

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ampicillin + Sulbactam Mylan, 1 g + 0,5 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

Ampicillin + Sulbactam Mylan, 2 g + 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancje czynne: sulbaktam sodowy, ampicylina sodowa

Ampicillin + Sulbactam Mylan 1 g + 0,5 g:

Jedna fiolka zawiera 1610 mg proszku, w którym znajduje się 547 mg sulbaktamu sodowego, co odpowiada 500 mg sulbaktamu, i 1063 mg ampicyliny sodowej, co odpowiada 1 g ampicyliny.

Substancja pomocnicza: 5 mmol (115 mg) sodu na fiolkę proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

Ampicillin + Sulbactam Mylan 2 g + 1 g:

Jedna fiolka zawiera 3 220 mg proszku, w którym znajduje się 1 094 mg sulbaktamu sodowego, co odpowiada 1 g sulbaktamu, i 2 126 mg ampicyliny sodowej, co odpowiada 2 g ampicyliny.

Substancja pomocnicza: 10 mmol (230 mg) sodu na fiolkę proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

Proszek w kolorze białym lub złamanej bieli

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Ampicillin + Sulbactam Mylan wskazany jest w leczeniu następujących zakażeń:

- pozaszpitalne zapalenie płuc
- zakażenie dróg moczowych
- zakażenia w obrębie jamy brzusznej
- zakażenia ginekologiczne (patrz punkt 5.1)
- zakażenia skóry i tkanki podskórnej
- Zapobieganie zakażeniom związanym z zabiegami operacyjnymi w obrębie jamy brzusznej.

Należy przestrzegać oficjalnych zaleceń dotyczących właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W zależności od ciężkości zakażenia zalecana dawka leku Ampicillin + Sulbactam Mylan dla dorosłych wynosi od 3 do 12 g podzielone na równe dawki podawane co 6 do 8 godzin.

Dzieci: i młodzież

Dla dzieci powyżej 2 lat zalecana dawka wynosi 150 mg/kg/dobę (ampicylina 100 mg/kg/dobę + sulbaktam 50 mg/kg/dobę). Dawkę terapeutyczną należy podawać w trzech lub czterech dawkach podzielonych.

Wstrzyknięcia domięśniowe nie należy podawać u noworodków, niemowląt i małych dzieci (poniżej 2 lat). Lek Ampicillin + Sulbactam Mylan należy podawać dożylnie wyłącznie zgodnie z poniższymi wskazaniami:

- Dla noworodków powyżej drugiego tygodnia życia, niemowląt i małych dzieci do 2 lat zalecana dawka wynosi 150 mg/kg/dobę (ampicylina 100 mg/kg/dobę + sulbaktam 50 mg/kg/dobę). Dawkę terapeutyczną należy podawać w trzech lub czterech dawkach podzielonych.
- Dla noworodków w ciągu pierwszego tygodnia życia zalecana dawka wynosi 75 mg/kg/dobę (co odpowiada 50 mg/kg/dobę ampicyliny plus 25 mg/kg/dobę sulbaktamu). Dawkę terapeutyczną należy podawać w dwóch dawkach podzielonych.

Stosowanie w wieku podeszłym

Lek Ampicillin + Sulbactam we wstrzyknięciach można podawać w wieku podeszłym stosując zwykłe dawki bez stosowania specjalnych środków ostrożności.

Zapobieganie zakażeniom chirurgicznym

Podczas wprowadzenia do znieczulenia należy podać 1,5 - 3 g leku Ampicillin + Sulbactam we wstrzyknięciu, co zapewnia wystarczający czas na osiągnięcie skutecznego stężenia leku w surowicy i tkankach podczas zabiegu. W przypadku dłuższych zabiegów można podać kolejną dawkę po 3-4 godzinach. Podawanie leku Ampicillin + Sulbactam zwykle przerywa się 24 godziny po zakończeniu większości zabiegów chirurgicznych, chyba że wskazany jest kolejny cykl terapeutyczny.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) zaburzenia eliminacji dotyczą w równym stopniu ampicyliny i sulbaktamu, tak więc stosunek stężenia obu związków w osoczu pozostaje niezmienny niezależnie od czynności nerek. U tych pacjentów lek Ampicillin + Sulbactam powinien być podawany rzadziej, zgodnie ze standardowym postępowaniem podczas leczenia ampicyliną.

