

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ampicilin+Sulbactam AptaPharma, 1 g + 0,5 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

Ampicilin+Sulbactam AptaPharma, 2 g + 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ampicilin+Sulbactam AptaPharma, 1 g + 0,5 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

Każda fiolka zawiera 1 g ampicyliny (w postaci ampicyliny sodowej) oraz 0,5 g sulbaktamu (w postaci sulbaktamu sodowego).

Ampicilin+Sulbactam AptaPharma, 2 g + 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

Każda fiolka zawiera 2 g ampicyliny (w postaci ampicyliny sodowej) oraz 1 g sulbaktamu (w postaci sulbaktamu sodowego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda fiolka Ampicilin+Sulbactam AptaPharma, 1 g + 0,5 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji zawiera 115 mg (5 mmol) sodu.

Każda fiolka Ampicilin+Sulbactam AptaPharma, 2 g + 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji zawiera 230 mg (10 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

Biały lub prawie biały krystaliczny proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zakażenia wywołane przez drobnoustroje wrażliwe, w następujących przypadkach:

- zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie nagłośni, bakteryjne zapalenie płuc);
- zakażenia dróg moczowych i odmiedniczkowe zapalenie nerek;
- zakażenia w obrębie jamy brzusznej (w tym zapalenie otrzewnej), zakażenia ginekologiczne (zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie błony śluzowej macicy i zapalenie tkanki łącznej miednicy);
- zakażenia skóry i tkanek miękkich;
- zakażenia kości i stawów;
- zakażenia rzeżączkowe;
- w okresie przed- lub pooperacyjnym w celu zmniejszenia częstości występowania zakażeń ran u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym jamy brzusznej lub miednicy;
- leczenie pacjentów z bakteriami, która jest związana lub podejrzewa się, że jest związana z którymkolwiek z wymienionych powyżej zakażeń.

Należy przestrzegać oficjalnych zaleceń dotyczących właściwego stosowania produktów leczniczych przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zakres dawkowania produktu leczniczego Ampicilin+Sulbactam AptaPharma wynosi 1,5 g do 12 g na dobę w dawkach podzielonych co 6 lub 8 godzin. Nie należy przekraczać całkowitej dawki sulbaktamu wynoszącej 4 g. Zakażenia o lżejszym przebiegu można leczyć, podając lek co 12 godzin.

Stopień ciężkości zakażenia	Dawka dobową Ampicilin+Sulbactam AptaPharma (sulbaktam + ampicylina) [g]
Lekki	1,5 do 3 (0,5 + 1 do 1 + 2)
Umiarkowany	do 6 (2 + 4)
Ciężki	do 12 (4 + 8)

Częstość dawkowania jest ustalana w zależności od ciężkości choroby oraz czynności nerek pacjenta. Leczenie jest zazwyczaj kontynuowane przez 48 godzin po ustąpieniu gorączki lub innych nieprawidłowych objawów. Leczenie zwykle trwa od 5 do 14 dni, ale w ciężkich zakażeniach czas leczenia można wydłużyć lub podać dodatkowe dawki ampicyliny.

W zapobieganiu zakażeniom chirurgicznym należy podać 1,5-3 g produktu leczniczego Ampicilin+Sulbactam AptaPharma podczas znieczulania, co zapewni odpowiedni okres do osiągnięcia terapeutycznych stężeń produktu leczniczego w surowicy krwi i tkankach podczas zabiegu. Dawkę można powtarzać co 6-8 godzin; podawanie leku zazwyczaj kończy się po 24 godzinach od zakończenia większości zabiegów chirurgicznych, chyba że wskazany jest kolejny cykl terapeutyczny produktem Ampicilin+Sulbactam AptaPharma.

W leczeniu niepowikłanej rzeżączki Ampicilin+Sulbactam AptaPharma można podawać w pojedynczej dawce 1,5 g. Aby przedłużyć stężenie ampicyliny i sulbaktamu w osoczu krwi, należy jednocześnie podać doustnie 1 g probenecydu.

