

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ampicilin/sulbaktam AptaPharma 1 g/0,5 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Ampicilin/sulbaktam AptaPharma 2 g/1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ampicilin/sulbaktam AptaPharma 1 g/0,5 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Jedna bočica sadrži 1,0 g ampicilina (u obliku ampicilinnatrija) i 0,5 g sulbaktama (u obliku sulbaktamnatrija).

Ampicilin/sulbaktam AptaPharma 2 g/1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Jedna bočica sadrži 2,0 g ampicilina (u obliku ampicilinnatrija) i 1 g sulbaktama (u obliku sulbaktamnatrija).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna bočica lijeka Ampicilin/sulbaktam AptaPharma 1 g/0,5 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 115 mg (5 mmol) natrija.

Jedna bočica lijeka Ampicilin/sulbaktam AptaPharma 2 g/1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 230 mg (10 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli kristalinični prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Infekcije uzrokovane mikroorganizmima osjetljivim na lijek u sljedećim stanjima:

- infekcije donjeg i gornjeg dišnog trakta (uključujući sinusitis, otitis media, epiglotitis, bakterijsku upalu pluća);
- infekcije urinarnog trakta i pijelonefritis;
- intraabdominalne infekcije (uključujući peritonitis), ginekološke infekcije (kolecistitis, endometritis i pelvički celulitis);
- infekcije kože i mekih tkiva;
- infekcije kostiju i zglobova;
- gonokokalne infekcije;
- prije i poslije operativnih zahvata kako bi se smanjila incidencija infekcije rane u bolesnika koji imaju operaciju u području abdomena i zdjelice;
- liječenje bolesnika s bakterijemijom koja je povezana ili se sumnja da je povezana s bilo kojom infekcijom koja je prije navedena.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Raspon doze lijeka Ampicilin/sulbaktam AptaPharma je 1,5 g do 12 g dnevno u podijeljenim dozama svakih 6 do 8 sati.

Ukupna doza sulbaktama ne smije prijeći 4 g dnevno. Manje teške infekcije se mogu liječiti u intervalima od 12 sati.

Težina infekcije	Dnevna doza lijeka Ampicilin/sulbaktam AptaPharma (sulbaktam + ampicilin) (g)
Lagana	1,5 - 3 (0,5 + 1 do 1 + 2)
Umjerena	do 6 (2 + 4)
Teška	do 12 (4 + 8)

Frekvencija doziranja se određuje ovisno o težini bolesti i stanju funkcije bubrega bolesnika. Liječenje se obično nastavlja 48 sati nakon prestanka pireksije i ostalih znakova bolesti. Liječenje obično traje 5 do 14 dana, no može se produžiti ili se može primijeniti dodatno liječenje ampicilinom kod teških stanja bolesti.

U svrhu sprječavanja kirurških infekcija mora se primijeniti 1,5-3 g lijeka Ampicilin/sulbaktam AptaPharma kod indukcije anestezije, a što osigurava dovoljno vrijeme za postizanje djelotvornih koncentracija lijeka u serumu i tkivima tijekom operacije. Doza se može ponoviti svakih 6-8 sati, a primjena se obično obustavlja 24 sata nakon većine kirurških zahvata, osim ako nije indicirano produljeno liječenje lijekom Ampicilin/sulbaktam AptaPharma.

U liječenju nekomplikirane gonoreje Ampicilin/sulbaktam AptaPharma se daje jednokratno u dozi od 1,5 g. Uz to treba primijeniti 1,0 g probenecida na usta u svrhu produžavanja koncentracije sulbaktama i ampicilina u plazmi.

Pedijatrijska populacija

Preporučena doza kod većine infekcija u djece, dojenčadi i novorođenčadi je 150 mg/kg/dan (što odgovara dozi sulbaktama od 50 mg/kg/dan i ampicilina od 100 mg/kg/dan), obično svakih 6 ili 8 sati. U novorođenčadi i prijevremeno rođene djece preporučena doza tijekom prvog tjedna života je 75 mg/kg/dan (što odgovara dozi sulbaktama od 25 mg/kg/dan i ampicilina od 50 mg/kg/dan) svakih 12 sati.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) kinetika eliminacije sulbaktama i ampicilina je slično pogođena te njihov međusobni odnos u plazmi ostaje stalan. U tih bolesnika treba smanjiti učestalost primjene lijeka Ampicilin/sulbaktam AptaPharma, a u skladu s uobičajenom praksom za ampicilin.