Zalecane dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Przerwa pomiędzy dawkami
>30	6 do 8 godz.
15 do 30	12 godz.
5 do 14	24 godz.
<5	48 godz.

Sulbaktam jak i ampicylina są w równym stopniu usuwane z krwi podczas hemodializy. Z tego względu lek Ampicillin + Sulbactam Mylan należy podawać bezpośrednio po dializie i następnie w odstępach 48-godzinnych do czasu kolejnej dializy.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby: Zwykle stosowane dawki.

Sposób podawania

Patrz punkt 6.6.

Czas leczenia

Czas leczenia zależy od przebiegu choroby. Czas trwania leczenia wynosi zazwyczaj 5 do 14 dni w zależności od ciężkości zakażenia. W ciężkich przypadkach okres leczenia można wydłużyć. Leczenie należy kontynuować przez kolejne 48 godzin po ustąpieniu gorączki i innych objawów choroby.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne (ampicylinę i sulbaktam), jakiegokolwiek inne penicyliny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka ostra reakcja nadwrażliwości w wywiadzie (np. anafilaksja) na inne leki beta-laktamowe (np. cefalosporyny, karbapenemy lub monobaktamy).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia ampicyliną z sulbaktamem należy zebrać dokładny wywiad z pacjentem odnośnie wcześniejszych reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne leki beta-laktamowe.

U pacjentów leczonych penicylinami obserwowano ciężkie i sporadycznie powodujące zgon reakcje nadwrażliwości (anafilaktoidalne). Reakcje te są bardziej prawdopodobne u osób z nadwrażliwością na penicyliny lub cefalosporyny w wywiadzie lub osób z atopią. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, trzeba przerwać leczenie ampicyliną+sulbaktamem i wdrożyć odpowiednie leczenie alternatywne.

Ciężkie reakcje anafilaktyczne wymagają pilnego leczenia adrenaliną. Należy także, w razie potrzeby, wdrożyć tlenoterapię, podać dożylnie steroidy i zapewnić drożność dróg oddechowych z intubacją włącznie

Przed rozpoczęciem leczenia penicyliną należy zebrać dokładny wywiad z pacjentem odnośnie wcześniejszych reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne leki.

Ampicylina z sulbaktamem nie powinna być podawana w przypadku podejrzenia mononukleozy zakaźnej, ponieważ po podaniu amoksycyliny w tej chorobie obserwowano pojawienie się wysypki odropodobnej.

Podczas przedłużonego leczenia (powyżej 14 dni) wskazana jest okresowa ocena czynności układów narządowych, w tym czynności nerek, wątroby i szpiku kostnego. Monitorowanie jest bardzo ważne w przypadku noworodków i innych pacjentów pediatrycznych.

Tak jak w przypadku wszystkich antybiotyków lekarz powinien obserwować pacjenta, czy nie wystąpią u niego objawy nadkażenia opornymi drobnoustrojami (w tym grzybami). W razie wystąpienia zakażenia tymi mikroorganizmami, leczenie powinno być przerwane i (lub) wdrożona odpowiednia terapia.

Przedłużone stosowanie może rzadko powodować nadmierny wzrost niewrażliwych mikroorganizmów.

W trakcie leczenia lekiem Ampicillin + Sulbactam Mylan do badania obecności glukozy w moczu należy stosować metody enzymatyczne z zastosowaniem oksydazy glukozowej, ponieważ metody nieenzymatyczne mogą dawać fałszywie dodatnie wyniki.

Leczenie ampicyliną może spowodować zmniejszenie skuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych. Wymagane może być stosowanie dodatkowych niehormonalnych metod antykoncepcyjnych.

Zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyków zgłaszano w przypadku prawie wszystkich antybiotyków, w tym ampicyliny z sulbaktamem; ich nasilenie mieści się w zakresie od łagodnego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.8). Z tego względu ważne jest uwzględnienie tego rozpoznania u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po podawaniu jakichkolwiek antybiotyków. Jeśli wystąpi zapalenie okrężnicy związane z antybiotykoterapią, należy natychmiast przerwać leczenie preparatem Ampicillin + Sulbactam Mylan, skontaktować się z lekarzem i wdrożyć właściwe leczenie. W tej sytuacji przeciwwskazane jest stosowanie leków antyperystaltycznych.

Ampicillin + Sulbactam Mylan 1 g + 0,5 g:

Ten produkt leczniczy zawiera 5 mmol (115 mg) sodu na fiolkę proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Ampicillin + Sulbactam Mylan 1 g + 0,5 g:

Ten produkt leczniczy zawiera 10 mmol (230 mg) sodu na fiolkę proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Należy to uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych

Kwas acetylosalicylowy, indometacyna i fenylobutazon zmniejszają wydalanie penicylin.

Inne antybiotyki lub chemioterapeutyki

Nie należy łączyć leczenia ampicyliną z sulbaktamem z chemioterapeutykami bakteriostatycznymi lub antybiotykami takimi jak tetracykliny, erytromycyna, sulfonamidy lub chloramfenikol ze względu na możliwe zmniejszenie skuteczności.

In vitro ampicylina powoduje inaktywację aminoglikozydów; z tego powodu należy unikać mieszania aminoglikozydów z ampicyliną i sulbaktamem w roztworze do infuzji. W przypadku konieczności ich jednoczesnego podawania, leki te należy podawać do oddzielnych wkłuć z zachowaniem co najmniej 1-godzinne go odstępu (patrz punkt 6.2).

Allopurynol

U pacjentów z dną moczanową leczoną allopurynolem jednoczesne stosowanie allopurynolu i ampicyliny z sulbaktamem zwiększa prawdopodobieństwo występowania reakcji skórnych.

Antykoagulanty

Zmiany agregacji płytek i czasu protrombinowego obserwowane podczas parenteralnego stosowania penicylin mogą ulegać nasileniu podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych.

Metotreksat

Podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu i penicylin zmniejszał się klirens metotreksatu i zwiększała się jego toksyczność. Pacjenci z tej grupy powinni być ściśle monitorowani; należy rozważyć konieczność zwiększenia dawek leukoworyny i wydłużenia czasu jej podawania.

Probenecyd

Jednoczesne podawanie probenecydu oraz ampicyliny i sulbaktamu skutkuje zwiększeniem stężenia i wydłużeniem czasu utrzymywania się tych leków w surowicy oraz zwiększeniem stężenia ampicyliny w żółci w wyniku hamowania eliminacji nerkowej (wydzielania cewkowego).

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Podczas leczenia aminopenicylinami w rzadko występujących przypadkach może dojść do obniżenia skuteczności działania antykoncepcyjnego hormonalnych środków antykoncepcyjnych (pigułki). Z tego względu zalecane jest stosowanie dodatkowych niehormonalnych metod antykoncepcji.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Wysokie stężenie ampicyliny w moczu może powodować fałszywie dodatnie wyniki oznaczenia obecności glukozy w moczu. Zaleca się stosowanie testów opartych na metodach enzymatycznych z zastosowaniem reakcji oksydazy glukozowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu ampicyliny i sulbaktamu na płodność (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Z danych otrzymanych z ograniczonej liczby zastosowań produktu w okresie ciąży nie wynika szkodliwe działanie ampicyliny z sulbaktamem na przebieg ciąży lub stan zdrowia

płodu/novorodka. Brak jednak danych na temat stosowania w pierwszym trymestrze ciąży. W badaniach na zwierzętach ampicylina z sulbaktamem nie wykazywały działania teratogennego (patrz punkt 5.3). Leku Ampicillin + Sulbactam Mylan nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Ampicylina i sulbaktam przenikają do mleka kobiecego. Chociaż oba leki przenikają w małych stężeniach, u niemowląt karmionych piersią mogą wystąpić biegunki i zakażenia grzybicze błon śluzowych oraz reakcje alergiczne. Decyzja o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia lekiem Ampicillin + Sulbactam Mylan powinna uwzględniać korzyść z karmienia piersią dla dziecka i korzyść z leczenia lekiem Ampicillin + Sulbactam Mylan dla kobiety.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem ampicyliny i sulbaktamu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Należy jednak poinformować pacjentów, że mogą wystąpić działania niepożądane (patrz punkt 4.8), które mogą powodować zmniejszenie reaktywności.

