

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ampicilină/sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Ampicilină/sulbactam AptaPharma 2 g/1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ampicilină/sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Fiecare flacon conține ampicilină 1,0 g (sub formă de ampicilină sodică) și sulbactam 0,5 g (sub formă de sulbactam sodic).

Ampicilină/sulbactam AptaPharma 2 g/1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Fiecare flacon conține ampicilină 2,0 g (sub formă de ampicilină sodică) și sulbactam 1 g (sub formă de sulbactam sodic).

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon de Ampicilină/sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă conține sodiu 115 mg (5 mmol).

Fiecare flacon de Ampicilină/sulbactam AptaPharma 2 g/1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă conține sodiu 230 mg (10 mmol).

Pentru lista completă a excipienților, a se vedea pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulbere cristalină albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Infecții cauzate de microorganisme sensibile, în următoarele condiții:

- infecții ale tractului respirator superior și inferior (inclusiv sinuzită, otită medie, epiglottită, pneumonii bacteriene);
- infecții ale tractului urinar și pielonefrită;
- infecții intra-abdominale (inclusiv peritonită), infecții ginecologice (colecistită, endometrită și celulită pelvină);
- infecții ale pielii și țesuturilor moi;
- infecții osoase și articulare;
- infecții gonococice;
- pre sau post-operator pentru a reduce incidența infecțiilor plăgilor la pacienții supuși unei

- intervenții chirurgicale abdominale sau pelvine;
- tratamentul pacienților cu bacteriemie care apare în asociere cu sau este suspectat a fi asociat cu oricare dintre infecțiile menționate mai sus.

Ar trebui să se țină seama de ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a agenților antibacterieni.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Intervalul de dozare de Ampicilină/sulbactam AptaPharma este de 1,5 g la 12 g pe zi în doze divizate la fiecare 6 sau 8 ore. Doza totală de sulbactam nu trebuie să depășească 4 g pe zi. Infecțiile mai puțin severe pot fi tratate la fiecare 12 ore.

Severitatea infecției	Doza zilnică de Ampicilină/sulbactam AptaPharma (sulbactam+ampicilină) (g)
Ușoară	1,5- 3 (0,5 + 1 la 1 + 2)
Moderată	până la 6 (2 + 4)
Severă	până la 12 (4 + 8)

Frecvența dozelor poate fi indicată în funcție de severitatea bolii și de funcția renală a pacientului. Tratamentul este de obicei continuat până la 48 de ore după ce pirexia și alte semne anormale s-au rezolvat.

Tratamentul se administrează în mod normal timp de 5 până la 14 zile, dar perioada de tratament poate fi prelungită sau ampicilină suplimentară poate fi administrată în cazuri de boală severă.

Pentru profilaxia infecțiilor chirurgicale, 1,5-3 g de Ampicilină/sulbactam AptaPharma trebuie administrate la inducerea anesteziei, ceea ce permite suficient timp pentru a obține concentrații serice și tisulare eficiente în timpul procedurii. Doza poate fi repetată la fiecare 6-8 ore; administrarea este de obicei oprită la 24 de ore după majoritatea procedurilor chirurgicale, cu excepția cazului în care este indicat un curs terapeutic suplimentar de Ampicilină/sulbactam AptaPharma.

În tratamentul gonoreei necomplicate, Ampicilină/sulbactam AptaPharma poate fi administrată ca o singură doză de 1,5 g. Probenecid concomitent 1,0 g pe cale orală ar trebui să fie administrat pentru a prelungi concentrațiile plasmatice de sulbactam și ampicilină.

Copii și adolescenți

Doza pentru majoritatea infecțiilor la copii, sugari și nou-născuți este de 150 mg/kg/zi (corespunzând la sulbactam 50 mg/kg/zi și ampicilină 100 mg/kg/zi), de obicei la fiecare 6 sau 8 ore.

La nou-născuți și prematuri în prima săptămână de viață doza recomandată este de 75 mg/kg/zi (corespunzând la 25 mg/kg/zi sulbactam și 50 mg/kg/zi ampicilină) în doze divizate la fiecare 12 ore.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/minut), cinetica de eliminare a sulbactamului și ampicilinei este afectată în mod similar și, prin urmare, raportul plasmatic dintre unul și altul va rămâne constant. Doza de Ampicilină/sulbactam AptaPharma la astfel de pacienți trebuie administrată mai puțin frecvent în conformitate cu practica obișnuită pentru ampicilină.

