

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ampicilin/sulbaktam AptaPharma 1 g/0,5 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
Ampicilin/sulbaktam AptaPharma 2 g/1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ampicilin/sulbaktam AptaPharma 1 g/0,5 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala vsebuje 1,0 g ampicilina (v obliki natrijevega ampicilinata) in 0,5 g sulbaktama (v obliki natrijevega sulbaktamata).

Ampicilin/sulbaktam AptaPharma 2 g/1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala vsebuje 2,0 g ampicilina (v obliki natrijevega ampicilinata) in 1,0 g sulbaktama (v obliki natrijevega sulbaktamata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala zdravila Ampicilin/sulbaktam AptaPharma 1 g/0,5 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje 115 mg (5mmol) natrija.

Ena viala zdravila Ampicilin/sulbaktam AptaPharma 2 g/1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje 230 mg (10 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
Bel do skoraj bel kristaliničen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Okužbe, ki jih povzročajo občutljivi mikroorganizmi v naslednjih primerih:

- okužbe zgornjih in spodnjih dihalnih poti (vključno s sinuzitisom, vnetjem srednjega ušesa, epiglotitisom in bakaterijsko pljučnico)
- okužbe sečil in pielonefritis
- intraabdominalne okužbe (vključno s peritonitisom in holecistitisom), ginekološke okužbe (endometritis in pelvični celulitis)
- okužbe kože in mehkih tkiv
- okužbe kosti in sklepov
- pred in po-operativno za zmanjšanje verjetnosti za okužbo rane pri bolnikih ob kirurškemu posegu abdomna ali medenice
- zdravljenje bolnikov z bakteremijo, ki se pojavi s katero od zgoraj navedenih okužb ali pa zanjo obstaja sum, da je povezana z njo.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Odmerni interval za zdravilo Ampicilin/sulbaktam AptaPharma je od 1,5 g (1 g ampicilina + 0,5 g sulbaktama) do 12 g (8 g ampicilina + 4 g sulbaktama) na dan, razdeljen na več odmerkov vsakih 6 do 8 ur. Skupni odmerek sulbaktama ne sme presegati 4 g na dan.

| Resnost okužbe | Dnevni odmerek zdravila Ampicilin/sulbaktam AptaPharma (ampicilin + sulbaktam) (g) |
|---------------------|--|
| Blaga okužba | 1,5- 3 (1 + 0,5 do 2 + 1) |
| Srednje huda okužba | do 6 (4 + 2) |
| Huda okužba | do 12 (8 + 4) |

Glede na resnost bolezní in ledvično funkcijo posameznega bolnika je lahko potrebna prilagoditev pogostosti odmerjanja.

Zdravljenje se običajno nadaljuje do 48 ur po tem, ko izzveni povišana telesna temperatura in ostali bolezenski znaki.

Zdravljenje običajno traja 5 do 14 dni, vendar se lahko obdobje zdravljenja podaljša ali pa se v hudih primerih daje dodatni ampicilin.

Za profilakso kirurških okužb je potrebno dati 1,5 g (1 g ampicilina + 0,5 g sulbaktama) do 3 g (2 g ampicilina + 1 g sulbaktama) zdravila Ampicilin/sulbaktam AptaPharma ob uvajanju anestezije. S tem se zagotovi zadosten čas za doseganje učinkovitih koncentracij v serumu in tkivih. Odmerek se lahko ponovi na vsakih 6 do 8 ur. Dajanje se v večini premerov običajno preneha po 24 urah.

Pediatrična populacija

Odmerjanje zdravila Ampicilin/sulbaktam AptaPharma za večino okužb pri otrocih, dojenčkih in novorojenčkih je 150 mg/kg/dan (kar ustreza 100 mg/kg/dan ampicilina in 50 mg/kg/dan sulbaktama). Odmerek se daje vsakih 6 ali 8 ur, z izjemo novorojenčkov do prvega tedna (zlasti pri nedonošenčkih), pri katerih je priporočeni odmerek zdravila Ampicilin/sulbaktam AptaPharma 75 mg/kg/dan (kar ustreza 50 mg/kg/dan ampicilina in 25 mg/kg/dan sulbaktama) v deljenih odmerkih vsakih 12 ur.