4.8 Działania niepożądane

Poniższe działania niepożądane obserwowano i zgłaszano w trakcie leczenia ampicyliną i sulbaktamem z następującą częstotliwością: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Do najczęstszych działań niepożądanych należą ból w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie żyły, nudności, wymioty, bębnica i biegunka. W przypadku ciężkiej i uporczywej biegunki należy rozważyć możliwość wystąpienia zagrażającego życiu rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego związanego z antybiotykoterapią. W takich sytuacjach należy natychmiast przerwać stosowanie leku Ampicillin + Sulbactam Mylan i wdrożyć odpowiednią terapię (np. wankomycyna doustnie w dawce 4 x 250 mg na dobę). Przeciwwskazane są leki hamujące perystaltykę.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nieznane	Nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Zmiany w obrazie komórkowym krwi, takie jak przemijająca niedokrwistość hemolityczna, trombocytopenia, eozynofilia i leukopenia. Zaburzone krzepnięcie krwi.
Zaburzenia układu	Rzadko	Możliwe są reakcje

<p>immunologicznego</p>		<p>nadwrażliwości, takie jak pokrzywka, gorączka, wysypka płamkowo-grudkowa.</p> <p>Jeśli wystąpią takie objawy, należy odstawić lek i skonsultować się z lekarzem.</p> <p>Bezpośrednia reakcja pod postacią pokrzywki zwykle wskazuje prawdziwą alergię na penicylinę i wymaga odstawienia leku.</p> <p>Ciężkie ostre reakcje nadwrażliwości, takie jak: obrzęk twarzy, obrzęk języka, obrzęk krtani zwiężający drogi oddechowe, ciężkie reakcje skórne, takie wysiękowy rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna nekroliza naskórka (zespół Leyella), tachykardia, duszność, gorączka polekowa, eozynofilia, choroba posurowicza, niedokrwistość hemolityczna, alergiczne zapalenie naczyń i zapalenie nerek, hipotonia, reakcja anafilaktoidalna, wstrząs anafilaktyczny.</p> <p>Wystąpienie tych objawów powoduje konieczność udzielenia natychmiastowej pomocy medycznej.</p> <p>Grzyby powodujące zakażenia skórne i penicylina mogą mieć wykazywać właściwości antygenowe; w ten sposób reakcje nadwrażliwości występujące po drugim podaniu mogą występować nawet po pierwszorazowym zastosowaniu penicyliny u osoby chorującej obecnie lub w przeszłości na zakażenie grzybicze skóry.</p>
<p>Zaburzenia układu</p>	<p>Niezbyt często</p>	<p>Zawroty i bóle głowy.</p>

nerwowego		Reakcje neurotoksyczne (skurcze) w przypadku zapalenia opon mózgowych szczególnie po podaniu dużych dawek lub padaczki, gdy występuje zaburzenie czynności nerek.
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Mogą występować nudności, wymioty, bębnica i biegunka. W przypadku ciężkiej i uporczywej biegunki należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zagrażającego życiu rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy wywołanego antybiotykiem. W takich sytuacjach należy natychmiast przerwać stosowanie ampicyliny z sulbaktamem i wdrożyć odpowiednią terapię (np. wankomycyna doustnie w dawce 250 mg cztery razy na dobę). Przeciwwskazane są leki hamujące perystaltykę.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT), bilirubinemia, nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka, świąd i inne reakcje skórne. Typowa odropodobna wysypka po ampicylinie (wyprysk ampicylinowy), która występuje 5 do 11 dni po rozpoczęciu leczenia, niekoniecznie wyklucza dalsze leczenie pochodnymi penicyliny.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Przemijające i niewielkie zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej (CPK)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Śródmiąższowe zapalenie nerek, krystaluria przy dużych dawkach dożylnych.
Zaburzenia ogólne i stany	Bardzo często	Wstrzyknięcie domięśniowe