Doza recomandată la pacienții cu insuficiență renală	
Clearance-ul creatininei (ml/minut)	Interval de dozare
>30	6 până la 8 ore
De la 15 la 30	12 ore
De la 5 la 14	24 de ore
<5	48 de ore

Sulbactamul și ampicilina sunt eliminate din sânge prin hemodializă în aceeași măsură, prin urmare Ampicilină/sulbactam AptaPharma trebuie să fie dat direct după dializă și la intervale de 48 de ore până la dializă ulterioară.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă sau intramusculară.

Pentru administrare intravenoasă, flaconul de injectare trebuie reconstituit cu apă sterilă pentru preparate injectabile sau cu orice soluție compatibilă (vezi pct. 6. 3). Pentru a asigura dizolvarea completă, lăsați spuma să se disipeze pentru a inspecta vizual. Doza poate fi administrată prin injecție în bolus pe o durată de minimum 3 minute sau poate fi utilizată în diluții mai mari (50 - 100 ml) sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 15-30 minute.

Pentru administrarea intramusculară se recomandă injectarea intramusculară profundă. Pentru a evita durerea, se poate utiliza o soluție injectabilă sterilă de clorhidrat de lidocaină 0,5% pentru reconstituirea pulberii (3,2 ml de soluție injectabilă sterilă de clorhidrat de lidocaină 0,5% pentru concentrația de 1g/0,5g ampicilină/sulbactam și 6,4 ml pentru concentrația de 2 g/1 g ampicilină/sulbactam).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea/diluarea medicamentului înainte de administrare, a se vedea punctele 6.6 și 6.3.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active.

Hipersensibilitate la alte peniciline.

Antecedente de reacții imediate severe de hipersensibilitate (de exemplu, anafilaxie) la alte beta-lactamice (de exemplu, cefalosporine, carbapeneme sau monobactame).

Antecedente de leziuni hepatice după ampicilină.

La administrarea intramusculară, trebuie respectate contraindicațiile pentru lidocaină.

Administrarea intramusculară de Ampicilină/sulbactam AptaPharma este contraindicată la copiii cu vârsta sub 2 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate (anafilactice) grave și ocazional letale la pacienții tratați cu penicilină, inclusiv sulbactam/ampicilină. Aceste reacții sunt mai frecvente la persoanele cu antecedente de hipersensibilitate la penicilină și/sau reacții de hipersensibilitate la alergeni multipli.

Au existat rapoarte de persoane cu antecedente de hipersensibilitate la penicilină care au prezentat reacții severe atunci când sunt tratate cu cefalosporine. Înainte de tratamentul cu penicilină, trebuie efectuată o anchetă atentă cu privire la reacțiile de hipersensibilitate anterioare la peniciline, cefalosporine și alți alergeni. Dacă apare o reacție alergică, medicamentul trebuie întrerupt și se instituie terapia adecvată.

Reacțiile anafilactice grave necesită tratament de urgență imediat cu epinefrina (adrenalină). Oxigen, steroizi intravenos și gestionarea căilor respiratorii, inclusiv intubația, trebuie administrate conform indicațiilor.

Reacții cutanate severe, cum ar fi necroliza epidermică toxică (NET), sindromul Stevens-Johnson (SSJ), dermatita exfoliativă, eritem multiform, și pustuloza exantematoasă generalizată acută (PEGA) au fost raportate la pacienți tratați cu ampicilină/sulbactam. Dacă apare o reacție cutanată severă, tratamentul cu ampicilina/sulbactam trebuie întrerupt și trebuie inițiat un tratament adecvat (vezi pct. 4.8).

Ca și în cazul oricărui medicament antibiotic, observarea constantă a semnelor de creștere excesivă a organismelor nesusceptibile, inclusiv a ciupercilor, este esențială. În cazul în care apare suprainfecția, administrarea medicamentului trebuie întreruptă și/sau instituit un tratament adecvat.

Diareea asociată cu *Clostridium difficile* (DACD) a fost raportată cu utilizarea tuturor agenților antibacterieni, inclusiv sulbactam sodic/ampicilină sodică și poate varia în severitate de la diaree ușoară la colită fatală. Tratamentul cu agenți antibacterieni modifică flora normală a colonului, ducând la creșterea excesivă a *C. difficile*.