Dzieci, niemowlęta i noworodki

Dawka w leczeniu większości zakażeń u dzieci, niemowląt i noworodków wynosi 150 mg/kg mc. na dobę (odpowiada to dawce 50 mg/kg mc. sulbaktamu na dobę oraz 100 mg/kg mc. ampicyliny na dobę), zwykle co 6 lub 8 godzin.

U noworodków i wcześniaków w pierwszym tygodniu życia zalecana dawka wynosi 75 mg/kg mc. na dobę (odpowiada to dawce 25 mg/kg mc. sulbaktamu na dobę oraz 50 mg/kg mc. ampicyliny na dobę) w dawkach podzielonych co 12 godzin.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min) zaburzenia eliminacji dotyczą w podobnym stopniu sulbaktamu i ampicyliny, tak więc stosunek stężenia obu związków w osoczu pozostaje niezmienny. U tych pacjentów dawka Ampicilin+Sulbactam AptaPharma powinna być podawana rzadziej, zgodnie z doświadczeniem nabytym w leczeniu ampicyliną.

Zalecane dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek	
Klirens kreatyniny [mL/min]	Przerwa w dawkowaniu
>30	6-8 godzin
15 do 30	12 godzin
5 do 14	24 godziny
<5	48 godzin

Sulbaktam i ampicylina są usuwane z krwi podczas hemodializy w równym stopniu, dlatego Ampicilin+Sulbactam AptaPharma należy podawać bezpośrednio po dializie i następnie w odstępach 48-godzinnych do czasu kolejnej dializy.

Sposób podawania

Podanie dożylnie lub domięśniowe.

W przypadku wstrzyknięcia dożylnego, zawartość fiolki do wstrzykiwań należy rozpuścić w jałowej wodzie do wstrzykiwań lub dowolnym zgodnym roztworze (patrz punkt 6.3). Aby zapewnić całkowite rozpuszczenie, należy odczekać aż piana się rozproszy i ocenić to wizualnie. Dawkę można podać w bolusie trwającym co najmniej 3 minuty lub stosując większe rozcieńczenia (50-100 mL) w infuzji dożylniej trwającej 15-30 minut.

W przypadku podania domięśniowego zaleca się głębokie wstrzyknięcie domięśniowe. Aby uniknąć bólu, do rozpuszczenia proszku można zastosować 0,5% jałowy roztwór chlorowodoru lidokainy (3,2 mL 0,5% jałowego roztworu do wstrzykiwań chlorowodoru lidokainy dla mocy 1 g + 0,5 g ampicyliny + sulbaktamu i 6,4 mL w przypadku mocy 2 g + 1 g ampicyliny + sulbaktamu).

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i(lub) rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkty 6.3 i 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne.

Nadwrażliwość na inne penicyliny.

Ciężkie natychmiastowe reakcje nadwrażliwości w wywiadzie (np. anafilaksja) na inne leki beta-laktamowe (np. cefalosporyny, karbapenemy lub monobaktamy).

Uszkodzenie wątroby po ampicylinie w wywiadzie.

Przy podawaniu domięśniowym należy przestrzegać przeciwwskazań do stosowania lidokainy.

Podawanie domięśniowe produktu Ampicilin+Sulbactam AptaPharma jest przeciwwskazane u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów leczonych penicyliną, w tym sulbaktamem z ampicyliną, zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości (anafilaktycznych), które czasem kończyły się zgonem. Do reakcji takich może dochodzić częściej u pacjentów z nadwrażliwością na penicyliny i (lub) reakcją nadwrażliwości na liczne alergenów w wywiadzie.

Opisywano przypadki pacjentów z nadwrażliwością na penicyliny w wywiadzie, u których występowały ciężkie reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu cefalosporyn. Przed zastosowaniem penicylin należy zebrać dokładny wywiad w celu ustalenia, czy u pacjenta nie występowały w przeszłości reakcje nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny i inne alergenów. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, podawanie leku należy przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

W razie wystąpienia ciężkiej reakcji anafilaktycznej konieczne jest natychmiastowe leczenie epinefryną (adrenaliną). Należy także, w razie konieczności, wdrożyć tlenoterapię, podać dożylnie steroidy i zapewnić drożność dróg oddechowych z intubacją włącznie.