w miejscu podania		może powodować ból w miejscu podania.
	Często	Podanie dożylnie może powodować zapalenie żyły lub ból w miejscu podania. Biegunka.
	Rzadko	Podobnie jak przy parenteralnym podawaniu innych antybiotyków, głównym działaniem niepożądanym był ból w miejscu wstrzyknięcia (związany szczególnie z podaniem domięśniowym). U niektórych pacjentów mogą wystąpić zapalenie żyły lub reakcje w miejscu podania. Osłabienie, senność. Podczas podawania ampicyliny z sulbaktamem mogą wystąpić reakcje niepożądane związane zwykle ze stosowaniem ampicyliny w monoterapii: Ból stawów, zapalenie jamy ustnej, czarne zabarwienie języka, agranulocytoza, wrodzony obrzęk naczynioruchowy, złuszczone zapalenie skóry i rumień wielopostaciowy oraz wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego z nadwrażliwością na penicylinę.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące ostrej toksyczności ampicyliny i sulbaktamu są ograniczone. W przypadku przedawkowania leku głównymi objawami mogą być objawy działań niepożądanych (patrz punkt 4.8) leku Ampicillin + Sulbactam Mylan. W takich przypadkach opisane powyżej działania niepożądane mogą przypuszczalnie występować częściej i z większym nasileniem. Przy bardzo dużych dawkach antybiotyki beta-laktamowe mogą wywoływać drgawki pochodzenia mózgowego (padaczkowe). Ampicylina z sulbaktamem jest usuwana w trakcie hemodializy, dlatego w przypadku przedawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek hemodializa pozwala na uzyskanie szybszej eliminacji leku z krwi.

Leczenie

Sedacja z zastosowaniem diazepamu w przypadku drgawek wynikających z przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Połączenia penicylin, w tym z inhibitorami beta-laktamazy; kod ATC: J01CR01

Mechanizm działania

Ampicylina jest półsyntetyczną aminopenicyliną nie wykazującą oporności na beta-laktamazę. Sulbaktam jest inhibitorem beta-laktamazy, swoją strukturą przypominającym ampicylinę i inne penicyliny.

Mechanizm działania ampicyliny polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii (w fazie wzrostu) poprzez blokowanie białek wiążących penicylinę (penicillin-binding protein, PBP), takich jak transpeptydazy. Powoduje to działanie bakteriobójcze.

Połączenie z sulbaktamem powoduje hamowanie inaktywacji ampicyliny przez niektóre beta-laktamazy. Sulbaktam chroni ampicylinę przed rozkładem przez większość beta-laktamaz gronkowcowych oraz kilku beta-laktamaz kodowanych plazmidami (np. TEM, OXA) i pewnych kodowanych chromosomalnie beta-laktamaz bakterii Gram-ujemnych. Te beta-laktamazy występują np. w *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* i *Haemophilus influenzae*. Ampicylina ma duży zakres działania przeciwbakteryjnego, w tym również bakterie, których beta-laktamazy są hamowane przez sulbaktam.

Zależności farmakokinetyczne i farmakodynamiczne

Skuteczność zależy głównie od okresu, w którym stężenie substancji czynnej - ampicyliny utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia hamującego (minimal inhibitory concentration, MIC) dla danego mikroorganizmu.