Glede na resnost bolezní je lahko potrebna prilagoditev odmerjanja.

Intramuskularna uporaba zdravila Ampicilin/sulbaktam AptaPharma je kontraindicirana pri otrocih, mlajših od 2 let.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvične funkcije (očistek kreatinina <30 ml/min) je vpliv na kinetiko sulbaktama in ampicilina podoben, zato njuno plazemsko razmerje ostane nespremenjeno. Pri teh bolnikih je potrebno manj pogosto odmerjanje zdravila Ampicilin/sulbaktam AptaPharma v skladu z običajno prakso za ampicilin.

| Priporočeno odmerjanje za bolnike z ledvično okvaro | |
|---|------------------|
| Očistek kreatinina (ml/min) | Odmerni interval |
| >30 | 6 do 8 ur |
| 15 to 30 | 12 ur |
| 5 to 14 | 24 ur |
| <5 | 48 ur |

Sulbaktam in ampicilin se s hemodializo v enaki meri izločata iz krvi, zato je treba zdravilo Ampicilin/sulbaktam AptaPharma dati takoj po dializi in v intervalih po 48 ur do nadaljnje dialize.

Način uporabe

Intravenska ali intramuskularna uporaba.

Za intravensko uporabo je potrebno vialo rekonstituirati in razredčiti s sterilno vodo za injiciranje ali katero drugo kompatibilno raztopino (glejte poglavje 6.3). Če želite zagotoviti popolno raztapljanje po rekonstituciji, pustite, da se pena razpusti, da lahko zdravilo vizualno pregledate. Odmerek se lahko da z bolusno injekcijo, ki naj traja najmanj 3 minute ali se uporabijo večje razredčitve (50 - 100 ml) v obliki intravenske infuzije, ki naj traja 15-30 minut.

Za intramuskularno uporabo je priporočljiva globoka intramuskularna injekcija. Da bi se izognili bolečini, se lahko za rekonstitucijo praška uporabi 0,5% raztopina lidokainjevega klorida za injiciranje (3,2 ml 0,5% raztopine lidokainjevega klorida za injiciranje, da se doseže jakost 1 g/0,5 g ampicilina/sulbaktama in 6,4 ml, da se doseže jakost 2 g/1 g ampicilina/sulbaktama).

Za navodila glede rekonstitucije/redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavji 6.6 in 6.3.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino.

Preobčutljivost na druge peniciline.

Hude takojšnje preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaksa) na druge betalaktame (npr. na cefalosporin, karbapenem ali monobaktam) v anamnezi.

Poškodba jeter po prejemanju ampicilina v anamnezi.

Pri intramuskularni uporabi je potrebno upoštevati tudi kontraindikacije za lidokain.

Intramuskularna uporaba zdravila Ampicilin/sulbaktam AptaPharma je kontraindicirana pri otrocih, mlajših od 2 let.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki so se zdravili s penicilini, vključno z ampicilinom/sulbaktamom, so poročali o resnih in občasno smrtnih preobčutljivostnih (anafilaktičnih) reakcijah. Te reakcije so pogostejše pri osebah z anamnezo preobčutljivosti za penicilin in/ali preobčutljivostne reakcije na več alergenov.

Poročali so o posameznikih z anamnezo preobčutljivosti za penicilin, ki so imeli resne reakcije pri zdravljenju s cefalosporini. Pred uvedbo terapije s penicilinom je treba natančno preveriti predhodne preobčutljivostne reakcije na peniciline, cefalosporine in druge alergene. Če se pojavi alergijska reakcija, je treba zdravljenje prekiniti in uvesti ustrezno terapijo.

Resne anafilaktične reakcije zahtevajo takojšnje nujno zdravljenje z adrenalinom. Kisik, intravenske steroide in upravljanje dihalnih poti, vključno z intubacijo, je treba uporabiti po navodilih.