U pacjentów leczonych ampicyliną z sulbaktamem zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy i ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP). W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji skórnej należy przerwać stosowanie ampicyliny z sulbaktamem i rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Tak jak w przypadku wszystkich antybiotyków, należy obserwować, czy u pacjenta nie wystąpiły objawy nadkażenia opornymi drobnoustrojami, w tym grzybami. W razie wystąpienia nadkażenia, produkt leczniczy należy odstawić i (lub) wdrożyć odpowiednie leczenie.

Podczas stosowania niemal każdej z substancji przeciwbakteryjnej, w tym ampicyliny sodowej oraz sulbaktamu sodowego, zgłaszano występowanie biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile* associated diarrhea, CDAD), o nasileniu od lekkiej biegunki po zapalenie jelita grubego zakończone zgonem. Podawanie substancji przeciwbakteryjnych zmienia fizjologiczną florę jelita grubego, prowadząc do nadmiernego rozwoju bakterii *C. difficile*, która wytwarza toksyny A i B, przyczyniające się do rozwoju CDAD. Wytwarzające hipertoksyny szczepy *C. difficile* wywołują zwiększenie zachorowalności i umieralności, ponieważ zakażenia tymi bakteriami mogą być odporne na leczenie przeciwdrobnoustrojowe, co może prowadzić do konieczności przeprowadzenia kolektomii. CDAD należy brać pod uwagę u każdego pacjenta, u którego po zastosowaniu antybiotyku występuje biegunka. Konieczne jest sporządzenie dokładnego wywiadu chorobowego, ponieważ zgłaszano występowanie CDAD ponad dwa miesiące po podaniu produktów leczniczych przeciwbakteryjnych.

Zaleca się, aby jak w przypadku każdego długotrwałego leczenia, podczas terapii produktem Ampicilin+Sulbactam AptaPharma okresowo sprawdzać, czy nie występują zaburzenia nerek, wątroby i układu krwiotwórczego, w szczególności u noworodków, wcześniaków i innych niemowląt.

Polekowe uszkodzenie wątroby, takie jak cholestatyczne zapalenie wątroby i żółtaczka, były związane ze stosowaniem ampicyliny z sulbaktamem. Pacjentowi należy poradzić, że powinien skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią u niego objawy świadczące o chorobie wątroby.

W związku z tym, że mononukleozą zakaźną jest wywołana przez wirusy, nie należy stosować ampicyliny z sulbaktamem w jej leczeniu. U wielu pacjentów z mononukleozą po podaniu ampicyliny występuje wysypka skórna. Wysypka spowodowana ampicyliną często występuje również u chorych na białaczkę limfatyczną.

Ampicilin+Sulbactam AptaPharma, 1 g + 0,5 g:

Ten produkt leczniczy zawiera 115 mg (5 mmol) sodu na fiolkę, co odpowiada 5,75% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Ampicilin+Sulbactam AptaPharma, 2 g + 1 g:

Ten produkt leczniczy zawiera 230 mg (10 mmol) sodu na fiolkę, co odpowiada 11,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Maksymalna dawka dobową 12 g (8 g ampicyliny i 4 g sulbaktamu) (patrz punkt 4.2) spowodowałyby spożycie 920,8 mg sodu, co odpowiada 46% zalecanego przez WHO maksymalnego dobowego spożycia sodu. Uważa się, że ten produkt leczniczy ma wysoką zawartość sodu. Zawartość sodu w tym produkcie leczniczym należy szczególnie wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz inne rodzaje interakcji

Allopuryinol

U pacjentów jednocześnie otrzymujących allopuryinol i ampicylinę częstość występowania wysypki jest znacząco większa niż u pacjentów otrzymujących jedynie ampicylinę.

Aminoglikozydy

In vitro ampicylina i aminoglikozydy wzajemnie hamują swoje działanie; jeśli te grupy leków przeciwbakteryjnych mają być podawane jednocześnie, należy je podawać w różne miejsca, z zachowaniem co najmniej 1-godzinnej przerwy (patrz punkt 6.2).

