

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ampiplus 2000 mg/1000 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține ampicilină 2000 mg (sub formă de sare de sodiu) și sulbactamă 1000 mg (sub formă de sare de sodiu).

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține 230 mg (10 mmol) sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulbere cristalină de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ampiplus este indicat în infecțiile produse de microorganisme sensibile la această asociere (vezi pct. 5.1).

Indicațiile uzuale sunt:

- infecții ale căilor respiratorii superioare și inferioare; pneumonii bacteriene;
- infecții în sfera ORL: sinuzită, otită medie, epiglottită;
- infecții ale tractului urinar și pielonefrită;
- infecții intraabdominale, inclusiv peritonită; colecistită, apendicită, diverticulită;
- endometrită și celulită pelvină;
- septicemie bacteriană;
- infecții cutanate și ale țesuturilor moi;
- infecții osteo-articulare;
- infecții gonococice.

Ampiplus poate fi administrat preoperator, pentru a scădea frecvența infecțiilor postoperatorii la nivelul plăgii, la pacienții cu intervenții chirurgicale abdominale sau pelvine (caz în care există risc de infecție peritoneală).

De asemenea, la sfârșitul nașterii naturale sau prin cezariană se poate folosi profilactic pentru a scădea riscul infecțiilor postpartum.

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Tratament curativ

Doza uzuală este de 1,5 - 12 g Ampiplus pe zi, divizate în 3-4 prize (la 8 sau la 6 ore). Doza maximă zilnică este de 4 g sulbactamă. În infecțiile mai puțin severe, medicamentul se poate administra în două prize (la 12 ore).

În funcție de severitatea infecției, se recomandă următoarele doze:

Severitatea infecției	Doza zilnică de Ampiplus (g) (doze ampicilină+sulbactamă)
Ușoară	1,5 - 3 (de la 1+0,5 la 2+1)
Moderată	Până la 6 (4+2)
Severă	Până la 12 (8+4)

În tratamentul gonoreei necomplicate, medicamentul se administrează în doză unică de 1,5 - 3 g Ampiplus. Concomitent, se va administra oral probenecid 1 g pentru a prelungi acțiunea medicamentului.

Tratament profilactic

Pentru profilaxia infecțiilor chirurgicale, se administrează 1,5 - 3 g Ampiplus în timpul inducerii anesteziei, ceea ce acordă un timp suficient pentru obținerea unei concentrații plasmatice și tisulare eficiente în timpul intervenției. Doza se poate repeta la 6-8 ore; administrarea se oprește în mod uzual după 24 de ore de la intervenție, cu excepția cazurilor în care Ampiplus este indicat ca tratament curativ al infecției.

Copii, sugari și nou-născuți

În majoritatea infecțiilor la copii, sugari și nou-născuți doza recomandată de Ampiplus este de 150 mg/kg/zi (corespunzător unei doze de 50 mg/kg/zi sulbactamă și 100 mg/kg/zi ampicilină), administrată fracționat la intervale de 6 sau 8 ore (conform protocolului de la ampicilină).

La nou-născuții în prima săptămână de viață și la prematuri se recomandă administrarea Ampiplus 75 mg/kg/zi (corespunzător unei doze de 25 mg/kg/zi sulbactamă și de 50 mg/kg/zi ampicilină), la intervale de 12 ore.

Se vor administra maximum 3 grame de ampicilină/zi.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei ≤ 30 ml/min), cinetica eliminării sulbactamei și ampicilinei este afectată similar, de aceea, raportul concentrațiilor lor plasmatice rămâne constant. La acești pacienți se vor mări intervalele dintre administrări, conform protocolului de administrare a ampicilinei (vezi tabelul de mai jos). La pacienții dializați se administrează o doză suplimentară după ședința de dializă.

Clearance al creatininei (ml/min)	Creatinina plasmatică	Interval de administrare a dozelor
> 30	2 mg/100 ml	Doza uzuală
10-30	2-4 mg/100 ml	2/3 din doza uzuală recomandată, la fiecare 12 ore
<10	> 4 mg/100 ml	1/2 din doza uzuală recomandată, la fiecare 24 ore

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la acești pacienți.

Pacienți dializați

Atât sulbactama cât și ampicilina sunt eliminate din fluxul sanguin prin hemodializă. Prin urmare, Ampiplus trebuie administrat imediat după dializă și apoi la intervale de 48 de ore până la următorul tratament de dializă.

Pacienți vârstnici

La vârstnici cu funcție renală normală, ajustarea dozei de Ampiplus nu este necesară.

Durata tratamentului

Tratamentul cu Ampiplus se continuă, de obicei, 48 de ore după dispariția febrei și a celorlalte semne de infecție. Obișnuit, tratamentul durează 5-14 zile, dar poate fi prelungit sau se poate administra adițional ampicilină în infecțiile severe. Infecția streptococică hemolitică trebuie tratată timp de cel puțin 10 zile pentru a preveni febra reumatică acută și glomerulonefrita.

Mod de administrare

Ampiplus se administrează injectabil (intravenos sau intramuscular) sau în perfuzie, utilizând ca solvent apă pentru preparate injectabile sau orice altă soluție compatibilă (vezi pct. 6.6).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Hipersensibilitate la antibiotice beta-lactamice (precum peniciline, cefalosporine).
- Mononucleoză infecțioasă, infecții cu virusuri herpetice, leucemie limfatică, deoarece acești pacienți sunt mai predispuși la reacții cutanate asemănătoare rujelei.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții tratați cu peniciline (inclusiv ampicilină) s-au semnalat reacții de hipersensibilitate severe și, uneori, letale (reacții anafilactice). Aceste reacții apar mai frecvent la persoanele cu antecedente de reacții de hipersensibilitate la penicilină și/sau la alergeni multipli. S-au raportat, de asemenea, cazuri de pacienți cu hipersensibilitate la penicilină în antecedente, care au prezentat reacții severe la tratamentul cu cefalosporine. Înainte de a începe tratamentul cu o penicilină, se va face anamneza atentă în ceea ce privește reacțiile anterioare de hipersensibilitate la peniciline, cefalosporine sau alți alergeni. În cazul apariției unei reacții alergice se va întrerupe imediat administrarea medicamentului și se va institui tratamentul adecvat.

Reacțiile anafilactice grave (șoc anafilactic) necesită tratament de urgență cu adrenalină. Se vor administra, de asemenea, oxigen, glucocorticoizi intravenos, se vor monitoriza circulația sanguină și respirația, iar la nevoie respirația va fi asistată.

La pacienții tratați cu ampicilină/sulbactamă au fost raportate reacții cutanate grave, cum ar fi necroliza epidermică toxică (NET), sindromul Stevens-Johnson (SJS), dermatita exfoliativă, eritemul polimorf și pustuloza exantematoasă generalizată acută (AGEP). Dacă apar reacții cutanate severe, Ampiplus trebuie întrerupt și trebuie instituită terapia adecvată (vezi pct. 4.8 Reacții adverse).

Pentru toate antibioticele, este foarte important să se urmărească apariția rezistenței la tratament precum și a infecțiilor fungice sau cu microorganisme condiționat patogene. În cazul apariției suprainfecțiilor, administrarea medicamentului va fi întreruptă și/sau se va institui tratamentul adecvat. Atenție la tratamentul simultan cu antibiotice și glucocorticoizi din cauza posibilității apariției unei suprainfecții, care se datorează apărării reduse împotriva infecțiilor.

În cazul tratamentului prelungit cu acest medicament este necesară monitorizarea funcțiilor renale, hepatice și hematopoietice, îndeosebi la prematuri, nou-născuți, sugari și copii.

La nou-născuți, sugari și copii mici cu vârsta sub 2 ani, administrarea intramusculară trebuie luată în considerare numai dacă alte căi de administrare nu duc la rezultatul dorit.

Când se tratează gonoreea cu suspiciune de sifilis, trebuie efectuată o examinare prin tehnica de microscopie în câmp întunecat, înainte de începerea tratamentului; testele serologice trebuie efectuate lunar timp de cel puțin 4 luni în timpul tratamentului.

Leziunile hepatice induse de medicament, inclusiv hepatita colestatică cu icter au fost asociate cu utilizarea ampicilinei/sulbactamei. Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă apar semne și simptome de boală hepatică (vezi pct. 4.8).

În urma tratamentului cu Ampiplus, poate apărea colită pseudomembranoasă (de la forme ușoare la severe, care pot pune viața în pericol), din cauza dismicrobismului intestinal, cu dezvoltarea excesivă a *Clostridium difficile*. Această bacterie produce toxine A și B, care contribuie la dezvoltarea ICD (Infecție cu *Clostridium difficile*). Tulpinile producătoare de hipertoxină de *Clostridium difficile* conduc la creșterea morbidității și mortalității, deoarece astfel de infecții nu pot răspunde la terapia cu antibiotice și pot necesita colectomie. ICD trebuie luat în considerare la toți pacienții care au diaree după tratamentul cu antibiotice. Este necesar un istoric medical atent, deoarece ICD a fost raportat să apară până la două luni după administrarea antibioticului. Cazurile mai puțin complicate răspund, în general, la întreruperea administrării - ca acțiune terapeutică unică. În formele moderate până la severe, sunt necesare reechilibrarea hidroelectrolitică, suplimentarea proteinelor și administrarea unui agent chimioterapeutic antibacterian eficient în infecțiile cu *Clostridium difficile* (cum ar fi vancomicina).

Administrarea ampicilinei nu este recomandată la pacienții cu mononucleoză infecțioasă sau leucemie limfoidă, deoarece asocierea dintre apariția erupției cutanate și aceste afecțiuni a fost observată după administrarea ampicilinei.

În caz de insuficiență renală se va adapta doza în funcție de clearance-ul creatininei sau creatininemiei (vezi pct. 4.2).

Prelungirea timpului de protrombină a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat ampicilină. Este necesară monitorizarea adecvată când se prescriu concomitent anticoagulante. Ajustarea dozei de anticoagulante orale poate fi necesară.

Influențarea testelor de laborator: teste fals pozitive de glucoză neenzimatică în urină (proba Fehling, proba de glucoză Benedict, Clinitest®). În aceste cazuri, detectarea glucozei trebuie efectuată enzimatic. Dovada urobilinogenului poate fi, de asemenea, afectată.

Acest medicament conține sodiu

Acest medicament conține 230 mg sodiu pe flacon, echivalent cu 11,5 % din aportul zilnic maxim recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Doza zilnică maximă de 12 g din acest medicament este echivalentă cu 46% din aportul zilnic maxim recomandată de OMS pentru sodiu.

Ampiplus este considerat bogat în sodiu. Acest lucru trebuie luat în considerare în special la pacienții care urmează o dietă săracă în sare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Următoarele medicamente pot afecta modul în care acționează Ampiplus sau Ampiplus poate afecta modul lor de acțiune:

Acid acetilsalicilic, indometacin și fenilbutazona: întârzie excreția penicinelor.

Probenecid: atunci când este administrat concomitent, probenecidul scade secreția tubulară renală de ampicilină și sulbactamă; acest efect are ca rezultat creșterea și prelungirea concentrațiilor serice, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare și creșterea riscului de intoxicație. Cu toate acestea, acest efect poate fi utilizat și în tratamentul anumitor boli (de exemplu, gonoreea) pentru a prelungi nivelul seric sau eficacitatea ingredientelor active.

Anticoagulante: penicilinele pot induce alterări ale agregării plachetare și testelor de coagulare. Aceste efecte pot fi aditive în cazul administrării concomitente de anticoagulante.

Contraceptive orale care conțin estrogen: au fost raportate cazuri de reducere a eficacității contraceptivelor orale la femeile care iau ampicilină, rezultând o sarcină neplanificată. Deși această asociere este slabă, pacienții trebuie sfătuiți să utilizeze alte metode contraceptive sau măsuri contraceptive suplimentare în timpul tratamentului cu ampicilină.

Metotrexat: administrarea concomitentă a acestuia cu peniciline a dus la diminuarea clearance-ului metotrexatului și la creșterea consecutivă a toxicității metotrexatului. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape în astfel de cazuri, iar leucovorina (acid folic) poate fi necesară administrării în doze mai mari și pe perioade prelungite.

Alopurinol: administrarea concomitentă de alopurinol și ampicilină crește substanțial incidența erupțiilor cutanate tranzitorii, comparativ cu pacienții tratați doar cu ampicilină.

Aminoglicozide: studiile *in vitro* au arătat că un amestec de ampicilină cu aminoglicozide duce la o inactivare reciprocă considerabilă; când aceste două sunt administrate împreună. Prin urmare, grupurile de medicamente trebuie administrate în locuri diferite și la o distanță de cel puțin 1 oră (vezi pct. 6.2).

Bacteriostatice (cloramfenicol, eritromicină, sulfonamide și tetraciline): antibioticele bacteriostatice pot interfera cu efectul bactericid al penicinelor, de aceea, se recomandă evitarea administrării concomitente.

Clorochina: absorbția ampicilinei este redusă în cazul administrării concomitente cu clorochina.

Interacțiuni de laborator: în cazul folosirii de teste urinare cu reactiv Benedict sau Fehling au fost raportate glicozurii fals-pozitive.

După administrarea ampicilinei la gravide s-au semnalat scăderi tranzitorii ale concentrațiilor plasmatiche ale estriolului conjugat total, estriol-glucuronidei, estronei conjugate și estradiolului.

S-au observat reacții fals pozitive ale testului Coombs. Aceste reacții pot apărea și după administrarea medicamentului ampicilină/ sulbactamă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date suficiente despre utilizarea ampicilinei/sulbactamei la femeile gravide. Siguranța utilizării medicamentului în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Studiile privind efectele asupra funcției de reproducere efectuate la animale nu au evidențiat afectarea fertilității sau efecte teratogene în cazul administrării asocierii ampicilină/sulbactamă. Sulbactama traversează bariera placentară. Prin urmare, administrarea Ampiplus la femeile gravide se va face numai după evaluarea raportului risc potențial fetal / beneficiu matern.

Alăptarea

Nu se recomandă administrarea acestui medicament la femeile care alăptează. Concentrații mici de ampicilină și sulbactamă sunt excretate în laptele matern. Trebuie avut în vedere acest lucru în cazul nou-născuților care pot fi expuși, deoarece funcția renală nu este suficient de bine dezvoltată la aceștia.

Fertilitatea

În studiile efectuate la animale, ampicilina și sulbactama nu au avut niciun efect asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie informați că posibilitatea apariției unor reacții adverse rare, cum ar fi amețeli, oboseală sau somnolență, le poate reduce capacitatea de reacție.

4.8 Reacții adverse

Ca și în cazul altor antibiotice administrate parenteral, principala reacție adversă semnalată este durerea la locul injectării, mai ales în cazul administrării intramusculare. La un număr mic de pacienți a fost constatată flebită sau o reacție locală în cazul administrării intravenoase.

În cadrul fiecărei grupe reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	foarte frecvente ($\geq 1/10$)	frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ și $< 1/100$)	rare ($\geq 1/10,000$ și $< 1/1,000$)	frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
<i>Infecții și infestări</i>					Suprainfecții cu organisme rezistente sau fungi
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Anemie, eozinofilie, trombocitopenie tranzitorie	Leucopenie, neutropenie		Prelungirea timpului de sângerare și a timpului de protrombină	Anemie hemolitică, agranulocitoză, purpură trombocitopenică
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>					Șoc anafilactic, reacție anafilactică, reacție anafilactoidă, șoc anafilactoid, hipersensibilitate la angioedem
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Cefalee	Amețeală		Convulsii
<i>Tulburări ale sistemului vascular</i>	Flebită (după administrarea i.v)				
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>					Dispnee
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Diaree, distensie abdominală, anorexie, flatulență	Vărsături	Durere abdominal, greață, glosită		Colită pseudomembranoasă, enterocolită, melenă, dispepsie, stomatită, decolorarea limbii
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Hiperbilirubinemie (vezi pct 4.4)				Hepatită și icter colestatic, tulburări hepatice
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Erupții cutanate, mâncărime, alte reacții cutanate			Necroliza toxică epidermică, sindrom Stevens-Johnson, dermatită exfoliativă (vezi pct 4.4), eritem polimorf, pustuloza exantematoasă generalizată acută (AGEP), Angioedem, urticarie
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>			Dureri articulare		

<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>					Nefrită interstițială
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Durere la locul de injectare	Oboseală, stare de rău			Reacție la locul injectării
<i>Investigații diagnostice</i>	Creșterea concentrației serice a transaminazelor (ALAT, ASAT) (vezi pct. 4.4)				Creșterea temporară și ușoară a creatin fosfokinazei (CPK)

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
Bucuresti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Sunt disponibile date limitate privind toxicitatea acută a ampicilinei și sulbactamei la om. În cazul unei supradoze de ampicilină / sulbactamă, este de așteptat, în principiu, o apariție crescută a efectelor descrise la punctul 4.8. Trebuie avut în vedere faptul că concentrațiile mari ale antibioticelor beta-lactamice în lichidul cefalo-rahidian pot duce la efecte neurologice, inclusiv convulsii. Dacă este necesar, este recomandată sedarea cu diazepam. Deoarece atât ampicilina, cât și sulbactama sunt eliminate prin hemodializă, hemodializa ar putea accelera eliminarea în cazul unui supradozaj la pacienții cu insuficiență renală.

În caz de supradozaj cu beta-lactamine pot să apară reacții adverse gastro-intestinale precum greață, vărsături și diaree; se recomandă tratament simptomatic. De asemenea pot apărea și reacții neurologice, precum convulsii. Atât ampicilina cât și sulbactama pot fi eliminate din fluxul sanguin prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: combinație de peniciline, inclusiv inhibitori de beta-lactamaze, codul ATC: J01CR01.

Sulbactama este un derivat al penicilinei mai puțin eficient ca antibacterian (cu excepția *Neisseria* sp.), dar un puternic inhibitor al majorității penicilinazelor, protejând astfel ampicilina.

Sulbactama nu reduce activitatea ampicilinei împotriva tulpinilor care sunt sensibile la acest antibiotic.

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al ampicilinei se bazează pe inhibarea sintezei peretelui celular bacterian (în faza de creștere) prin blocarea proteinelor care leagă penicilinele (PBP), cum sunt transpeptidazele. Aceasta are ca rezultat o acțiune bactericidă. În combinație cu sulbactama, este inhibată inactivarea ampicilinei de anumite beta-lactamaze. Sulbactama protejează ampicilina de degradarea de către majoritatea beta-lactamazelor din stafilococi, precum și a unor beta-lactamaze codificate cu plasmide

(de exemplu, TEM, OXA, SHV, CTX-M) și a anumitor beta-lactamaze codificate cromozomial de bacterii gram-negativ. Ampicilina are un spectru larg antibacterian care include bacterii Gram-pozitiv și Gram-negativ.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Eficacitatea depinde în principal, de perioada de timp în care nivelul de ampicilină rămâne peste concentrația minimă inhibitorie (CMI) a microorganismului.

Mecanism de instalare a rezistenței

Rezistența la ampicilină/sulbactamă se poate datora următoarelor mecanisme:

- Inactivarea de beta-lactamaze: ampicilina/sulbactama nu are o activitate suficientă împotriva bacteriilor producătoare de beta-lactamaze care nu sunt inhibitate de sulbactamă.
- Afinitate redusă a proteinelor de legare a penicilinei pentru ampicilină: rezistența dobândită de pneumococ și de alți streptococi împotriva ampicilinei/sulbactamei se datorează modificării proteinelor de legare a penicilinei existente, ca rezultat al unei mutații. Stafilococi rezistenți la metilicilină (oxacilină) și-au dobândit rezistența în urma formării unei proteine de legare a penicilinei suplimentare cu afinitate redusă pentru ampicilină și pentru toate celelalte antibiotice betalactamice.
- Penetrare insuficientă a ampicilinei prin peretele celular exterior al bacteriilor Gram-negativ pot determina inhibarea inadecvată a proteinelor de legare a penicilinei.
- Ampicilina poate fi extrudată în mod activ din celulă prin intermediul pompelor de eflux. Există rezistență încrucișată parțială sau totală a ampicilinei/sulbactamei cu penicilinele, cefalosporinele și cu alte combinații de beta-lactamice/inhibitori de beta-lactamaze.

Valori critice

Valorile critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI) pentru ampicilină/sulbactamă stabilite de Comitetul European privind Testarea Sensibilității Microbiene (EUCAST) sunt următoarele:

Microorganism	Sensibil	Rezistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	-	-
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (gr A, B, C, G)	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Anaerobi Gram-negativ	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Anaerobi Gram-pozitiv	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Specii non-specifice-valori limită	≤ 2 mg/l	> 8 mg/l

Prevalența rezistenței dobândite

Prevalența rezistenței dobândite a speciilor individuale poate varia local și în timp. Prin urmare - în special pentru tratamentul adecvat al infecțiilor severe - sunt necesare informații despre prevalența locală a rezistenței. Dacă este necesar, se vor urma sfaturile experților în condițiile în care utilitatea acestui medicament este discutabilă, cel puțin în cazul anumitor tipuri de infecții, din punctul de vedere al prevalenței locale a rezistenței.

Specii sensibile

- Aerobi Gram-pozitiv: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (metilicilino-sensibil), streptococi, *Streptococcus pneumoniae* (30 - 70 %).
- Aerobi Gram-negativ: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* (0 - 40 %), *Moraxella catarrhalis*.
- Anaerobi: *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Gardnerella vaginalis*.
- Altele: *Bartonella*, *Borrelia*, *Leptospira*, *Treponema*.

Specii moderat sensibile (cu susceptibilitate intermediară *in vitro*)

- Aerobi Gram-pozitiv: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*.
- Aerobi Gram-negativ: *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*.

Specii rezistente

- Aerobi Gram-pozitiv: *Staphylococcus* meticilino-rezistent.
- Aerobi Gram-negativ: *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Campylobacter sp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Legionella*, *Morganella morganii*, *Proteus rettgeri*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Pseudomonas sp.*, *Serratia*, *Yersinia enterocolitica*, *Stenotrophomonas maltophilia*.
- Altele: *Chlamydia*, *Coxiella*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Ureaplasma urealyticum*.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica ampicilinei și sulbactamei este similară la copii și la adulți.

Atât ampicilina, cât și sulbactamul au demonstrat caracteristici farmacocinetice foarte asemănătoare: concentrațiile maxime după injecție, volumul de distribuție, clearance, timp de înjumătățire a eliminării și biodisponibilitate.

Absorbție/Distribuție

În urma administrării intramusculare, biodisponibilitatea absolută a sulbactamei este totală, comparabilă cu cea a ampicilinei. Biodisponibilitatea absolută a fiecărui constituent este de aproape 100%, fie că produșii sunt administrați separat sau în asociere. Volumul de distribuție este identic, atât pentru sulbactamă, cât și pentru ampicilină (23 litri). Sulbactama se fixează de proteinele plasmatică în proporție de 38%, iar ampicilina 28%. După administrarea intravenoasă a 0,5 g de sulbactamă se obține o concentrație serică maximă de 30 mg/l, iar după administrarea a 1g de ampicilină, valoarea serică maximă este de 58 mg/l. După administrarea intramusculară a 0,5 g de sulbactamă, se obține un valoarea serică maximă de 8 mg/l, iar după 1g ampicilină, de 18 mg/l.

Sulbactama și ampicilina difuzează rapid în țesutul subcutanat și în lichidul peritoneal. Pătrunderea la nivelul LCR este slabă, cu excepția situației când meningele este inflamată (20% din concentrația plasmatică a sulbactamei și 25-35% din concentrația plasmatică a ampicilinei). Atât sulbactama, cât și ampicilina traversează bariera placentară.

Metabolizare

Aproximativ 15-20% din cele două componente sunt metabolizate.

Eliminare

Componentele ca atare și metaboliții acestora sunt excretați prin urină (75-85% din doză pentru sulbactamă, 80-85% pentru ampicilină. O mică parte din doză se excretă în laptele matern.

Timpul de înjumătățire a eliminării pentru ambele componente este de aproximativ 1 oră. O creștere a acestuia se observă în caz de insuficiență renală (de la o oră la 20 de ore, în timp ce clearance-ul creatininei scade de la 40 la 5 ml/minut).

Timpul de înjumătățire a eliminării este crescut și la nou-născut, fiind în legătură cu funcția renală redusă: T1/2 sulbactam: aproximativ 8 ore (între 3-21 ore); T1/2 ampicilină: aproximativ 9 ore (între 2-21 ore).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile privind toxicitatea subcutată a sulbactamei și a sulbactamei/ ampicilinei au fost efectuate la șobolani și câini; sulbactama sau sulbactamă / ampicilină a fost administrat intravenos, subcutanat sau oral pe parcursul a 17 zile până la 10 săptămâni.

Tot la șobolani și câini au fost efectuate și studiile de toxicitate cronică ale sulbactamei și sulbactamei/ampicilinei. Sulbactama sau sulbactamă/ampicilină a fost administrat subcutanat pe o perioadă de 6 luni. Efectele administrării de sulbactamă au fost observate la nivelul ficatului.

În plus față de creșterea valorilor enzimelor hepatice (GOT, GPT, LDH), a existat o depunere de glicogen dependentă de doză și sex în ficat, care s-a dovedit reversibilă după întreruperea

tratamentului. Această depunere de glicogen nu a putut fi atribuită niciunei boli cunoscute de stocare a glicogenului.

Sulbactama nu a modificat semnificativ metabolismul glucozei în aceste studii. Chiar și cu utilizarea sulbactamei/ampicilinei la pacienții cu diabet zaharat, nu a existat un efect relevant clinic asupra disponibilității glucozei după o perioadă de tratament mai mare de 2 săptămâni. Pe baza datelor colectate în experimentele pe animale, doza zilnică maximă la om ar trebui să fie de 12 g, să nu depășească 4 g de sulbactamă.

Nu au fost observate malformații legate de medicament la șoareci, șobolani și iepuri, în timpul experimentelor efectuate asupra teratogenității.

Atât sulbactama, cât și ampicilina nu au prezentat activitate mutagenică semnificativă într-o varietate de experimente.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu conține excipienți.

6.2 Incompatibilități

Ampicilina este incompatibilă fizic și chimic cu aminoglicozidele.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Soluția reconstituită/ diluată se va utiliza imediat.

După reconstituire:

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu ar trebui să depășească timpii menționați în secțiunea 6.6 pentru stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.6.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, de tip III, cu capacitatea de 20 ml, închis cu dopuri gri din cauciuc bromobutilic și sigilat cu capsă din aluminiu cu disc din plastic tip flip-off de culoare roșie.

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, de tip III, cu capacitatea de 20 ml, închis cu dopuri gri din cauciuc bromobutilic și sigilat cu capsă din aluminiu cu disc din plastic tip flip-off de culoare roșie.

Cutie cu 25 flacoane din sticlă incoloră, de tip III, cu capacitatea de 20 ml, închis cu dopuri gri din cauciuc bromobutilic și sigilat cu capsă din aluminiu cu disc din plastic tip flip-off de culoare roșie.

Cutie cu 50 flacoane din sticlă incoloră, de tip III, cu capacitatea de 20 ml, închis cu dopuri gri din cauciuc bromobutilic și sigilat cu capsă din aluminiu cu disc din plastic tip flip-off de culoare roșie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Informații privind prepararea soluțiilor

Pentru administrarea intramusculară

Soluția se prepară în flacon utilizând 6,4 ml apă pentru preparate injectabile sau alt solvent (soluție de clorură de sodiu 0,9%). Flaconul se agită energic și se așteaptă până la dispariția spumei, pentru a vizualiza dizolvarea completă a pulberii.

Soluția obținută se folosește în decurs de o oră de la reconstituire.

Soluția trebuie administrată prin injecție intramusculară profundă.

Pentru administrarea intravenoasă

Pentru a reconstitui soluția injectabilă, dizolvați conținutul unui flacon cu cel puțin 6,4 ml apă pentru preparate injectabile. Agitați bine până când soluția devine limpede.

Soluția reconstituită trebuie administrată prin injecție intravenoasă în bolus pe o durată de minimum 3 minute.

Pentru perfuzie intravenoasă

Reconstituiți mai întâi cum este descris mai sus pentru administrarea intravenoasă. Apoi, soluția reconstituită poate fi diluată la concentrațiile specificate, cu diluanți diferiți, oferind soluții stabile. Soluția diluată trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă timp de 15 - 30 de minute.

Compatibilitatea chimică și fizică a Ampiplus a fost demonstrată cu următoarele lichide intravenoase :

Solvent	Concentrația
Soluție de clorură de sodiu 0,9 %	45 mg/ml
	30 mg/ml
Soluție dextroză 5 %	15-30 mg/ml
	3 mg/ml
	30 mg/ml
Soluție dextroză 5 % în Soluție de clorură de sodiu 0,45%	3 mg/ml
	15 mg/ml
Soluție Ringer lactat	45 mg/ml

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA
Str. Valea Lupului nr.1, 707410
Iași, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15175/2023/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.