Pri bolnikih zdravljenih z ampicilinom/sulbaktamom so poročali o hudih kožnih reakcijah, kot so toksična epidermalna nekroliza (TEN), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), eksfoliativni dermatitis, multiformni eritem in akutna generalizirana eksantematska pustuloza (AGEP). Če pride do hude kožne reakcije, je treba zdravljenje z ampicilinom/sulbaktamom prekiniti in začeti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Kot pri vsakem antibiotičnem zdravilu je treba stalno opazovati znake prekomerne rasti neobčutljivih organizmov, vključno z glivicami. Če pride do superinfekcije, je treba zdravljenje prekiniti in/ali uvesti ustrezno terapijo.

Pri uporabi skoraj vseh protibakterijskih učinkovin, vključno z natrijevim sulbaktamatom/natrijevim ampicilinatom so poročali o driski, povezani s *Clostridioides difficile* (CDAD). Driske je lahko resna, od blage driske do smrtnega kolitisa. Zdravljenje z antibakterijskimi zdravili spremeni normalno floro debelega črevesa, kar povzroči razrast *C. difficile*.

Clostridioides difficile proizvaja toksine A in B, ki prispevata k razvoju CDAD. Sevi *Clostridioides difficile*, ki proizvajajo hipertoksine povzročajo povečano obolevnost in umrljivost, saj so te okužbe odporne na protimikrobno zdravljenje in lahko zahtevajo kolektomijo. Pri vseh bolnikih, ki imajo drisko po uporabi antibiotikov, je treba upoštevati CDAD. Potrebna je natančna anamneza, ker se CDAD lahko pojavi tudi v 2 mesecih po uporabi antibakterijskih zdravil.

Kot pri vsakem podaljšanem zdravljenju je tudi med zdravljenjem z zdravilom Ampicilin/sulbaktam AptaPharma priporočljivo redno preverjati motnje v delovanju ledvičnega, jetrnega in hematopoetskega sistema, zlasti pri novorojenčkih, nedonošenčkih in drugih dojenčkih.

Z uporabo ampicilina/sulbaktama so povezane poškodbe jeter, ki jih povzročajo zdravila, kot sta holestatski hepatitis in zlatenica. Bolnikom je treba svetovati, naj se obrnejo na zdravnika, če se razvijejo znaki in simptomi bolezni jeter. Pri bolnikih z limfno levkemijo se pogosto pojavi tudi ampicilinski izpuščaj.

Ker je infekcijska mononukleozna virusnega izvora, se ampicilina/sulbaktama ne sme uporabljati za zdravljenje. Pri velikem deležu bolnikov z mononukleozo, ki so prejeli ampicilin, se je pojavil kožni izpuščaj. Ampicilinski izpuščaj se pogosto pojavi tudi pri bolnikih z limfno levkemijo.

Zdravilo Ampicilin/sulbaktam AptaPharma 1 g/0,5 g:

To zdravilo vsebuje 115 mg (5 mmol) natrija na vialo. To je enako 5,75 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Zdravilo Ampicilin/sulbaktam AptaPharma 2 g/1 g:

To zdravilo vsebuje 230 mg (10 mmol) natrija na vialo. To je enako 11,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Največji dnevni vnos, ki znaša 12 g (8 g ampicilina in 4 g sulbaktama) (glej poglavje 4.2) bi pomenil 920,8 mg vnosa natrija, kar je enako 46% priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija, ki ga priporoča SZO. Za to zdravilo se smatra, da ima visoko vsebnost natrija. Pozornost glede vsebnosti natrija v zdravilu je zlasti pomembna pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Alopurinol:

Sočasno jemanje alopurinola in ampicilina znatno poveča pojavnost izpuščajev pri bolnikih, ki prejemajo oba zdravila, v primerjavi z bolniki, ki prejemajo samo ampicilin.

Aminoglikozidi:

Mešanje ampicilina z aminoglikozidi *in vitro* je povzročilo znatno medsebojno inaktivacijo; če je treba te skupine antibakterijskih zdravil dajati sočasno, jih je treba dajati na ločenih mestih v razmiku vsaj 1 ure (glejte poglavje 6.2)

Antikoagulanti:

Parenteralni penicilini lahko povzročijo spremembe v testih agregacije in strjevanja trombocitov. Ti učinki so lahko bolj izraženi ob sočasnem jemanju antikoagulantov.

Bakteriostatična zdravila (kloramfenikol, eritromicin, sulfonamidi in tetraciklini):

Bakteriostatična zdravila lahko vplivajo na baktericidni učinek penicilinov; najbolje se je izogibati sočasni terapiji.

Metotreksat:

Sočasna uporaba s penicilini je povzročila zmanjšan očistek metotreksata in posledično povečano toksičnost metotreksata. Bolnike je treba skrbno spremljati. Morda bo treba odmerek levkovorina

povečati in ga dajati dlje časa.

Probenecid:

Ob sočasni uporabi probenecid zmanjšuje ledvično tubularno izločanje ampicilina in sulbaktama; to povzroči zvišanje in podaljšanje serumskih koncentracij, podaljšan razpolovni čas izločanja in povečano tveganje za toksičnost.

Interakcije z laboratorijskimi testi:

Lažno pozitivno glikozurijo lahko opazimo pri analizi urina z uporabo Benedictovega reagenta, Fehlingovega reagenta in Clinitesta. Po dajanju ampicilina nosečnicam so opazili prehodno zmanjšanje koncentracije celotnega konjugiranega estriola, estriol-glukuronida, konjugiranega estrona in estradiola v plazmi. Ta učinek se lahko pojavi tudi pri dajanju zdravila Ampicilin/sulbaktam AptaPharma.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije razmnoževanja pri živalih niso pokazale toksičnih učinkov ampicilina ali sulbaktama za plod. Sulbaktam in ampicilin prehajata skozi placentno pregrado. Varnost za uporabo v nosečnosti ni bila ugotovljena. **Zato se zdravila Ampicilin/sulbaktam AptaPharma med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če pričakovana korist odtehta morebitna tveganja.**

Dojenje

Ampicilin in sulbaktam se izločata v materino mleko v nizkih koncentracijah (0,11-3 mg/l ampicilin in 0,13-2,8 mg/l sulbaktam).

Uporaba ampicilina in sulbaktama pri doječih materah lahko pri otroku povzroči drisko.

Ampicilin in sulbaktam je treba uporabljati med dojenjem le, če možna korist upravičuje potencialno tveganje.

Plodnost

Študije razmnoževanja na živalih niso pokazale dokazov o škodljivih učinkih na plodnost zaradi sulbaktama in ampicilina.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ampicilin/sulbaktam AptaPharma ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Klub temu pa se lahko po dajanju zdravila Ampicilin/sulbaktam AptaPharma pojavijo omotica, konvulzije in zaspanost, zato je treba bolnikom svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, če se pojavijo ti neželeni učinki.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj naštetih neželenih učinkov so razvrščeni po organskih sistemih MedDRA in glede na njihovo pogostost. Za razvrstitev pogostosti pojavljanja neželenih učinkov so uporabljeni naslednji izrazi: *zelo pogosti* ($\geq 1/10$), *pogosti* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *občasni* ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), *redki* ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), *zelo redki* ($< 1/10.000$) in *neznana* (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki povezani z uporabo ampicilina, ki jih lahko opazimo pri uporabi zdravila Ampicilin/sulbaktam AptaPharma.

| Organski sistem | Pogosti | Občasni | Redki | Neznana pogostost |
|------------------------|----------------|----------------|--------------|--------------------------|
| | | | | |

| | | | | |
|--|--|---------------------------|---|--|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | anemija, trombocitopenija, eozinofilija | levkopenija, nevtropenija | | hemolitična anemija, agranulocitoza, trombocitopenična purpura |
| Bolezni imunskega sistema | | | | anafilaktični šok, anafilaktična reakcija, anafilaktoidni šok, anafilaktoidna reakcija, Kounisov sindrom, preobčutljivost |
| Bolezni živčevja | | glavobol | | konvulzije, omotica, somnolenca |
| Žilne bolezni | flebitis | | | |
| Bolezni dihal, prstnega koša in mediastinalnega prostora | | | | dispneja |
| Bolezni prebavil | diareja | bruhanje | abdominalna bolečina, slabost, glositis | pseudomembranski kolitis, enterokolitis, melena, stomatitis, razbarvanje jezika |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | hiperbilirubinemija | | | holeostatski hepatitis, holestaza, nenormalno delovanje jeter, zlatenica |
| Bolezni kože in podkožja | | izpuščanj, srbenje | | Stevens-johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem, akutna generalizirana pustuloza, eksofoliativni dermatitis (glejte poglavje 4.4), angioedem, eritem, urtikarija |
| Bolezni sečil | | | | intersticijski nefritis |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | bolečina na mestu injiciranja | omotica, slabo počutje | | reakcije na mestu injiciranja |
| Preiskave | povišane vrednosti alanin-aminotransferaze, znižane vrednosti asparat-aminotransferaze | | | |

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (8) 2000 500
Faks: +386 (8) 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Na voljo je malo informacij o akutni toksičnosti natrijevega ampicilinata in natrijevega sulbaktamata pri ljudeh. Pričakuje se, da se bo preveliko odmerjanje zdravila izrazilo v glavnem kot povečanje izraženosti neželenih učinkov, o katerih so poročali pri zdravlilu. Upoštevati je treba dejstvo, da lahko velike koncentracije betalaktamskih antibiotikov v cerebrospinalni tekočini povzročijo nevrološke učinke, vključno z epileptičnimi napadi.

Zdravljenje

Ker se ampicilin in sulbaktam odstranita iz obtoka s hemodializo, lahko ti postopki izboljšajo izločanje zdravila iz telesa, če do prevelikega odmerjanja pride pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta

Oznaka ATC: J01CR01

Mehanizem delovanja

Biokemijske študije z brezceličnimi bakterijskimi sistemi so pokazale, da je sulbaktam ireverzibilni zaviralec najpomembnejših betalaktamaz, ki se pojavijo v organizmih, odpornih na penicilin. Medtem ko je antibakterijsko delovanje sulbaktama večinoma omejeno na *Neisseriaceae*, je bil potencial natrijevega sulbaktamata pri preprečevanju razgradnje penicilinov in cefalosporinov z odpornimi organizmi potrjen v študijah celotnega organizma z uporabo odpornih sevov, v katerih je natrijev sulbaktamat skupaj s penicilini in cefalosporini izkazal pomemben sinergijski učinek. Ker se sulbaktam veže tudi na nekatere vezavne proteine za penicilin, so nekateri občutljivi sevi bolj dovzetni za kombinacijo kot samo za betalaktamski antibiotik.

Baktericidna komponenta kombinacije je ampicilin, ki tako kot benzil penicilin deluje proti občutljivim organizmom v fazi aktivnega razmnoževanja z zaviranjem biosinteze mukopeptida celične stene.

Protibakterijski spekter

Zdravilo Ampicilin/sulbaktam AptaPharma ima široko protibakterijsko delovanje proti naslednjim bakterijam:

Grampozitivni mikroorganizmi:

Staphylococcus Aureus (občutljiv na meticilin), *Staphylococcus epidermidis* (vključno s sevi, ki so neobčutljivi na penicilin in nekaterimi sevi neobčutljivimi na meticilin)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus faecalis in ostale vrste *Streptococcus*

Gramnegativni mikroorganizmi:

Haemophilus influenzae in *parainfluenzae* (tako pozitivni kot negativni sevi betalaktamze);

Moraxella catarrhalis,

Escherichia coli,

Vrsta *Klebsiella*,

Vrsta *Proteus* (tako indol-pozitivni kot indol-negativni organizmi),

Anaerobni mikroorganizmi

Bacteroides fragilis in sorodne vrste

Odporni sevi

Razširjenost pridobljene odpornosti se lahko razlikuje med različnimi vrstami, državami in ustanovami, tudi med različnimi oddelki bolnišnice.