Produkty lecznicze przeciwzakrzepowe

Penicyliny podawane pozajelitowo mogą wywoływać zmiany w agregacji płytek i testach koagulacyjnych. Wpływ ten może nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych.

Produkty lecznicze bakteriostatyczne (chloramfenikol, erytromycyna, sulfonamidy i tetracykliny)

Produkty lecznicze bakteriostatyczne mogą zaburzać działanie bakteriobójcze penicylin, należy zatem unikać ich jednoczesnego stosowania.

Metotreksat

Podczas jednoczesnego stosowania penicylin zmniejszyła się klirens metotreksatu, co skutkowało zwiększeniem jego toksyczności. Należy ściśle monitorować pacjentów. Może być konieczne zwiększenie dawek leukoworyny lub wydłużenie czasu jej podawania.

Probenecyd

Probenecyd stosowany jednocześnie, zmniejsza wydzielanie cewkowe ampicyliny i sulbaktamu, co skutkuje zwiększeniem stężenia i wydłużeniem czasu utrzymywania się tych produktów leczniczych w surowicy, wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji oraz zwiększeniem ryzyka toksyczności.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Można zaobserwować fałszywie dodatnie wyniki oznaczania obecności glukozy w moczu z zastosowaniem metody Benedicta, Fehlinga oraz zestawu Clinitest. Po podaniu ampicyliny kobietom w okresie ciąży obserwowano przemijające zmniejszenie stężenia całkowitego związanego estriolu, glukuronianu estriolu, związanego estronu i estradiolu. Działanie takie może wystąpić także po podaniu produktu leczniczego Ampicilin+Sulbactam AptaPharma.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na reprodukcję nie wykazały toksycznego wpływu ampicyliny lub sulbaktamu na płód. Sulbaktam i ampicylina przenikają przez barierę łożyska.

Bezpieczeństwo stosowania w okresie ciąży nie zostało ustalone. **Dlatego produktu**

Ampicilin+Sulbactam AptaPharma nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że przewidywane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Ampicylina i sulbaktam przenikają do mleka ludzkiego w małych stężeniach (odpowiednio 0,11-3 mg/L i 0,13-2,8 mg/L).

U matek karmiących piersią stosowanie ampicyliny i sulbaktamu może prowadzić do biegunki u dziecka. Ampicylinę i sulbaktam należy stosować w okresie karmienia piersią tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Płodność

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na reprodukcję nie wykazały szkodliwego wpływu sulbaktamu i ampicyliny na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ampicilin+Sulbactam AptaPharma ma nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak po podaniu produktu Ampicilin+Sulbactam AptaPharma mogą wystąpić zawroty głowy, drgawki i senność, dlatego należy odradzić pacjentom prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli wystąpią te działania niepożądane.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane związane ze stosowaniem ampicyliny w monoterapii mogą również występować w trakcie stosowania produktu Ampicilin+Sulbactam AptaPharma.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość Małopłytkowość Eozynofilia	Leukopenia Neutropenia		Niedokrwistość hemolityczna Agranulocytoza Plamica małopłytkowa
Zaburzenia układu immunologicznego				Wstrząs anafilaktyczny Reakcja anafilaktyczna Wstrząs anafilaktoidalny Reakcja anafilaktoidalna Zespół Kounisa Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy		Konwulsje Zawroty głowy Senność
Zaburzenia naczyńiowe	Zapalenie żyły			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Wymioty	Ból brzucha Nudności Zapalenie języka	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego Zapalenie jelit Smołowate stolce Zapalenie jamy ustnej Przebarwienie języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hiperbilirubinemia			Cholestaza wątrobowa Cholestaza Zaburzenia czynności wątroby Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd		Zespół Stevensa-Johnsona Toksyczna nekroliza naskórka Rumień wielopostaciowy Ostra uogólniona osutka krostkowa Złuszczające zapalenie skóry (patrz punkt 4.4) Obrzęk naczynioruchowy Rumień Pokrzywka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wstrzyknięcia	Zmęczenie Złe samopoczucie		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej			

Zgłaszanie podejrzenia działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Dane dotyczące ostrej toksyczności ampicyliny sodowej i sulbaktamu sodowego u ludzi są ograniczone. Uważa się, że po przedawkowaniu produktu leczniczego głównymi objawami będą przedłużone działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu leczniczego. Należy wziąć pod uwagę, że wysokie stężenia antybiotyków beta-laktamowych w płynie mózgowo-rdzeniowym (ang. cerebrospinal fluid, CSF) wywołuje objawy neurologiczne, w tym drgawki.