Preporuka doze u bolesnika s oštećenjem bubrega	
Klirens kreatinina (ml / min)	Interval doziranja
>30	6 do 8 sati
15 do 30	12 sati
5 do 14	24 sata
<5	48 sati

Hemodijaliza uklanja sulbaktam i ampicilin iz krvi u istoj mjeri te se Ampicilin/sulbaktam AptaPharma mora dati odmah nakon dijalize, a potom u intervalima od 48 h do sljedeće dijalize.

Način primjene

Intravenska ili intramuskularna primjena.

Kod intravenske primjene lijek u bočici treba rekonstituirati pomoću sterilne vode za injekciju ili druge kompatibilne otopine (vidjeti dio 6.3). Kako bi se osiguralo potpuno otapanje, pričekajte da pjenjenje nestane i vizualno provjerite. Lijek se može primijeniti kao bolus injekcija kroz najmanje 3 minute ili u većim razrjeđenjima (50-100 ml) kao intravenska infuzija kroz 15-30 minuta.

Kod intramuskularne primjene preporuča se duboka intramuskularna injekcija. U svrhu izbjegavanja boli može se za rekonstituciju praška upotrijebiti 0,5%-tna sterilna otopina lidokainklorida (3,2 ml 0,5%-tne sterilne otopine za injekciju lidokainklorida za jačinu od 1 g/0,5 g ampicilin/sulbaktam i 6,4 ml za jačinu od 2 g/1 g ampicilin/sulbaktam).

Za upute o rekonstituciji/razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dijelove 6.6 i 6.3.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari.

Preosjetljivost na druge peniciline.

Teške neposredne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaksija) na ostale betalaktame (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam) u anamnezi.

Oštećenja jetre nakon primjene ampicilina u anamnezi.

Kod intramuskularne primjene treba razmotriti moguće kontraindikacije za primjenu lidokaina.

Intramuskularna primjena lijeka Ampicilin/sulbaktam AptaPharma je kontraindicirana u djece mlađe od 2 godine.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U bolesnika koji se liječe penicilinom, što uključuje i liječenje kombinacijom sulbaktam/ampicilin, zabilježeni su slučajevi ozbiljnih, a ponekad i fatalnih (anafilaktičkih) reakcija preosjetljivosti. Takve su reakcije češće u osoba s anamnezom preosjetljivosti na peniciline i/ili na višestruke alergene. Zabilježeni su slučajevi kod osoba s anamnezom preosjetljivosti na penicilin koji su imali teške reakcije nakon liječenja cefalosporinima. Prije započinjanja terapije penicilinom treba pažljivo ispitati postojanje prijašnjih reakcija preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine ili druge alergene. Ukoliko se javi alergijska reakcija liječenje se mora prekinuti i nastaviti odgovarajuće alternativno liječenje. Ozbiljne anafilaktičke reakcije zahtijevaju trenutno hitno liječenje s epinefrinom (adrenalinom). Ukoliko je indicirano, treba primijeniti kisik, intravenske steroide i pomoć pri disanju, što uključuje intubaciju.

Teške kožne reakcije, kao što je toksična epidermalna nekroliza (TEN), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), ekfolijativni dermatitis, multififormni eritem i akutna generalizirana egzematозна pustuloza (AGEP) zabilježene su u bolesnika koji su liječeni kombinacijom ampicilin/sulbaktam. Ukoliko se javi teška kožna reakcija, liječenje ampicilinom/sulbaktamom mora se prekinuti i nastaviti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.8).

Kao i kod drugih antibiotika ključno je stalno nadzirati mogući porast neosjetljivih mikroorganizama, kao što su gljivice. Ukoliko se dogodi superinfekcija, liječenje treba prekinuti i/ili primijeniti odgovarajuće liječenje.