Mechanizmy oporności

Oporność na ampicylinę z sulbaktamem może wynikać z następujących mechanizmów:

- Unieczynnienie przez beta-laktamazy: ampicylina+sulbactam nie mają wystarczającej aktywności wobec wytwarzających beta-laktamazy bakterii, których beta-laktamazy nie są hamowane przez sulbaktam.
- Zmniejszone powinowactwo ampicyliny do białka wiążącego penicylinę (PBP): nabyta oporność pneumokoków i innych paciorkowców na ampicylinę+sulbactam wynika z modyfikacji istniejących protein PBP na skutek mutacji. Gronkowce metacyliny (oksacyliny)-oporne są odporne ze względu na wytwarzanie dodatkowego białka PBP o zmniejszonym powinowactwie do ampicyliny i innych antybiotyków beta-laktamowych.
- Niewystarczająca penetracja ampicyliny przez zewnętrzną ścianę komórkową bakterii Gram-ujemnych może powodować niewystarczające hamowanie białek PBP.
- Ampicylina może być aktywnie usuwana z komórki przez pompy wyrzutowe.

Ampicylina+sulbactam wykazują częściową lub całkowitą oporność krzyżową z penicylinami, cefalosporynami i innymi lekami łączącymi antybiotyk beta-laktamowy z inhibitorem beta-laktamazy.

Zakresy

Zakresy MIC dla amoksyliny z sulbaktamem odpowiadają wartościom podanym przez European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Mikroorganizm	Wrażliwy	Oporny
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	> 8 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹²	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Staphylococcus spp</i>	≤ 0.12	> 0.12
<i>Streptococcus A, B, C G</i> ³	≤ 0.25	> 0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0.06	> 2
Gram-ujemne bakterie beztlenowe	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Gram-dodatnie bakterie beztlenowe	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Wartości graniczne nieswoiste gatunkowo*	≤ 2 mg/l	> 8 mg/l

¹Na potrzeby badań wrażliwości stężenie sulbaktamu było stałe i wynosiło 4 mg/l

²Wrażliwość wnioskowana na podstawie połączenia amoksyliny z kwasem klawulanowym

³Wartości graniczne na podstawie zakresów dla penicyliny benzylowej

Wrażliwość

Występowanie oporności może różnić się pod względem geograficznym i w czasie w zależności od wybranych szczepów; wskazane jest także uzyskanie informacji dotyczących oporności szczepów lokalnych, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. Jeśli to konieczne, należy skonsultować się ze specjalistą, jeśli lokalne rozpowszechnienie oporności stwarza sytuację, w której zastosowanie leku w co najmniej kilku rodzajach zakażeń staje się wątpliwe.

Wrażliwość mikroorganizmów na ampicylinę z sulbaktamem obserwowana w europejskich badaniach klinicznych prowadzonych u dorosłych i dzieci z różnymi zakażeniami została zestawiona w poniższej tabeli.

Należy zaznaczyć, że informacja ta stanowi tylko przybliżone wytyczne odnośnie prawdopodobieństwa, że dany mikroorganizm będzie wrażliwy na lek Ampicillin + Sulbactam Mylan.

Gatunki powszechnie wrażliwe

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (metycylinowrażliwy)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae (w tym o średniej penicylinowrażliwości)

Streptococcus pyogenes

Streptococci z grupy Viridans[^]

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae^o

<p>Bakterie beztlenowe <i>Bacteroides fragilis</i>^o <i>Fusobacterium nucleatum</i>^o <i>Prevotella spp.</i></p> <p>Inne drobnoustroje <i>Gardnerella vaginalis</i>^o</p>
<p>Gatunki, w przypadku których problemem może stać się oporność nabyta</p> <p>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie <i>Enterococcus faecium</i>⁺ <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i>⁺ <i>Staphylococcus hominis</i>⁺</p> <p>Tlenowe bakterie Gram-ujemne <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p>Organizmy o wrodzonej oporności</p> <p>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie <i>Staphylococcus aureus</i> (metycylinyoporny)</p> <p>Tlenowe bakterie Gram-ujemne <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p>Inne drobnoustroje <i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>

^o W chwili publikacji niniejszej tabeli nie były dostępne żadne aktualne dane. Wrażliwość podawana jest w literaturze fachowej, pracach standardowych i zaleceniach terapeutycznych.

⁺ Odsetek oporności wynosi powyżej 50% co najmniej w jednym regionie.