Leczenie

Ze względu na to, że ampicylina i sulbaktam usuwane są z krążenia przez hemodializę, zabieg ten może ułatwiać eliminację leku z organizmu w przypadku przedawkowania u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, połączenia penicylin, w tym z inhibitorami beta-laktamazy.

Kod ATC: J01CR01

Mechanizm działania

W badaniach biochemicznych przeprowadzonych na bezkomórkowych systemach bakteryjnych wykazano, że sulbaktam jest nieodwracalnym inhibitorem większości ważnych beta-laktamaz, które mogą być wytwarzane przez organizmy odporne na działanie penicyliny. Chociaż działanie przeciwbakteryjne sulbaktamu sodowego ogranicza się jedynie do szczepów *Neisseriaceae*, potencjał sulbaktamu sodu, polegający na zapobieganiu rozkładowi penicylin i cefalosporyn przez bakterie odporne, zostało potwierdzone w badaniach całego organizmu z użyciem szczepów opornych, w których sulbaktam sodu wykazywał istotne synergiczne działanie z penicylinami i cefalosporynami. Ponieważ sulbaktam łączy się także z białkami wiążącymi penicyliny, niektóre wrażliwe szczepy są bardziej wrażliwe na zastosowanie tych leków w skojarzeniu niż na podanie jedynie antybiotyku beta-laktamowego.

Bakteriobójczym składnikiem leku jest ampicylina, która podobnie jak penicylina benzylowa, działa na szczepy wrażliwe uniemożliwiając namnażanie bakterii, poprzez hamowanie biosyntezy mukopeptydu ściany komórkowej.

Spektrum działania antybakteryjnego

Ampicilin+Sulbactam AptaPharma ma szerokie spektrum działania antybakteryjnego przeciwko następującym bakteriom:

Gram-dodatnie:

Staphylococcus Aureus (wrażliwe na metycylinę), *Staphylococcus epidermidis* (w tym szczepy odporne na penicylinę i niektóre szczepy odporne na metycylinę); *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* i inne gatunki z rodzaju *Streptococcus*.

Gram-ujemne:

Haemophilus influenzae i *parainfluenzae* (zarówno szczepy wytwarzające beta-laktamazę, jak i niewytwarzające beta-laktamazy);

Moraxella catarrhalis,

Escherichia coli,

bakterie z rodzaju *Klebsiella*,

bakterie z rodzaju *Proteus* (indolo-dodatnie i indolo-ujemne).

Beztlenowe:

Bacteroides fragilis i gatunki pokrewne.

Szczepy odporne

Częstość występowania oporności nabytej może się różnić między różnymi gatunkami, krajami i instytucjami, a nawet między różnymi oddziałami szpitala.

Zazwyczaj antybiotyki beta-laktamowe, ampicylina z sulbaktamem nie są skuteczne w zakażeniach wywołanych przez gatunki z rodzaju *Chlamydia* i *Mycoplasma*.

Wartości graniczne

Poniżej przedstawiono kliniczne wartości graniczne MIC wg EUCAST (ang. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Wartości graniczne MIC dla ampicyliny z sulbaktamem wg EUCAST (01.01.2021, wersja 11.0)