Proljevanje povezano s bakterijom *Clostridium difficile* (CDAD, eng. *Clostridioides difficile* associated diarrhoea) zabilježen je kod primjene gotovo svih antibakterijskih lijekova što uključuje i

sulbaktamnatrij/ampicilinnatrij i može varirati u težini od blagog proljeva do fatalnog kolitisa. Liječenje pomoću antibakterijskih lijekova mijenja uobičajenu floru kolona i uzrokuje porast mikroorganizma *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile proizvodi toksine A i B koji doprinose razvoju CDAD. Sojevi *Clostridium difficile* koji proizvode hipertoksine uzrokuju povećani morbiditet i mortalitet, a kako te infekcije mogu biti otporne na antimikrobnu terapiju, posljedično tome može biti potrebna kolektomija. CDAD se mora uzeti u obzir kod svih bolesnika koji razviju proljev nakon upotrebe antibiotika. Treba pažljivo praćenje anamneze jer su zabilježeni slučajevi CDAD-a i nakon više od 2 mjeseca nakon primjene antibakterijskih lijekova.

Kao i kod svih produljenih liječenja, preporuča se periodička provjera funkcije bubrega, jetre i hematopoetskog sustava tijekom liječenja lijekom Ampicilin/sulbaktam AptaPharma, a pogotovo u novorođenčadi, nedonoščadi i druge dojenčadi.

Lijekom uzrokovano oštećenje jetre kao što su kolestatski hepatitis i žutica povezuju se s primjenom lijeka ampicilin/sulbaktam. Nužno je uputiti bolesnike da se jave svom liječniku ukoliko se pojave simptomi bolesti jetre.

Budući da je infektivna mononukleoza u osnovi virusna bolest, ampicilin/sulbaktam se ne smije koristiti za liječenje te bolesti. Visoki postotak bolesnika s mononukleozom koji su primali ampicilin razvio je kožni osip. Osip nakon liječenja ampicilinom također se javlja i u bolesnika s limfatičnom leukemijom.

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

Ovaj lijek sadrži 115 mg (5 mmol) natrija po bočici, što odgovara 5,75 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

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

Ovaj lijek sadrži 230 mg (10 mmol) natrija po bočici, što odgovara 11,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Najviša preporučena dnevna doza od 12 g (8 g ampicilina i 4 g sulbaktama) (vidjeti dio 4.2) bi rezultirala unosom od 920,8 mg natrija, što odgovara 46% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. Za ovaj se lijek smatra da sadrži visoku razinu natrija. To treba uzeti u obzir kod bolesnika s kontroliranim unosom natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Alopurinol:

Kod istodobne primjene alopurinola i ampicilina značajno se povećava incidencija osipa u bolesnika koji primaju oba lijeka u usporedbi s bolesnicima koji primaju samo ampicilin.

Aminoglikozidi:

Miješanje ampicilina s aminoglikozidima *in vitro* je prouzročilo značajnu međusobnu inaktivaciju. Ukoliko se ovi antibakterijski lijekovi daju istodobno, treba paziti da se primjenjuju na različita mjesta primjene i barem s jednim satom razlike (vidjeti dio 6.2).

Antikoagulansi:

Penicilini koji se primjenjuju parenteralno mogu prouzročiti promjene u zgrušavanju krvi i koagulacijskim testovima. Ovi učinci mogu pojačati djelovanje antikoagulansa.

Bakteriostatski lijekovi (kloramfenikol, eritromicin, sulfonamidi i tetraciklini):

Bakteriostatici mogu interferirati s baktericidnim učinkom penicilina, te je najbolje izbjeći istodobnu primjenu.

Metotreksat:

Istodobna primjena s penicilinima smanjila je klirens metotreksata uzrokujući pri tome povećanje toksičnosti metotreksata. Stanje bolesnika treba pažljivo pratiti. Možda će trebati povećati dozu lijeka Leucovorin i primjenjivati ga kroz dulje vrijeme.