[^] Zbiorcze określenie heterogennej grupy *Streptococcus spp.* Odsetek oporności różni się w zależności od obecnego szczepu *Streptococcus spp.*

^o Brak aktualnych danych; w badaniach (starszych niż 5 lat) odsetek opornych szczepów wynosił 10%.

³ Odsetek oporności wynosi <10% u pacjentów ambulatoryjnych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Zarówno po podaniu dożylnym jak i domięśniowym ampicylina z sulbaktamem osiągają duże stężenia w surowicy. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badań farmakokinetycznych przeprowadzonych u ochotników przedstawiające stężenia leku w surowicy w zależności od czasu, dawki i drogi podania:

Droga podania	Dawka	15 min.	30 min.	1 godz	2 godz	4 godz	6 godz	8 godz
im.	0,25 g sulb.+	6	7	6	3	1	0,3	0,1
	0,5 g amp.	9	12	12	6	2	0,4	0,2
im.	0,5 g sulb.+	8	11	12	8	3	1	0,4
	1 g amp.	10	16	17	13	4	1	0,6
iv.	0,5 g sulb.+	21	15	9	4	1	0,4	0,1
	1 g amp.	39	28	14	6	1	0,4	0,2
iv.	1 g sulb.+	51	37	21	9	2	0,7	0,3
	2 g amp.	95	65	33	12	3	1	0,4

Średnie stężenia w surowicy (mg/l)

Wyższe stężenia ampicyliny z sulbaktamem w surowicy osiągane są po podaniu dożylnym niż domięśniowym; po podaniu domięśniowym dostępność biologiczna ampicyliny z sulbaktamem jest praktycznie pełna.

Ampicylina i sulbaktam podlegają również szybkiej dystrybucji do dużej liczby tkanek, płynów ustrojowych i wydzielin.

Okres półtrwania sulbaktamu i ampicyliny wynosi około 1 godz. u młodych osób dorosłych i około 2 godz. u osób w podeszłym wieku. Około 80 % obu substancji jest wydalanych przez nerki 8 godzin po podaniu pojedynczej dawki ampicyliny z sulbaktamem. Jednoczesne podanie sulbaktamu i ampicyliny nie powoduje istotnej klinicznie zmiany parametrów farmakokinetycznych obu substancji w porównaniu do ich oddzielnego podania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono długoterminowych badań oceniających działanie karcynogenne. W badaniach przeprowadzonych na szczurach i królikach z zastosowaniem dawek dziesięciokrotnie przekraczających dawki stosowane u ludzi, skojarzenie ampicyliny z sulbaktamem nie wywierało działania teratogenne ani nie miało żadnego negatywnego wpływu na płodność (szczury).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Poniżej podano nazwy substancji czynnych lub roztworów do odtwarzania+rozcieńczania, których nie należy podawać jednocześnie:

- Leku Ampicillin + Sulbactam Mylan nie należy mieszać ze składnikami krwi lub roztworami białek.
- Ze względu na niezgodność chemiczną penicylin i aminoglikozydów, która powoduje unieczynnienie aminoglikozydów, leku Ampicillin + Sulbactam Mylan nie należy mieszać z aminoglikozydami w jednej strzykawce lub roztworze do infuzji. Leki te należy podawać do oddzielnych wkłuc z zachowaniem co najmniej 1-godzinnego odstępu.
- Inny antybiotyk (np. aminoglikozydy).
- Podane poniżej leki również wykazują niezgodność i należy je podawać oddzielnie: metronidazol; pochodne tetracykliny do podawania pozajelitowego, takie jak oksytetracyklina, rolitetracyklina i doksycyklina; ponadto tiopental sodu, prednizolon; 2 % prokaina; chlorek suksametonium i noradrenalina. Do widocznych objawów niezgodności należą wytrącanie, mętność lub odbarwienie.

6.3 Okres ważności

Fiolka nieotwarta

2 lata.

Po otwarciu

Zawartość fiolki należy użyć bezpośrednio po pierwszym otwarciu fiolki.

Odtworzony + rozcieńczony roztwór

Roztwór do wstrzyknięcia domięśniowego lub infuzji+iniekcji dożylniej należy wykorzystać bezpośrednio po odtworzeniu.