Clostridium difficile produce toxine A și B care contribuie la dezvoltarea DACD. Tulpinile de *Clostridium difficile* producătoare de hipertoxină determină morbiditate crescută și mortalitate, deoarece aceste infecții pot fi refractare la terapia antimicrobiană și pot necesita colectomie. DACD trebuie luată în considerare la toți pacienții care prezintă diaree în urma utilizării antibioticelor. Este necesară o anamneză medicală atentă, deoarece DACD a fost raportată să apară până la peste 2 luni după administrarea medicamentelor antibacteriene.

Ca și în cazul oricărui tratament extins, în timpul terapiei cu Ampicilină/sulbactam AptaPharma, este recomandabil să se verifice periodic disfuncția sistemelor renal, hepatic și hematopoietic, în special la nou-născuți, prematuri și alți sugari.

Leziuni hepatice induse de medicamente, cum ar fi hepatita colestatică și icter au fost asociate cu utilizarea de ampicilină/sulbactam. Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului lor dacă apar semne și simptome de boală hepatică.

Deoarece mononucleoza infecțioasă este de origine virală, ampicilina/sulbactamul nu trebuie utilizate pentru tratamentul acesteia. Un procent ridicat de pacienți cu mononucleoză care au primit ampicilină au dezvoltat o erupție cutanată. Erupția cutanată cauzată de ampicilină apare adesea și la pacienții cu leucemie limfatică.

Ampicilină/sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g:

Acest medicament conține 115 mg (5 mmol) de sodiu per flacon. Aceasta este echivalentă cu 5,75% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

Ampicilină/sulbactam AptaPharma 2 g/1 g:

Acest medicament conține 230 mg (10 mmol) de sodiu per flacon. Aceasta este echivalentă cu 11,5% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

O doză zilnică maximă de 12 g (8 g ampicilină și 4 g sulbactam) (vezi pct. 4.2) ar duce la un aport de sodiu de 920,8 mg, ceea ce corespunde la 46% din aportul zilnic maxim recomandat de sodiu al OMS. Acest medicament este considerat a fi cu un conținut ridicat de sodiu. Conținutul de sodiu al acestui medicament trebuie luat în considerare în special de către pacienții care urmează o dietă cu control al sodiului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alopurinol:

Administrarea concomitentă de alopurinol și ampicilină crește substanțial incidența erupțiilor cutanate la pacienții care primesc ambele produse în comparație cu pacienții care primesc doar ampicilină.

Aminoglicozide:

Amestecarea ampicilinei cu aminoglicozide *in vitro* a dus la inactivare reciprocă substanțială; dacă aceste grupe de antibacteriene trebuie administrate concomitent, acestea trebuie administrate în zone separate la distanță de cel puțin 1 oră (vezi pct. 6.2)

Anticoagulante:

Penicilinele parenterale pot produce modificări în agregarea plachetară și ale testelor de coagulare. Aceste efecte pot fi aditive cu anticoagulante.

Medicamente bacteriostatice (cloramfenicol, eritromicină, sulfonamide și tetracicline):

Medicamentele bacteriostatice pot interfera cu efectul bactericid al penicinelor; cel mai bine este să evitați terapia concomitentă.

Metotrexat:

Utilizarea concomitentă cu peniciline a dus la scăderea clearance-ului metotrexatului și acest efect duce la creșterea toxicității metotrexatului. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape. Este posibil să fie necesar ca dozele de leucovorin să fie crescute și administrate pentru perioade mai lungi de timp.

Probenecid:

Probenecidul scade secreția tubulară renală de ampicilină și sulbactam atunci când este utilizat concomitent; acest efect duce la concentrații serice crescute și prelungite, timp de înjumătățire al eliminării prelungit și risc crescut de toxicitate.

Interacțiuni cu testele de laborator:

Glicozuria fals pozitivă poate fi observată în analiza urinei folosind reactiv Benedict, reactiv Fehling și Clinitest. În urma administrării ampicilinei la femeile gravide, s-a observat o scădere tranzitorie a concentrației plasmatică a estriolului conjugat total, a estriol-glucuronid, estronei conjugate și estradiolului. Acest efect poate apărea, de asemenea, la administrarea de Ampicilină/sulbactam AptaPharma.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile asupra reproducerii la animale nu au evidențiat efecte fetotoxice ale ampicilinei sau sulbactamului. Sulbactamul și ampicilina traversează bariera placentară.