Probenecid:

Istodobna primjena s probenecidom smanjuje bubrežnu tubularnu sekreciju ampicilina i sulbaktama i rezultira povišenim i produljenim razinama u serumu, produljenim poluvijekom i povećanim rizikom od toksičnosti.

Interakcije u laboratorijskim pretragama:

Može se pojaviti lažno pozitivna reakcija na glukozu u urinu u testu koji koristi Benedictov reagens, Fehlingov reagens i Clinitest. Nakon primjene ampicilina u trudnica primijećen je prolazni pad koncentracije ukupnog konjugiranog estriola, estriol-glukuronida, konjugiranog estrona i estradiola u plazmi. Ovaj učinak se može dogoditi kod primjene lijeka Ampicilin/sulbaktam AptaPharma.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na fetotoksičnost ampicilina ili sulbaktama. Sulbaktam i ampicilin prolaze placentarnu barijeru.

Nije utvrđena sigurnost primjene tijekom trudnoće. **Stoga se Ampicilin/sulbaktam AptaPharma ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim u slučajevima kada predviđena korist ne prevagne nad potencijalnim rizikom.**

Dojenje

Ampicilin i sulbaktam se izlučuju u majčino mlijeko u niskim koncentracijama (0,11- 3 mg/l, odnosno 0,13-2,8 mg/l).

Primjena ampicilina i sulbaktama u dojilja može izazvati proljev kod dojenčeta.

Ampicilin i sulbaktam se smiju primjenjivati u dojilja samo ako liječnik procjeni da je korist liječenja veća od mogućeg rizika.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama ampicilin i sulbaktam nisu pokazali utjecaj na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ampicilin/sulbaktam AptaPharma ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ipak, mogu se javiti omaglica, konvulzije i somnolencija nakon primanja lijeka Ampicilin/sulbaktam AptaPharma te bolesnike treba savjetovati da ne voze ili rade na strojevima ukoliko primijete bilo koju od tih nuspojava.

4.8 Nuspojave

Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima (MedDRA) i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti za svaku nuspojavu temelji se na sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave povezane s primjenom samog ampicilina mogu se uočiti kod primjene lijeka Ampicilin/sulbaktam AptaPharma.

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija trombocitopenija eozinofilija	leukopenija neutropenija		hemolitička anemija agranulocitoza trombocitopenijska purpura
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaktički šok anafilaktička reakcija anafilaktoidni šok anafilaktoidna reakcija Kounis sindrom preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja		konvulzije omaglica somniaencija
Krvožilni poremećaji	flebitis			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				dispneja
Poremećaji probavnog sustava	proljevi	povraćanje	bol u abdomenu mučnina glositis	pseudomembranozni kolitis enterokolitis melena stomatitis promjena boje jezika
Poremećaji jetre i žuči	hiperbilirubinemija			kolestatski hepatitis kolestaza poremećena funkcija jetre žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip svrbež		Stevens-Johnsonov sindrom toksična epidermalna nekroliza multiformni eritem akutna generalizirana egzantematozna pustuloza eksfolijativni dermatitis (vidjeti dio 4.4) angioedem eritem koprivnjača
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				intersticijski nefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu injiciranja	umor malaksalost		reakcija na mjestu injiciranja
Pretrage	povišenje alanin aminotransferaze povišenje aspartat aminotransferaze			

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se

omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Dostupni su ograničeni podaci o akutnoj toksičnosti ampicilinnatrija i sulbaktamnatrija u ljudi. Može se očekivati da će predoziranje lijeka uzrokovati simptome opisane u nuspojavama za ovaj lijek. Treba uzeti u obzir da visoke koncentracije beta laktamskih antibiotika u cerebrospinalnoj tekućini mogu prouzročiti neurološke poremećaje, što uključuje napadaje.

Liječenje

Budući da hemodijaliza uklanja ampicilin i sulbaktam iz krvotoka, može se koristiti kao postupak kod predoziranja u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, kombinacije penicilina, uklj. inhibitore betalaktamaza, ATK oznaka: J01CR01.

Mehanizam djelovanja

Biokemijska ispitivanja na bakterijskim sustavima bez stanica pokazala su da je sulbaktam nepovratni inhibitor najvažnijih oblika beta-laktamaza koje se javljaju u mikroorganizmima koji su otporni na peniciline. Iako je antibakterijska aktivnost sulbaktama ograničena uglavnom na rod *Neisseriaceae*, osnovni učinak sulbaktamnatrija u sprječavanju poništavanja djelovanja penicilina i cefalosporina na rezistentne mikroorganizme je dokazan u ispitivanjima koja su uključivala cijele stanice rezistentnih mikroorganizama gdje je sulbaktamnatrij pokazao značajno sinergističko djelovanje s penicilinima i cefalosporinima. Sulbaktam se također veže na proteine na koje se vežu i penicilini, te su neki osjetljivi sojevi mikroorganizama osjetljiviji na kombinaciju nego na sam beta-laktamski antibiotik.

Baktericidna komponenta kombinacije je ampicilin koji kao benzilpenicilin djeluje na osjetljive mikroorganizme tijekom faze aktivnog rasta putem inhibicije biosinteze mukopeptida stanične stijenke bakterije.

Antibakterijski spektar

Ampicilin/sulbaktam AptaPharma ima široki antibakterijski spektar djelovanja proti sljedećih bakterija:

Gram-pozitivni mikroorganizmi:

Staphylococcus Aureus (osjetljiv na meticilin), *Staphylococcus epidermidis* (uključujući sojeve koji su rezistentni na penicilin i neke koji su rezistentni na meticilin); *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* i ostali iz vrste *Streptococcus*;

Gram-negativni mikroorganizmi:

Haemophilus influenzae i *parainfluenzae* (uključuje sojeve koji su beta-laktamaza pozitivni i beta-laktamaza negativni);

Moraxella catarrhalis,

Escherichia coli,

Klebsiella spp.,

Proteus spp. (indol-pozitivni i indol-negativni);

Anaerobi

Bacteroides fragilis i povezane vrste

Rezistentni sojevi

Prevalencija stečene rezistencije može se razlikovati između različitih vrsta, država i institucija, čak i među različitim odjelima u bolnici.

Kao obično beta-laktamski antibiotici, kombinacija ampicilin/sulbaktam nije djelotvorna na infekcije izazvane vrstama *Chlamydia* i *Mycoplasma*.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti minimalnih inhibitornih koncentracija (MIC) određene su od strane Europskog odbora za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (EUCAST, od engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) i niže prikazane:

EUCAST kliničke granične vrijednosti MIC za ampicilin i sulbaktam (2021-01-01, v11.0)

Mikroorganizam	Osjetljiv (S) (mg/l)	Rezistentan (R) (mg/l)
Enterobacteriaceae ¹	≤ 8	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	bilješka ^{2,3,4}	bilješka ^{2,3,4}
<i>Enterococcus</i> ^{1,5}	≤ 4	> 8
<i>Streptococcus</i> grupa A, B, C i G	bilješka ⁶	bilješka ⁶
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁷	bilješka ^{8,9}	bilješka ^{8,9}
<i>Viridans</i> grupa <i>streptococci</i>	bilješka ^{10,11}	bilješka ^{10,11}
<i>Haemophilus influenza</i>	≤ 1 ^{1,12}	> 1 ^{1,12}
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 ^{1,12}	> 1 ^{1,12}
Gram-pozitivni anaerobi izuzev <i>Clostridium difficile</i> ¹	≤ 4	> 8
Gram-negativni anaerobi ¹	≤ 4	> 8
Odnos farmakodinamike i farmakokinetike (granične vrijednosti nevezane uz vrstu)	≤ 2	> 8

¹ U svrhu ispitivanja osjetljivosti, određena je fiksna koncentracija sulbaktama od 4 mg/l.

² Većina sojeva *S. aureus* proizvodi penicilinazu i neki sojevi su rezistentni na meticilin. Oba mehanizma čine ih rezistentnim na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksisicilin, piperacilin i tikarcilin. Izolati koji su se pokazali osjetljivim na benzilpenicilin i cefoksitin mogu se smatrati osjetljivim na sve peniciline. Izolati koji su se pokazali rezistentnim na benzilpenicilin, ali osjetljivim na cefoksitim osjetljivi su na kombinacije β-laktamskog antibiotika i inhibitora β-laktamaze, izoksazolilpeniciline (oksacilin, kloksacilin, dikloksacilin, i flukloksacilin) te nafcilin. Kod lijekova koji se daju kroz usta treba paziti da se dostigne dovoljna izloženost na mjestu infekcije. Izolati koji su se pokazali rezistentnim na cefoksitin, rezistentni su na sve peniciline.

³ Većina koagulaza-negativnih stafilokoka proizvode penicilinazu i neki su rezistentni na meticilin. Oba mehanizma čine ih rezistentnim na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksisicilin, piperacilin i tikarcilin. Zasad ne postoji metoda koja pouzdano određuje otkriva proizvodnju penicilinaze u koagulaza-negativnih stafilokoka, ali rezistencija na meticilin se može odrediti pomoću cefoksitina kako je ranije opisano.

⁴ *S. saprophyticus* koji je osjetljiv na ampicilin je *mecA*-negativan i osjetljiv na ampicilin, amoksisicilin i piperacilin (bez ili sa inhibitorom beta-laktamaze).

⁵ Osjetljivost na ampicilin, amoksisicilin i piperacilin (sa ili bez inhibitora beta-laktamaze) može se zaključiti iz ampicilina. Rezistencija na ampicilin nije uobičajena kod *E. faecalis* (potvrđeno MIC-om) ali je uobičajena kod *E. faecium*.

⁶ Osjetljivost streptokoka grupa A, B, C i G na peniciline se zaključuje iz osjetljivosti na benzilpenicilin (indikacije koje ne uključuju meningitis), s izuzetkom fenoksimetilpenicilina i izoksazolilpenicilina za streptokoke grupe B.

⁷ Dodavanje inhibitora beta-laktamaze ne doprinosi kliničkom učinku.

⁸ Treba primijeniti oksacilin 1 µg disk-probirni test ili benzilpenicilin MIC test za isključivanje

mehanizama beta-laktamske rezistencije. Kada je probir negativan (zona inhibicije oksacilina ≥ 20 mm ili benzilpenicilina MIC $\leq 0,06$ mg/l) svi beta-laktamski antibiotici za koje su dostupne granične vrijednosti, uključujući i one označene s „bilješka“, mogu se svrstati pod „mikroorganizam osjetljiv“ bez daljeg ispitivanja, osim cefaklor za koji će vrijediti „mikroorganizam osjetljiv uz povećanu izloženost“ (I). Kada je probir pozitivan (zona inhibicije oksacilina < 20 mm ili benzilpenicilina MIC $> 0,06$ mg/l), osjetljivost se može potvrditi u slučaju da je zona inhibicije oksacilina ≥ 8 mm, no kad je zona inhibicije oksacilina ≤ 8 mm, osjetljivost se zaključuje iz ampicilina.

⁹ Osjetljivost se zaključuje iz ampicilina (indikacije koje ne uključuju meningitis)

¹⁰ Benzilpenicilin (MIC ili difuzija na disku) može se koristiti za odabir za rezistenciju streptokoka iz grupe viridans na beta-laktamske antibiotike. Izolati koji su u odabiru negativni mogu se smatrati osjetljivim na beta-laktamske antibiotike za koje su dostupne kliničke granične vrijednosti, uključujući i one označene s „bilješka“. Izolati koji su u odabiru pozitivni treba ispitati na osjetljivost na pojedine tvari.

¹¹ Na benzilpeniciline u odabiru negativne izolate (inhibicijska zona ≥ 18 mm ili MIC $\leq 0,25$ mg/l), osjetljivost se može odrediti na temelju benzilpenicilina ili ampicilina. Na benzilpeniciline u odabiru pozitivne izolate (inhibicijska zona < 18 mm ili MIC $> 0,25$ mg/l), osjetljivost se može odrediti na temelju ampicilina.