Z punktu widzenia mikrobiologicznego produkt należy zastosować niezwłocznie. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany niezwłocznie, za ustalenie okresu i warunków przechowywania przygotowanego produktu przez zastosowaniem odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiolka nieotwarta: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu + rozcieńczeniu, patrz część 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka 20 ml z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”.

Ampicillin + Sulbactam Mylan 1 g +0,5 g:

Fiolka zawierająca 1610 mg proszku: opakowanie z 1 fiolką.

Ampicillin + Sulbactam Mylan 2 g + 1 g:

Fiolka zawierająca 3 220 mg proszku: opakowanie z 1 fiolką.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przygotowanie wstrzyknięcia lub infuzji powinno być wykonywane przez przeszkolony personel medyczny w warunkach aseptycznych w wyznaczonym miejscu zapewniającym aseptykę.

Wstrzyknięcie dożylnie

Ampicillin + Sulbactam Mylan 1 g + 0,5 g:

Rozpuścić zawartość jednej fiołki leku w 3,2 ml wody do wstrzykiwań. W celu uniknięcia bólu podczas podania do roztworu można dodać roztwór chlorowodoru lidokainy 5 mg/ml (0,5%).

Ampicillin + Sulbactam Mylan 2 g + 1 g:

Rozpuścić zawartość jednej fiołki leku w 6,4 ml wody do wstrzykiwań. W celu uniknięcia bólu podczas podania do roztworu można dodać roztwór chlorowodoru lidokainy 5 mg/ml (0,5%).

Wstrzyknięcie dożylnie

Ampicillin + Sulbactam Mylan 1 g + 0,5 g:

W przypadku wstrzyknięcia dożylnego, zawartość jednej fiołki leku można przygotować używając co najmniej 3,2 ml wody do wstrzykiwań i podać dożylnie przez co najmniej 3 minuty po uprzednim całkowitym rozpuszczeniu substancji.

Ampicillin + Sulbactam Mylan 2 g + 1 g:

W przypadku wstrzyknięcia dożylnego, zawartość jednej fiołki leku można przygotować używając co najmniej 6,4 ml wody do wstrzykiwań i podać dożylnie przez co najmniej 3 minuty po uprzednim całkowitym rozpuszczeniu substancji.

Krótką infuzja dożylna

Ampicillin + Sulbactam Mylan 1 g + 0,5 g:

Jak w przypadku infuzji dożylnnej, rozpuścić zawartość jednej fiołki leku w wodzie do wstrzykiwań i następnie rozcieńczyć dodatkowo używając 50 do 100 ml jednego z następujących roztworów do infuzji: 9 mg+ml (0,9%) chlorek sodu do wstrzykiwań, 50 mg/ ml (5%) glukoza do wstrzykiwań, mleczan Ringera, 50 mg + ml (5%) glukoza w 0,45% NaCl, 100 mg + ml (10%) cukier inwertowany. Podawać końcowy roztwór dożylnie przez 15 do 30 minut.

Ampicillin + Sulbactam Mylan 2 g + 1 g:

Jak w przypadku infuzji dożylnnej, rozpuścić zawartość jednej fiołki leku w wodzie do wstrzykiwań i następnie rozcieńczyć dodatkowo używając 100 ml jednego z następujących roztworów do infuzji: 9 mg+ml (0,9%) chlorek sodu do wstrzykiwań, 50 mg + ml (5%) glukoza do wstrzykiwań, mleczan Ringera, 50 mg + ml (5%) glukoza w 0,45% NaCl, 100 mg/ ml (10%) cukier inwertowany. Podawać końcowy roztwór dożylnie przez 15 do 30 minut.

Lek należy odtwarzać/rozcieńczać w warunkach aseptycznych. Przed podaniem roztwór należy obejrzeć, czy nie zawiera cząstek stałych i czy jest przezroczysty. Roztwór można stosować tylko, jeśli jest przezroczysty i nie zawiera cząstek.

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Wyrzucić całą niewykorzystaną ilość roztworu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francja

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO