafilaktički šok Anafilaktička reakcija Anafilaktoidni šok Anafilaktoidna reakcija Kounisov sindrom Preosjetljivost Angioedem
Poremećaji metabolizma i prehrane					Hipokalemija
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja	Omaglica Pospanost		Konvulzije Sedacija
Krvožilni poremećaji	Flebitis (nakon intravenske primjene)				
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja					Dispneja
Gastrointestinalni poremećaji	Proljev Bol u želucu Gubitak apetita Nadutost	Povraćanje	Bol u donjem dijelu abdomena Mučnina Glositis		Pseudomembranozni kolitis Enterokolitis Melena Dispepsija Stomatitis Promjena boje jezika

HALMED
15 - 09 - 2026
ODOBRENO

Poremećaji jetre i žuči	Hiperbilirubinemija (vidjeti dio 4.4)				Kolestatski hepatitis Kolestaza Žutica (vidjeti dio 4.4) Poremećaj funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip Svrbež Druge kožne reakcije			Toksična epidermalna nekroliza Stevens-Johnsonov sindrom Eksfolijativni dermatitis (vidjeti dio 4.4) Multiformni eritem Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza Angioedem Urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Bolovi u zglobovima		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					Tubulointersticijski nefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bol na mjestu injekcije	Umor Malaksalost			Reakcije na mjestu injekcije
Pretrage	Povišene transaminaze (ALT, AST) (vidjeti dio 4.4)				Prolazno i blago povišenje kreatin fosfokinaze (CPK)

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Dostupni su samo ograničeni podaci o akutnoj toksičnosti ampicilina i sulbaktama u ljudi. U slučaju predoziranja ampicilinom/sulbaktamom, može se očekivati povećana učestalost učinaka opisanih u dijelu 4.8. Treba uzeti u obzir da visoke koncentracije beta-laktamskih antibiotika u cerebrospinalnoj tekućini mogu dovesti do neuroloških učinaka, uključujući konvulzije. Ako je potrebno, preporučuje se sedacija diazepamom u slučaju konvulzija. Budući da se i ampicilin i sulbaktam eliminiraju hemodijalizom, ovaj postupak može ubrzati eliminaciju u slučaju predoziranja u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

HALMED
15 - 09 - 2026
ODOBRENO

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija, beta-laktamski antibiotici, penicilini, kombinacije penicilina, uključujući inhibitore beta-laktamaza
ATK oznaka: J01CR01

Mehanizam djelovanja
Mehanizam djelovanja ampicilina temelji se na inhibiciji sinteze bakterijske stanične stijenke (u fazi rasta) blokiranjem penicilin-vezujućih proteina (PBP), kao što su transpeptidaze. To rezultira baktericidnim učinkom.
Kada se ampicilin primjenjuje u kombinaciji sa sulbaktamom, inhibira se njegova inaktivacija određenim beta-laktamazama. Sulbaktam štiti ampicilin od razgradnje uslijed djelovanja većine beta-laktamaza stafilokoka, kao i nekih plazmidno kodiranih beta-laktamaza (npr. TEM, OXA, SHV, CTX-M) i određenih kromosomski kodiranih beta-laktamaza Gram-negativnih bakterija. Ove beta-laktamaze nalaze se, primjerice, u bakterijama *Escherichia coli, Klebsiella spp., Proteus mirabilis i Haemophilus influenzae*. Antibakterijski spektar ampicilina proširen je na bakterije čije beta-laktamaze može inhibirati sulbaktam.

Odnos između farmakokinetike i farmakodinamike
Djelotvornost općenito ovisi o vremenskom razdoblju tijekom kojeg je razina djelatne tvari ampicilina iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) uzročnog mikroorganizma.

Mehanizmi rezistencije
Rezistencija na ampicilin/sulbaktam može se temeljiti na sljedećim mehanizmima:
- Inaktivacija beta-laktamazama: ampicilin/sulbaktam nema dovoljnu aktivnost protiv bakterija koje proizvode beta-laktamaze čije beta-laktamaze sulbaktam ne inhibira.
- Smanjeni afinitet PBP-a prema ampicilinu: stečena rezistencija pneumokoka i drugih streptokoka na ampicilin/sulbaktam temelji se na modifikacijama postojećih PBP-ova kao posljedici mutacije. Stafilokoki rezistentni na meticilin (oksacilin) rezistentni su na ampicilin i sve druge beta-laktamske antibiotike zbog stvaranja dodatnog PBP-a sa smanjenim afinitetom prema tim tvarima.
- Kod Gram-negativnih bakterija, nedovoljna penetracija ampicilina kroz vanjsku staničnu stijenku može rezultirati nedovoljnom inhibicijom PBP-ova.
- Ampicilin se može aktivno transportirati iz stanice putem efluksnih pumpi.

Postoji djelomična ili potpuna križna rezistencija na ampicilin/sulbaktam s penicilinima, cefalosporinima i drugim kombinacijama beta-laktama/inhibitora beta-laktamaza.

Granične vrijednosti testiranja osjetljivosti
Interpretativne kriterije MIC-a (minimalne inhibitorne koncentracije) za testiranje osjetljivosti na ampicilin/sulbaktam utvrdio je Europski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST) i navedeni su ovdje:https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalencija stečene rezistencije
Prevalencija stečene rezistencije pojedinih vrsta može se razlikovati geografski i tijekom vremena. Stoga su – osobito za odgovarajuće liječenje teških infekcija – potrebne lokalne informacije o stanju rezistencije. Potrebno je zatražiti stručni terapijski savjet ako je lokalni status rezistencije takav da je djelotvornost ampicilina/sulbaktama upitna. Osobito u slučaju ozbiljnih infekcija ili neuspjeha liječenja, treba nastojati postaviti mikrobiološku dijagnozu – uz identifikaciju mikroorganizma i njegove osjetljivosti na ampicilin/sulbaktam.
Prevalencija stečene rezistencije u Njemačkoj na temelju podataka za posljednjih 5 godina iz nacionalnih projekata i studija nadzora rezistencije (stanje: svibanj 2025.):

Uobičajeno osjetljive vrste
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
Enterococcus faecalis

HALMED
15 - 09 - 2026
ODOBRENO

Gardnerella vaginalis °
Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (osjetljivi na meticilin) [£] °
Streptococcus agalactiae°
Streptococcus pneumoniae°
*Streptococcus pyogenes*º
Viridans group streptococci°^
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi
Citrobacter koseri °
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis[Θ] °
Neisseria gonorrhoeae°
Anaerobni mikroorganizmi
Bacteroides fragilis°
Fusobacterium nucleatum°
Fusobacterium necrophorum
Prevotella spp.°
Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem tijekom primjene lijeka
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
Enterococcus faecium[+]
Staphylococcus epidermidis[+]
Staphylococcus haemolyticus[+]
Staphylococcus hominis[+]
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi
Acinetobacter baumannii
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Prirodno rezistentne vrste
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
Staphylococcus aureus (rezistentni na meticilin)
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Stenotrophomonas maltophilia
Ostali mikroorganizmi
Chlamydia spp.
Mycoplasma spp.

HALMED
15 - 09 - 2026
ODOBRENO

Ureaplasma urealyticum

° U vrijeme objave ove tablice nisu bili dostupni aktualni podaci. Osjetljivost se pretpostavlja na temelju primarne literature, standardnih referentnih djela i terapijskih smjernica.
£ Svi stafilokoki rezistentni na meticilin rezistentni su na ampicilin/sulbaktam.
+ Stopa rezistencije iznosi više od 50 % u najmanje jednoj regiji.
^ Skupni naziv za heterogenu skupinu vrsta streptokoka. Stope rezistencije mogu varirati ovisno o prisutnoj specifičnoj vrsti streptokoka.
ϴ Nema dostupnih aktualnih podataka; ispitivanja (starija od 5 godina) pokazuju da je udio rezistentnih sojeva <10 %.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija/distribucija:
Visoke serumske razine postižu se nakon intravenske i intramuskularne primjene ampicilina/sulbaktama. Nakon intravenske primjene ampicilina/sulbaktama postižu se više vršne serumske razine nego nakon intramuskularne primjene, pri čemu je bioraspoloživost ampicilina/sulbaktama nakon intramuskularne primjene gotovo potpuna. Osim toga, ampicilin i sulbaktam brzo se distribuiraju u različita tkiva (uključujući koštano i hrskavično tkivo), tjelesne tekućine (uključujući sinovijalne tekućine) i sekrete. Prodiranje u mozak i cerebrospinalnu tekućinu je nisko, osim kada su moždane ovojnice upaljene.

Biotransformacija:
Do danas nisu utvrđeni metaboliti sulbaktama i ampicilina.

Eliminacija:
Poluvijek za sulbaktam i ampicilin iznosi približno 1 sat u mladih odraslih osoba. U bolesnika starijih od 65 godina poluvijek iznosi približno 2–3 sata. Poluvijek eliminacije u djece u dobi od 1–1½ godine samo je neznatno skraćen (oko 50 minuta), ali je u novorođenčadi i nedonoščadi značajno dulji (8–9 sati). Približno 80 % obje tvari izlučuje se nepromijenjeno putem bubrega unutar 8 sati nakon primjene jedne doze sulbaktama/ampicilina.

Istodobna primjena sulbaktama i ampicilina ne uzrokuje klinički značajna odstupanja kinetičkih parametara obje tvari kada se primjenjuju pojedinačno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja subakutne toksičnosti sulbaktama i ampicilina/sulbaktama provedena su na štakorima i psima; sulbaktam ili ampicilin/sulbaktam primjenjivani su intravenski, supkutano ili oralno tijekom 17 dana do 10 tjedana. Ispitivanja kronične toksičnosti sulbaktama i ampicilina/sulbaktama također su provedena na štakorima i psima. Sulbaktam ili ampicilin/sulbaktam primjenjivani su supkutano tijekom razdoblja od 6 mjeseci. Učinci primjene sulbaktama opaženi su na jetri. Uz povećanje razina jetrenih enzima (AST, ALT, LDH), utvrđeno je dozi-, vremenu- i spolu ovisno taloženje glikogena u jetri, koje se činilo reverzibilnim nakon prekida primjene lijeka. Ovo taloženje glikogena nije se moglo pripisati nijednoj od poznatih bolesti skladištenja glikogena.
Ne očekuje se razvoj ovog fenomena pri terapijskim dozama i odgovarajućim plazmatskim razinama postignutim tijekom relativno kratkih razdoblja kombinirane terapije ampicilinom/sulbaktamom u ljudi. Sulbaktam nije uzrokovao značajnu promjenu metabolizma glukoze u ovim ispitivanjima. Primjena ampicilina/sulbaktama u bolesnika sa šećernom bolešću također nije imala klinički značajan učinak na dostupnost glukoze pri trajanju liječenja duljem od 2 tjedna. Na temelju podataka prikupljenih u ispitivanjima na životinjama, maksimalna dnevna doza u ljudi ne smije prelaziti 12 g lijeka Ampicilin/sulbaktam TZF, odnosno 4 g sulbaktama.
Ni sulbaktam ni ampicilin nisu pokazali značajnu mutagenu aktivnost u različitim ispitivanjima. Dugotrajna ispitivanja na životinjama za procjenu karcinogenog potencijala nisu provedena.
Ispitivanja reprodukcije provedena su na miševima i štakorima s dozama koje premašuju dozu za ljude. Nisu pronađeni dokazi o oštećenju plodnosti ili štetnom djelovanju na fetus.

HALMED
15 - 09 - 2026
ODOBRENO

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Sulbaktamnatrij kompatibilan je s većinom intravenskih otapala; međutim, ampicilinnatrij, a time i Ampicilin/sulbaktam TZF, manje je stabilan u otopinama koje sadrže ugljikohidrate te se stoga ne smije kombinirati s krvnim pripravcima ili proteinskim hidrolizatima.

Ampicilin, a time i Ampicilin/sulbaktam TZF, inkompatibilan je s aminoglikozidima i ne smije se miješati u istom spremniku.

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseca

Otvorena bočica i rekonstituirana otopina

Koncentrirana otopina za **intramuskularnu injekciju** treba se upotrijebiti unutar 1 sata nakon rekonstitucije. Otopine namijenjene za **intravensku injekciju i infuziju** stabilne su ovisno o korištenom otapalu i temperaturi čuvanja.

<table>
<tr><th rowspan="3">Otapalo</th><th rowspan="3">Konačna koncentracija [mg/ml]</th><th rowspan="3">Pakiranje</th><th colspan="2">Rok valjanosti nakon rekonstitucije [sati]</th></tr>
<tr><th colspan="2">Temperatura [°C]</th></tr>
<tr><th>5 [°C]</th><th>25 [°C]</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Voda za injekcije</td><td>375 (250/125)</td><td rowspan="2">Staklo</td><td>-</td><td>odmah nakon pripreme</td></tr>
<tr><td>187,5 (125/62,5)</td><td>-</td><td>odmah nakon pripreme</td></tr>
<tr><td>30 (20/10)</td><td>Poliolefini</td><td>1</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Voda za injekcije (prethodna rekonstitucija u 3,2 ili 6,4 ml vode za injekcije)</td><td>45 (30/15)</td><td>Poliolefini</td><td>1</td><td>odmah nakon pripreme</td></tr>
<tr><td rowspan="2">0,5% Lidokainklorid injekcije</td><td>375 (250/125)</td><td rowspan="2">Staklo</td><td colspan="2">odmah nakon pripreme</td></tr>
<tr><td>187.5 (125/62,5)</td><td colspan="2">odmah nakon pripreme</td></tr>
<tr><td rowspan="3">NaCl 0,9%</td><td>375 (250/125)</td><td rowspan="2">Staklo</td><td>-</td><td>odmah nakon pripreme</td></tr>
<tr><td>187,5 (125/62.5)</td><td colspan="2">odmah nakon pripreme</td></tr>
<tr><td>30 (20/10)</td><td>Poliolefini</td><td>odmah nakon pripreme</td><td>-</td></tr>
<tr><td>NaCl 0,9%
(prethodna rekonstitucija u 3,2 ili 6,4 ml vode za injekcije)</td><td>45 (30/15)</td><td>Poliolefini</td><td colspan="2">odmah nakon pripreme</td></tr>
<tr><td>Laktatna Ringerova otopina (prethodna rekonstitucija u 3,2 ili 6,4 ml vode za injekcije)</td><td>45 (30/15)</td><td>Poliolefini</td><td>1</td><td>odmah nakon pripreme</td></tr>
</table>

Kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene dokazana je za vrijeme i uvjete navedene u gornjoj tablici. Ne čuvati u hladnjaku.

HALMED
15 - 09 - 2026
ODOBRENO

S mikrobiološkog stajališta, osim ako način otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba upotrijebiti odmah.
Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
Uvjete čuvanja lijeka nakon rekonstitucije/razrjeđenja vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojne, prozirne bočice od natrij-kalcij-silikatnog stakla tipa III, nominalnog volumena 20 ml. Bočice su zatvorene čepom od klorobutilne gume i aluminijskom kapicom.
1 bočica ili 10 bočica ili 50 bočica u kartonskoj kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopinu treba vizualno pregledati prije primjene. Otopina treba biti bistra i praktički bez čestica.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Lijek Ampicilin/sulbaktam TZF može se primijeniti intramuskularno ili intravenski uz primjenu sljedećih razrjeđenja:

Ukupna doza [mg]	Doza ampicilina/sulbaktama [mg]	Pakiranje	Količina otapala [ml]	Maksimalna konačna razrijeđena koncentracija ampicilina/sulbaktama [mg/ml]
750 1500 3000	500 / 250 1000 / 500 2000 / 1000	20 ml 20 ml 20 ml	1,6 3,2 6,4	250 / 125 250 / 125 250 / 125

Intramuskularna injekcija
Otopiti lijek Ampicilin/sulbaktam TZF u odgovarajućoj količini (vidjeti gornju tablicu) sterilne vode za injekcije ili druge kompatibilne otopine (npr. izotonične otopine natrijevog klorida) (vidjeti tablicu u dijelu 6.3). Kako bi se izbjegla bol pri injiciranju, za rekonstituciju otopine može se koristiti sterilna 0,5%-tna otopina bezvodnog lidokainklorida.
Otopinu treba primijeniti duboko u veliki mišić.

Intravenska injekcija
Otopiti lijek Ampicilin/sulbaktam TZF u odgovarajućoj količini (vidjeti gornju tablicu) sterilne vode za injekcije ili druge kompatibilne otopine (npr. izotonične otopine natrijevog klorida) (vidjeti tablicu u dijelu 6.3) i primijeniti polako (tijekom najmanje 3 minute).

Intravenska infuzija
Otopinu pripremljenu kao za intravensku injekciju razrijediti u jednoj od kompatibilnih otopina navedenih u tablici prikazanoj u dijelu 6.3. (ne koristiti vodu za injekcije) do 50 – 100 ml. Primijeniti intravenski kao infuziju tijekom 15-30 minuta.
Kako bi se osiguralo da je lijek potpuno otopljen, pričekati nekoliko minuta da se djelatne tvari potpuno otope i da se pjena povuče.
Sulbaktamnatrij kompatibilan je s većinom intravenskih otapala; međutim, ampicilinnatrij, a time i Ampicilin/sulbaktam TZF, manje je stabilan u otopinama koje sadrže ugljikohidrate te se stoga ne smije kombinirati s krvnim pripravcima ili proteinskim hidrolizatima.

HALMED
15 - 09 - 2026
ODOBRENO

Ampicilin, a time i Ampicilin/sulbaktam TZF, inkompatibilan je s aminoglikozidima i ne smije se miješati u istom spremniku.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” S.A.
ul. A. Fleminga 2
03-176 Varšava
Poljska

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

Ampicilin/sulbaktam TZF 500 mg/250 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-353302113
Ampicilin/sulbaktam TZF 1000 mg/500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-958853643
Ampicilin/sulbaktam TZF 2000 mg/1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-676175931

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

15. rujna 2026. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

-

HALMED
15 - 09 - 2026
ODOBRENO