Organizm	Wrażliwy (S) [mg/L]	Oporny (R) [mg/L]
Enterobacteriaceae ¹	≤ 8	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Uwaga ^{2,3,4}	Uwaga ^{2,3,4}
<i>Enterococcus</i> ^{1,5}	≤ 4	> 8
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C i G	Uwaga ⁶	Uwaga ⁶
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁷	Uwaga ^{8,9}	Uwaga ^{8,9}
Grupa <i>streptococci viridans</i>	Uwaga ^{10,11}	Uwaga ^{10,11}
<i>Haemophilus influenza</i>	≤ 1 ^{1,12}	> 1 ^{1,12}
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 ^{1,12}	> 1 ^{1,12}
Bakterie beztlenowe Gram-dodanie z wyjątkiem <i>Clostridium difficile</i> ¹	≤ 4	> 8
Bakterie beztlenowe Gram-ujemne ¹	≤ 4	> 8
Wartości graniczne (PK/PD) niezależne od gatunku bakterii ¹	≤ 2	> 8

¹ Na potrzeby badań wrażliwości stężenie sulbaktamu zostało ustalone i wynosiło 4 mg/L.

² Większość *S. aureus* produkuje penicylinazy, a niektóre są odporne na metycylinę. Każdy z tych mechanizmów czyni je opornymi na benzylopenicylinę, fenoksymetylopenicylinę, ampicylinę, amoksycylinę, piperacylinę i tikarcylinę. Izolaty wykazujące wrażliwość na benzylopenicylinę i cefoksytynę można zgłaszać jako wrażliwe na wszystkie penicyliny. Izolaty które w badaniach wykazują oporność na benzylopenicylinę ale wrażliwość na cefoksytynę są wrażliwe na kombinację inhibitorów beta-laktamaz, penicyliny izoksazolilowe (oksacylina, kloksacylina, dikloksacylina i flukloksacylina), nafcylinę. W przypadku środków podawanych doustnie należy zachować ostrożność, aby uzyskać wystarczającą ekspozycję w miejscu zakażenia. Izolaty odporne na cefoksytynę są odporne na wszystkie penicyliny.

³ Większość gronkowców koagulazoujemnych wytwarza penicylinazy, a niektóre są odporne na metycylinę. Każdy z tych mechanizmów czyni je opornymi na benzylopenicylinę, fenoksymetylopenicylinę, ampicylinę, amoksycylinę, piperacylinę i tikarcylinę. Żadna obecnie

dostępna metoda nie może wiarygodnie wykryć produkcji penicyliny u gronkowców koagulazoujemnych, ale oporność na metycylinę można wykryć za pomocą cefoksytyny, jak zostało opisane.

⁴ Wrażliwe na ampicylinę *S. saprophyticus* są mecA-negatywne i wrażliwe na ampicylinę, amoksycylinę i piperacylinę (z lub bez inhibitora beta-laktamazy).

⁵ O wrażliwości na ampicylinę, amoksycylinę i piperacylinę (z inhibitorem beta-laktamazy lub bez) można wywnioskować na podstawie ampicyliny. Oporność na ampicylinę jest rzadka w *E. faecalis* (potwierdzone MIC), ale powszechna w *E. faecium*.

⁶ O wrażliwości paciorkowców z grup A, B, C i G na penicyliny wnioskuje się na podstawie wrażliwości na benzylopenicylinę (wskazania inne niż zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) z wyjątkiem fenoksymetylopenicyliny i izoksazolilpenicylin dla paciorkowców grupy B.

⁷ Dodanie inhibitora beta-laktamazy nie zwiększa korzyści klinicznych.

⁸ W celu wykluczenia mechanizmów oporności na beta-laktamy stosuje się test krążkowy oksacyliny 1 µg lub test MIC na benzylopenicylinę. Gdy wynik badania przesiewowego jest negatywny (strefa inhibicji oksacyliny ≥ 20 mm lub MIC benzylopenicyliny $\leq 0,06$ mg/L), wszystkie leki beta-laktamowe, dla których dostępne są kliniczne wartości graniczne, w tym te z „Uwaga”, mogą być uznane jako wrażliwe bez dalszych badań, z wyjątkiem cefakloru, który, jeśli zostanie zgłoszony, powinien być uznany jako „wrażliwy, zwiększone narażenie” (I). Gdy badanie przesiewowe jest pozytywne (strefa inhibicji < 20 mm lub MIC benzylopenicyliny $> 0,06$ mg/L), wrażliwość w przypadku strefy oksacyliny powinna być uznana ≥ 8 mm, w przypadku strefy oksacyliny ≤ 8 mm wrażliwość należy uznać na podstawie ampicyliny.

⁹ Wrażliwość wywnioskowana na podstawie ampicyliny (wskazania inne niż zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych).

¹⁰ Benzylopenicylina (MIC lub dyfuzja krążkowa) może być stosowana do badań przesiewowych pod kątem oporności na beta-laktamy u paciorkowców z grupy viridans. Izolaty sklasyfikowane jako negatywne przesiewowo mogą być zgłaszane jako wrażliwe na leki beta-laktamowe, dla których wymieniono kliniczne wartości graniczne (w tym te z „Uwaga”). Izolaty sklasyfikowane jako pozytywne przesiewowo powinny być badane pod kątem wrażliwości na poszczególne czynniki.

¹¹ W przypadku negatywnych izolatów przesiewowych na benzylopenicylinę (strefa inhibicji ≥ 18 mm lub MIC $\leq 0,25$ mg/L) wrażliwość można wywnioskować na podstawie benzylopenicyliny lub ampicyliny. W przypadku izolatów z pozytywnym wynikiem przesiewowym na benzylopenicylinę (strefa inhibicji < 18 mm lub MIC $> 0,25$ mg/L), wrażliwość wnioskuje się na podstawie ampicyliny.

¹² Wrażliwość można wywnioskować na podstawie amoksycyliny-kwasu klawulanowego iv.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ampicylina z sulbaktamem łatwo przenika do większości tkanek oraz płynów w organizmie człowieka. Przenikanie do mózgu oraz płynu mózgowo-rdzeniowego jest niewielkie, jeśli nie występuje stan zapalny opon mózgowych.

Duże stężenia ampicyliny i sulbaktamu są osiągane we krwi po podaniu dożylnym lub domięśniowym.

Eliminacja

Okres półtrwania obydwu składników produktu leczniczego wynosi około 1 godziny. Większość dawki jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra sultamycyliny (doustnego proleku, który uwalnia ampicylinę i sulbaktam po hydrolizie *in vivo*) jest niska. LD50 tozylanu sultamycyliny u gryzoni wynosi 7 g/kg po leczeniu *per os*. Sam sulbaktam skutkował LD50 > 10 g/kg u myszy po leczeniu *per os*, podczas gdy wartość ta wynosiła około 3,6 g/kg po podaniu dożylnym. Odpowiadające im wartości u szczurów wynosiły odpowiednio > 4 g/kg i 3,4 g/kg.

Toksyczność określano przez wielokrotne podawanie sultamycyliny, sulbaktamu lub kombinacji sulbaktam-ampicylina przez okres do 6 miesięcy u szczurów i psów.

We wspomnianych powyżej badaniach toksyczności, po podaniu sultamycyliny lub sulbaktamu

obserwowano wpływ na wątrobę. Oprócz podwyższonych enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, LDH, ALP) w wątrobie wykryto również zależne od dawki i czasu magazynowanie glikogenu, które okazało się odwracalne po odstawieniu leku. To magazynowanie glikogenu nie zostało zidentyfikowane z żadną znaną chorobą magazynowania glikogenu.

W tych badaniach sulbaktam nie powodował istotnej zmiany w metabolizmie glukozy. Nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na dostępność glukozy u pacjentów z cukrzycą leczonych sulbaktamem z ampicyliną przez ponad 2 tygodnie.

Nie przewiduje się magazynowania glikogenu u ludzi po leczeniu sultamycyliną w dawkach terapeutycznych ze względu na osiągnięte stężenia w osoczu.

Oprócz oczekiwanych zwykłych reakcji na antybiotykoterapię (łagodna biegunka lub wymioty) nie wykryto dalszych oznak toksyczności.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny rakotwórczości.

W wielu badaniach ani sulbaktam, ani ampicylina nie wykazały znaczących działań mutagennych.

W badaniach dotyczących reprodukcji na myszach i szczurach sultamycylinę stosowano w dawkach większych niż dawki stosowane u ludzi i nie wykazywały oznak na zmniejszenie płodności lub uszkodzenie płodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ampicilin+Sulbactam AptaPharma oraz aminoglikozydy należy przygotowywać i podawać oddzielnie ze względu na dezaktywację *in vitro* aminoglikozydów przez wszystkie aminopenicyliny.

Ampicylina sodowa jest mniej stabilna w roztworach zawierających glukozę i inne węglowodany i nie można jej mieszać z pochodnymi krwi lub hydrolizatami białkowymi.

6.3 Okres ważności

3 lata

Roztwór po rekonstytucji

Stężony roztwór do wstrzyknięć domięśniowych (rozpuszczony w 0,5% lidokainie i przechowywany w temperaturze 25°C) należy zużyć w ciągu 1 godziny po rekonstytucji.

Stabilność chemiczna i fizyczna podczas stosowania z różnymi rozcieńczalnikami do infuzji dożylnych jest następująca:

Rozpuszczalnik	Stężenie ampicylina+sulbaktam	Okres przydatności do użycia [w godzinach]	
		25°C	4°C
jałowa woda do wstrzykiwań	do 30 mg/mL		72
	do 45 mg/mL	8	48
chlorek sodu 9 mg/mL (0,9%)	do 30 mg/mL		72
	do 45 mg/mL	8	48
mleczan sodu	do 45 mg/mL	8	8
roztwór glukozy 50 mg/mL (5%)	do 3 mg/mL	4	
	do 30 mg/mL	2	4
roztwór glukozy 50 mg/mL (5%) w NaCl 4,5 mg/mL (0,45%)	do 3 mg/mL	4	
	do 15 mg/mL		4
wodny roztwór cukru inwertowanego 100 mg/mL (10%)	do 3 mg/mL	4	
	do 30 mg/mL		3
roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu	do 45 mg/mL	8	24

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwierania, rekonstrukcji lub rozcieńczenia nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania w trakcie użycia odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania. Warunki przechowywania po rekonstrukcji i rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampicilin+Sulbactam AptaPharma, 1 g + 0,5 g
Fiolka z przezroczystego, bezbarwnego szkła (typu I) o pojemności 20 mL, z korkiem z gumy bromobutyłowej (typu I) o średnicy 20 mm i niebieskim aluminiowym uszczelniaczem typu *flip-off*.

Ampicilin+Sulbactam AptaPharma, 2 g + 1 g
Fiolka z przezroczystego, bezbarwnego szkła (typu I) o pojemności 20 mL, z korkiem z gumy bromobutyłowej (typu I) o średnicy 20 mm i pomarańczowym aluminiowym uszczelniaczem typu *flip-off*.

Tekturowe pudełko zawiera 10 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Stosować wyłącznie klarowny lub opalizujący, wolny od cząstek roztwór po rekonstrukcji. Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Następujące objętości rozcieńczalnika można stosować do rekonstrukcji do podania domięśniowego, podanie dożylnego w bolusie lub podanie dożylnie po dalszym rozcieńczeniu:

Dawka całkowita [g]	Dawka równoważna sulbaktamu+ampicillinu [g]	Objętość fiołki	Objętość rozpuszczalnika [mL]	Objętość do pobrania* [mL]	Maksymalne stężenie końcowe sulbaktamu+ampicillinu [mg/mL]
1,5	0,5 + 1	20 mL	3,2	4	125 + 250
3	1 + 2	20 mL	6,4	8	125 + 250

* Występuje wystarczający nadmiar, aby umożliwić pobranie i podanie podanych objętości.

Informacje dotyczące zgodnych rozcieńczalników, patrz również punkty 4.2 i 6.3.

Niezgodności farmaceutyczne, patrz punkt 6.2.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva Ulica 6
1000 Ljubljana
Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ampicilin+Sulbactam AptaPharma, 1 g + 0,5 g
Pozwolenie nr: 27286

Ampicilin+Sulbactam AptaPharma, 2 g + 1 g
Pozwolenie nr: 27287

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Ampicilin+Sulbactam AptaPharma, 1 g + 0,5 g
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.08.2022

Ampicilin+Sulbactam AptaPharma, 2 g + 1 g
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.08.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.01.2023