Kot ostali betalaktamski antibiotiki tudi kombinacija ampicilin/sulbaktam ni učinkovita pri okužbah, ki jih povzročajo vrste *Chlamydia* in *Mycoplasma*.

Razmejivne vrednosti za določanje občutljivosti

Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti, MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za ampicilin/sulbaktam je določil odbor *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) in so navedeni tukaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Ampicilin/sulbaktam se zlahka razporedita v večino telesnih tkiv in tekočin. Prehajanje v možgansko in hrbtenjačno tekočino je majhno, razen kadar so možganske ovojnice vnete. Po intravenski ali intramuskularni uporabi se v krvi dosežejo visoke koncentracije sulbaktama in ampicilina.

Izločanje

Razpolovni čas obeh učinkovin je približno 1 uro. Večina zdravila se nespremenjenega izloči z urinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost sultamicilina (peroralno predzdravilo, ki sprošča ampicilin in sulbaktam po hidrolizi *in vivo*) je majhna. Pri glodavcih je LD50 za sultamicilin-tozilat pri peroralnem zdravljenju 7g/kg. Kadar je pri peroralnem zdravljenju uporabljen samo sulbaktam je pri miših LD50 > 10 g/kg, medtem ko je bila ta vrednost približno 3,6 g/kg po intravenski uporabi. Ustrezne vrednosti pri podganah so bile > 4 g/kg in 3,4 g/kg.

Toksičnost so določali z večkratnim odmerjanjem sultamicilina, sulbaktama ali kombinacije sulbaktam-ampicilina do 6 mesecev pri podganah in psih.

V zgoraj omenjenih študijah toksičnosti so po dajanju sultamicilina ali sulbaktama opazili učinke na jetra. Poleg povišanih jetrnih encimov (GOT, GPT, LDH, AP) je bilo v jetrih zaznано tudi odmerka in časa odvisno shranjevanje glikogena, kar se je po ukinitvi zdravila izkazalo za reverzibilno. To shranjevanje glikogena ni bilo povezano z nobeno znano boleznijo shranjevanja glikogena.

V teh študijah sulbaktam ni povzročil pomembnih sprememb v presnovi glukoze. Pri sladkornih bolnikih zdravljenih s sulbaktamom/ampicilinom več kot 2 tedna, niso opazili klinično pomembnega učinka na razpoložljivost glukoze.

Ne glede na dosežene plazemske koncentracije po zdravljenju s sultamicilinom v terapevtskih odmerkih, pri ljudeh ni pričakovati shranjevanja glikogena.

Poleg pričakovanih običajnih reakcij na zdravljenje z antibiotiki (blaga driska ali bruhanje) niso opazili nobenih dodatnih dokazov o toksičnosti.

Dolgoročnih študij na živalih za oceno rakotvornosti ni bilo izvedenih.

V številnih študijah niti sulbaktam niti ampicilin nista pokazala pomembnih mutagenih učinkov.

V študijah razmnoževanja na miših in podganah je sultamicilin uporabljen v odmerkih večjih kot je uporabljenih pri ljudeh, ni pokazal znakov zmanjšane plodnosti ali škodljivega učinka za plod.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Ampicilin/sulbaktam AptaPharma prašek za injiciranje in aminoglikozide je potrebno rekonstituirati in dajati ločeno, saj vsi aminopenicilini inaktivirajo aminoglikozide *in vitro*. Natrijev ampicilinat je manj stabilen v raztopinah, ki vsebujejo glukozo in druge ogljikove hidrate, zato ga ne smemo mešati s krvnimi derivati ali beljakovinskimi hidrolizati.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rekonstituirana raztopina:

Koncentrirano raztopino za intramuskularno uporabo (rekonstituirano z 0,5% lidokaina in shranjeno pri 25 °C) je treba uporabiti v 1 uri po rekonstituciji.

Ob uporabi različnih raztopin za intravensko infuzijo sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo naslednji:

| Topilo | Koncetracija | Čas uporabe (v urah) | |
|---|--|----------------------|-----|
| | | 25°C | 4°C |
| voda za injekcije | do 30 mg/ml (20 mg ampicilina + 10 mg sulbaktama)/ml | | 72 |
| | do 45 mg/ml (30 mg ampicilina + 15 mg sulbaktama)/ml | 8 | 48 |
| 9 mg/ml (0,9%) raztopina natrijevega klorida | do 30 mg/ml (20 mg ampicilina + 10 mg sulbaktama)/ml | | 72 |
| | do 45 mg/ml (30 mg ampicilina + 15 mg sulbaktama)/ml | 8 | 48 |
| natrijev laktat | do 45 mg/ml (30 mg ampicilina + 15 mg sulbaktama)/ml | 8 | 8 |
| 50 mg/ml (5%) raztopina glukoze | do 3 mg/ml (2 mg ampicilina + 1 mg sulbaktama)/ml | 4 | |
| | do 30 mg/ml (20 mg ampicilina + 10 mg sulbaktama)/ml | 2 | 4 |
| 50 mg/ml (5%) raztopina glukoze in 4,5 mg/ml (0,45%) raztopina NaCl | do 3 mg/ml (2 mg ampicilina + 1 mg sulbaktama)/ml | 4 | |
| | do 15 mg/ml (10 mg ampicilina + 5 mg sulbaktama)/ml | | 4 |
| 100 mg/ml (10%) vodna raztopina invertnega sladkorja | do 3 mg/ml (2 mg ampicilina + 1 mg sulbaktama)/ml | 4 | |
| | do 30 mg/ml (20 mg ampicilina + 10 mg sulbaktama)/ml | | 3 |
| raztopina Ringerjevega laktata | do 45 mg/ml (30 mg ampicilina + 15 mg sulbaktama)/ml | 8 | 24 |

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo takoj uporabiti, razen če metoda odpiranja/rekonstitucije/redčenja izključuje tveganje mikrobiološke kontaminacije. Če se ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja in pogoje uporabe odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za shranjevanje zdravila po rekonstituciji/redčenju glejte poglavje 6.3

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Ampicilin/sulbaktam AptaPharma 1 g/0,5 g: 20 ml steklene brezbarvne vialje tipa I zaprte z bromobutilnim gumijastim zamaškom (tipa I) s premerom 20 mm in modro snemljivo (*flip-off*) aluminijasto zaporko.

Zdravilo Ampicilin/sulbaktam AptaPharma 2 g/1 g: 20 ml steklene brezbarvne vialje tipa I zaprte z bromobutilnim gumijastim zamaškom (tipa I) s premerom 20 mm in oranžno snemljivo (*flip-off*) aluminijasto zaporko.

Na voljo je pakiranje po 10 vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Uporabite samo bistro ali opalescento rekonstituirano raztopino brez vidnih delcev. Samo za enkratno uporabo.

Naslednji volumni topil se lahko uporabijo za rekonstitucijo za intramuskularno uporabo, za i.v. bolus

ali za intravensko dajanje po nadaljnem redčenju:

| Skupini odmerek (g) | Enakovreden odmerek ampicilina/sulbaktama (g) | Velikost viala | Volumen topila (ml) | Volumen izvlečene raztopine* (ml) | Največja končna koncentracija ampicilina/sulbaktama (mg/ml) |
|---------------------|---|----------------|---------------------|-----------------------------------|---|
| 1,5 | 1,0/0,5 | 20 ml | 3,2 | 4,0 | 250/125 |
| 3,0 | 2,0/1,0 | 20 ml | 6,4 | 8,0 | 250/125 |

* Prisotnega je dovolj presežka, da se omogoči odvzem in priprava navedenih volumnov.

Glejte tudi poglavji 4.2 in 6.3 za kompatibilna topila.

Za inkompatibilnosti glejte poglavje 6.2.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ulica 6
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/21/02853/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 15. 10. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 4. 2025