Siguranța pentru utilizare în timpul sarcinii nu a fost stabilită. **Prin urmare, Ampicilină/sulbactam AptaPharma nu ar trebui să fie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în beneficiul anticipat depășește orice riscuri potențiale.**

Alăptarea

Ampicilina și sulbactamul sunt excretate în laptele uman în concentrații scăzute (0,11-3 mg/l și, respectiv, 0,13-2,8 mg/l).

La mamele care alăptează, utilizarea ampicilinei și sulbactamului poate provoca diaree la copil.

Ampicilina și sulbactamul trebuie utilizate în timpul alăptării numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial.

Fertilitatea

Studiile asupra reproducerii la animale nu au evidențiat nicio dovadă a unui efect dăunător asupra fertilității datorită sulbactamului și ampicilinei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ampicilină/sulbactam AptaPharma are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, amețeli, convulsii și somnolență pot apărea după administrarea de Ampicilină/sulbactam AptaPharma, prin urmare, pacienții trebuie să fie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să opereze utilaje în cazul în care prezintă aceste reacții adverse.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasa de organe și sisteme MedDRA și sunt clasificate în funcție de frecvența lor. Categoriile de frecvență pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție:

foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse asociate la utilizarea ampicilinei singure pot fi observate la Ampicilină/sulbactam AptaPharma.

Clasa de organe și sisteme	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sângelui și ale sistemului limfatic	Anemie Trombocitopenie Eozinofilie	Leucopenie Neutropenie		Anemie hemolitică Agranulocitoză Purpură trombocitopenică
Tulburări ale sistemului imunitar				Șoc anafilactic Reacție anafilactică Șoc anafilactoid Reacție anafilactoidă Sindrom Kounis Hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee		Convulsii Amețeală Somnolență
Tulburări vasculare	Flebită			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Vărsături	Dureri abdominale Greață Glosita	Colită pseudomembranoasă Enterocolită Melenă Stomatită Modificări de culoare a limbii
Tulburări hepatobiliare	Hiperbilirubinemie			Hepatita colestatică Colestaza Funcție hepatică anormală Icter
Afecțiuni ale pielii și ale țesuturilor subcutanate		Erupecii cutanate Prurit		Sindrom Stevens-Johnson Necroliză epidermică toxică Eritem multiform Pustuloza exantematoasă generalizată acută Dermatită exfoliativă (vezi punctul 4.4) Angioedem Eritem Urticarie
Tulburări renale și urinare				Nefrită interstițială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la locul injectării	Oboseală, stare generală de rău		Reacție la locul injectării
Investigații	Alanin-aminotransferază crescută Aspartat-aminotransferază crescută			

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1 București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Sunt disponibile informații limitate cu privire la toxicitatea acută a ampicilinei sodice și a sulfabactamului sodic la om. Se preconizează că supradozajul medicamentului va produce manifestări care sunt în principal extensii ale reacțiilor adverse raportate la medicament. Trebuie luat în considerare faptul că concentrațiile mari de antibiotice beta-lactamice în LCR pot provoca efecte neurologice, inclusiv convulsii.

Tratament

Deoarece ampicilina și sulfabactamul sunt ambele eliminate din circulație prin hemodializă, aceste proceduri pot spori eliminarea produsului din organism dacă apare supradozajul la pacienții cu insuficiență renală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene pentru uz sistemic, Combinații de peniciline, incl. inhibitori de beta-lactamază, codul ATC: J01CR01

Mecanismul de acțiune

Studiile biochimice cu sisteme bacteriene fără celule au arătat că sulfabactamul este un inhibitor ireversibil al celor mai importante beta-lactamaze care apar în organismele rezistente la penicilină. În timp ce activitatea antibacteriană a sulfabactamului este limitată în principal la *Neisseriaceae*, potențialul sulfabactamului sodic în prevenirea distrugerii penicilinelor și cefalosporinelor de către organisme rezistente a fost confirmat în studii asupra întregului organism folosind tulpini rezistente, în care sulfabactamul sodic a prezentat efecte sinergice marcate cu peniciline și cefalosporine. Deoarece sulfabactamul se leagă și de unele proteine care leagă penicilina, unele tulpini sensibile sunt făcute mai susceptibile la combinație decât la antibioticul beta-lactamic singur.

Componenta bactericidă a combinației este ampicilina care, la fel ca benzil-penicilina, acționează împotriva organismelor sensibile în timpul etapei de înmulțire activă prin inhibarea biosintezei mucopeptidei peretelui celular.

Spectru antibacterian

Ampicilină/sulfabactam AptaPharma are o activitate antibacteriană cu spectru larg împotriva bacteriilor de mai jos:

Gram-pozitiv:

Staphylococcus aureus (sensibil la meticilină), *Staphylococcus epidermidis* (inclusiv rezistente la penicilină și unele tulpini rezistente la meticilină); *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* și alte specii de Streptococcus;

Gram-negativ:

Haemophilus influenzae și *parainfluenzae* (tulpini beta-lactamază pozitive și negative);
Moraxella catarrhalis,
Escherichia coli,
Specii Klebsiella,
Specii Proteus (atât indol-pozitiv, cât și indol-negativ),

Anaerobe
Bacteroides fragilis și specii înrudite

Tulpini rezistente

Prevalența rezistenței dobândite poate varia între diferitele specii, țări și instituții, chiar și între diferitele departamente ale unui spital.

Cum este uzual cu antibioticele beta-lactamice, ampicilina/sulbactam nu este eficientă asupra infecțiilor cauzate de speciile *Chlamydia* și *Mycoplasma*.

Valori critice

Mai jos sunt prezentate valorile critice clinice ale Comitetului European pentru Testarea Sensibilității La Antimicrobiene (EUCAST) pentru testarea CMI.

Valorile critice clinice ale CMI EUCAST pentru ampicilină/sulbactam (2021-01-01, v11.0)

Organism	Sensibil (S) (mg/l)	Rezistent (R) (mg/l)
Enterobacteriaceae ¹	≤ 8	8 >
<i>Staphylococcus</i> spp.	Nota ^{2,3,4}	Nota ^{2,3,4}
<i>Enterococcus</i> ^{1,5}	≤ 4	8 >
<i>Streptococcus</i> grupele A, B, C și G	Nota ⁶	Nota ⁶
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁷	Nota ^{8,9}	Nota ^{8,9}
<i>Streptococi</i> din grupul Viridans	Nota ^{10,11}	Nota ^{10,11}
Gripa <i>Haemophilus</i>	≤ 1 ^{1,12}	> 1 ^{1,12}
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 ^{1,12}	> 1 ^{1,12}
Anaerobi gram-pozitivi, cu excepția <i>Clostridium difficile</i> ¹	≤ 4	8 >
Anaerobi gram-negativi ¹	≤ 4	8 >
Valori critice PK-PD (specii neînrudite) ¹	≤ 2	8 >

¹ În scopul testării sensibilității, concentrația de sulbactam este stabilită la 4 mg/l.

² Cele mai multe *S. aureus* sunt producătoare de penicilinază, iar unele sunt rezistente la meticilină.

Oricare dintre mecanisme le face rezistente la benzilpenicilină, fenoximetilpenicilină, ampicilină, amoxicilină, piperacilină și ticarcilină. Izolatele care testează sensibile la benzilpenicilină și cefoxitină pot fi raportate sensibile la toate penicilinele. Izolatele care testează rezistențe la benzilpenicilină, dar sensibile la cefoxitină, sunt sensibile la combinații de β-lactame cu inhibitori de β-lactamază, izoxazolilpeniciline (oxacilină, cloxacilină, dicloxacilină și flucloxacilină) și nafcilină. Pentru agenții administrați pe cale orală, trebuie avută grija de a obține o expunere suficientă la locul infecției. Izolatele care testează rezistență la cefoxitină sunt rezistente la toate penicilinele

³ Majoritatea stafilococilor coagulazo-negativi sunt producători de penicilinază, iar unii sunt rezistenți la meticilină. Oricare dintre mecanisme le face rezistente la benzilpenicilină, fenoximetilpenicilină, ampicilină, amoxicilină, piperacilină și ticarcilină. Nicio metodă disponibilă în prezent nu poate detecta în mod fiabil producția de penicilinază la stafilococi coagulazo-negativi, dar rezistența la meticilină poate fi detectată cu cefoxitină așa cum este descris.

⁴ *S. saprophyticus* sensibile la ampicilină sunt mecA-negative și sensibile la ampicilină, amoxicilină și piperacilină (fără sau cu un inhibitor de beta-lactamază).

⁵ Sensibilitatea la ampicilină, amoxicilină și piperacilină (cu și fără inhibitor de beta-lactamază) poate fi dedusă din ampicilină. Rezistența la ampicilină este mai puțin frecventă în *E. faecalis* (confirmați cu CMI), dar frecventă în *E. faecium*.

⁶ Sensibilitatea grupurilor de streptococi A, B, C și G la peniciline este dedusă din sensibilitatea la benzilpenicilină (alte indicații decât meningita), cu excepția fenoximetilpenicilinei și a izoxazolilpenicinelor pentru grupul de streptococi B.

⁷ Adăugarea unui inhibitor de beta-lactamază nu adaugă beneficii clinice.

⁸ Se utilizează testul ecranului de disc oxacilină de 1 μg sau un test CMI de benzilpenicilină pentru a exclude mecanismele de rezistență la beta-lactame. Atunci când ecranul este negativ (zona de inhibare a oxacilinei ≥20 mm sau benzilpenicilina CMI ≤0,06 mg/l) toți agenții beta-lactamici pentru care sunt disponibile valori critice clinice, inclusiv cei cu "Notă" pot fi raportați sensibili fără teste suplimentare,

cu excepția cefaclorului, care, dacă este raportat, trebuie raportați ca "sensibili, cu expunere crescută" (I). Când ecranul este pozitiv (zona de inhibare <20 mm sau benzilpenicilina CMI >0,06 mg/l), sensibilitatea trebuie raportată în cazul în care zona oxacilină ≥ 8 mm, în cazul în care zona oxacilină ≤ 8 mm se deduce sensibilitatea de la ampicilină.

⁹ Sensibilitatea dedusă de la ampicilină (indicații altele decât meningita).

¹⁰ Benzilpenicilina (CMI sau difuzia discului) poate fi utilizată pentru a filtra rezistența la beta-lactamice la streptococii din grupul viridans. Izolatele clasificate ca fiind negative la filtru pot fi raportate sensibile la agenți beta-lactamici pentru care sunt listate valori critice clinice (inclusiv cele cu "Notă"). Izolatele clasificate ca fiind testate ca fiind pozitive prin filtrare ar trebui testate pentru sensibilitatea la agenți individuali.

¹¹ Pentru izolatele negative ale filtrului cu benzilpenicilină (zona de inhibare ≥ 18 mm sau CMI $\leq 0,25$ mg/l), sensibilitatea poate fi dedusă de la benzilpenicilină sau ampicilină. Pentru izolatele pozitive ale filtrului cu benzilpenicilină (zona de inhibare <18 mm sau CMI >0,25 mg/l), sensibilitatea este dedusă de la ampicilină.

¹² Sensibilitatea poate fi dedusă de la amoxicilină-acid clavulanic i.v.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Ampicilină/sulbactam se difuzează ușor în majoritatea țesuturilor și fluidelor corpului. Pătrunderea în creier și lichidul spinal este scăzută, cu excepția cazului în care meningele este inflammat. Concentrațiile mari de sulbactam și ampicilină sunt atinse în sânge după administrarea intravenoasă sau intramusculară.

Eliminare

Ambele componente au un timp de înjumătățire de aproximativ 1 oră. Cea mai mare parte a medicamentului este excretată nemodificată în urină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea acută a sultamicilinei (un promedicament oral care eliberează ampicilină și sulbactam după hidroliză in vivo) este scăzută. DL50 de sultamicilină-tosilat la rozătoare a fost de 7 g/kg după tratament per os. La sulbactam singur a rezultat DL50 > 10 g/kg la șoarece după tratament per os, în timp ce această valoare a fost aprox. 3,6 g/kg după administrarea intravenoasă. Valorile corespunzătoare la șobolan au fost > 4 g/kg și respectiv 3,4 g/kg.

Toxicitatea a fost determinată prin administrarea repetată de sultamicilină, sulbactam sau o combinație de sulbactam-ampicilină timp de până la 6 luni la șobolan și câine.

În studiile de toxicitate menționate mai sus, au fost observate efecte asupra ficatului după administrarea de sultamicilină sau sulbactam. În plus față de enzimele hepatice crescute (TGO, TGP, LDH, AP), depozitarea glicogenului dependentă de doză și de timp a fost detectată și în ficat, care s-a dovedit a fi reversibilă după întreruperea tratamentului. Această stocare a glicogenului nu a fost identificată cu nicio boală cunoscută de stocare a glicogenului.

În aceste studii, sulbactamul nu a provocat o schimbare semnificativă în metabolismul glucozei. Nu s-a observat nici un efect relevant clinic asupra disponibilității glucozei la pacienții cu diabet zaharat tratați cu sulbactam/ampicilină timp de mai mult de 2 săptămâni.

Depozitarea glicogenului nu este așteptată la om după tratamentul cu sultamicilină la doze terapeutice datorită concentrațiilor plasmatice atinse.

În plus față de reacțiile obișnuite așteptate la terapia cu antibiotice (diaree ușoară sau vărsături), nu au fost detectate alte dovezi de toxicitate.

Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale pentru a evalua carcinogenitatea.

Într-un număr mare de studii, nici sulbactam, nici ampicilina nu au prezentat efecte mutagene semnificative.

În studiile de reproducere la șoarece și șobolan, sultamicilina a fost utilizată în exces față de doza

umană și nu a arătat nici o dovadă de fertilitate redusă sau leziuni fetale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nici unul.

6.2 Incompatibilități

Ampicilină/sulbactam AptaPharma injectabil și aminoglicozidele trebuie să fie reconstituite și administrate separat, datorită inactivării *in vitro* a aminoglicozidelor de către oricare dintre aminopeniciline.

Ampicilina sodică este mai puțin stabilă în soluțiile care conțin glucoză și alți carbohidrați și nu trebuie amestecată cu derivați din sânge sau hidrolizate proteice.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Soluție reconstituită:

Soluția concentrată pentru administrare intramusculară (reconstituită cu lidocaină 0,5% și păstrată la 25°C) trebuie utilizată în decurs de 1 oră de reconstituire.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării pentru utilizarea cu solvenți diferiți pentru perfuzie intravenoasă este după cum urmează:

Solvent	Concentrație	Perioade de utilizare (în ore)	
		25°C	4°C
	sulbactam +ampicilină		
apă sterilă pentru preparate injectabile	până la 30 mg/ml		72
	până la 45 mg/ml	8	48
clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)	până la 30 mg/ml		72
	până la 45 mg/ml	8	48
lactat de sodiu	până la 45 mg/ml	8	8
soluție de glucoză 50 mg/ml (5%)	până la 3 mg/ml	4	
	până la 30 mg/ml	2	4
soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) în NaCl 4,5 mg/ml (0,45%)	până la 3 mg/ml	4	
	până la 15 mg/ml		4
glucoză 100 mg/ml (10%) în apă	până la 3 mg/ml	4	
	până la 30 mg/ml		3
Soluție Ringer lactat	până la 45 mg/ml	8	24

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/reconstituire/diluare exclude riscul contaminării microbiene, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea/diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ampicilină/sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g: flacoane din sticlă incoloră transparentă de tip I, având o capacitate de 20 ml, cu dopuri din cauciuc bromobutitic de tip I, având un diametru de 20 mm și capse de aluminiu flip-off de culoare albastră.

Ampicilină/sulbactam AptaPharma 2 g/1 g: flacoane din sticlă incoloră transparentă de tip I, având o capacitate de 20 ml, cu dopuri din cauciuc bromobutitic de tip I, având un diametru de 20 mm și capse de aluminiu flip-off de culoare portocalie.

Disponibil în cutii cu 10 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Utilizați numai soluții reconstituite/diluate clare sau opalescente, fără particule.

Doar pentru o singură administrare.

Următoarele volume de solvent pot fi utilizate pentru reconstituire pentru administrare intramusculară sau pentru administrarea i.v. bolus sau pentru administrare intravenoasă după diluare suplimentară:

Doza totală (g)	Doza echivalentă de sulbactam/ampicilină (g)	Volumul flaconului	Volum diluant (ml)	Volum de retragere* (ml)	Concentrația finală maximă de sulbactam/ampicilină (mg/ml)
1,5	0,5/1,0	20 ml	3,2	4,0	125/250
3,0	1,0/2,0	20 ml	6,4	8,0	125/250

* Există un exces suficient prezent pentru a permite retragerea și administrarea volumelor declarate.

A se vedea, de asemenea, punctele 4.2 și 6.3 pentru solvenții compatibili.

A se vedea pct. 6.2 pentru incompatibilități.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Apta Medica Internacional d.o.o
Likožarjeva ul. 6
1000 Ljubljana
Slovenia

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI (AUTORIZAȚIILOR) DE PUNERE PE PIAȚĂ

14211/2021/01
14212/2021/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare: Decembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2023