¹² Osjetljivost se zaključuje iz i.v. primjene kombinacije amoksicilina i klavulanske kiseline.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Ampicilin/sulbaktam se brzo raspodjeljuje u većinu tkiva i tjelesnih tekućina.

Prijelaz u mozak i spinalnu tekućinu je nizak osim u slučaju upale moždanih ovojnica. Postiže se visoka koncentracija sulbaktama i ampicilina u krvi nakon intravenske ili intramuskularne primjene.

Eliminacija

Obje komponente imaju poluvijek eliminacije od približno 1 sat. Najveći dio lijeka se izlučuje nepromijenjen u urinu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost sultamicilina (oralni prolijek koji oslobađa ampicilin i sulbaktam nakon *in vivo* hidrolize) je niska. LD50 sultamicilin tozilatata u glodavaca je 7 g/kg nakon primjene na usta. LD50 utvrđen za sulbaktam u miševa nakon primjene na usta iznosi > 10 g/kg, dok nakon intravenske primjene oko 3,6 g/kg. Tako utvrđene vrijednosti u štakora iznose > 4 g/kg, odnosno 3,4 g/kg. Također je utvrđena toksičnost sultamicilina, sulbaktama ili kombinacije sulbaktam/ampicilin nakon ponovljenih doza do 6 mjeseci u štakora i pasa.

U gore spomenutim ispitivanjima toksičnosti ispitano je djelovanje sultamicilina ili sulbaktama na jetru. Uz povišene jetrene enzime (GOT, GPT, LDH, AP) zabilježena je pohrana glikogena u jetri koja je ovisna o dozi i vremenu primjene ali također je dokazano da se povlači nakon prestanka davanja lijeka. Ova pohrana glikogena se ne može povezati s bilo kojom poznatom bolesti koja uzrokuje pohranu glikogena.

U ovim ispitivanjima sulbaktam nije prouzročio značajnu promjenu u metabolizmu glukoze. Nije zabilježen klinički relevantan učinak na raspoloživost glukoze u bolesnika s dijabetes melitusom koji su liječeni kombinacijom sulbaktam/ampicilin kroz period dulji od 2 tjedna.

Ne očekuje se pohrana glikogena u ljudi nakon liječenja sultamicilinom u terapijskim dozama, a zbog koncentracije koja se postiže u plazmi.

Osim očekivane uobičajene reakcije na liječenje antibioticima (blagi proljev ili povraćanje), nisu zabilježeni drugi znakovi toksičnosti.

Nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama u svrhu procjene karcinogenosti.

U velikom broju ispitivanja, ni sulbaktam, niti ampicilin nisu pokazali značajno mutageno djelovanje.

U ispitivanjima utjecaja na reprodukciju u miševa i štakora gdje se sultamicilin primijenio u dozama većim nego što su preporučene u ljudi nisu dokazani umanjena plodnost ili štetni učinci na plod.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Ampicilin/sulbaktam AptaPharma injekcije i aminoglikozidi moraju se rekonstituirati i primijeniti odvojeno zbog toga što je *in vitro* dokazana inaktivacija aminoglikozida od strane bilo kojeg aminopenicilina.

Ampicilinnatrij je manje stabilan u otopinama koje sadrže glukozu ili druge ugljikohidrate i ne smije se miješati s derivatima krvi ili hidrolizatima proteina.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Rekonstituirana otopina:

Koncentrirana otopina za intramuskularnu primjenu (rekonstituirana s 0,5% -tnom otopinom lidokaina i pohranjena na 25 °C) mora se primijeniti unutar jednog sata od rekonstitucije.

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni za intravensku infuziju uz upotrebu različitih otapala je kako slijedi:

Otapalo	Koncentracija	Stabilno za uporabu (u satima)	
		25 °C	4 °C
Sterilna voda za injekciju	do 30 mg/ml		72
	do 45 mg/ml	8	48
Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9%)	do 30 mg/ml		72
	do 45 mg/ml	8	48
Natrijev laktat	do 45 mg/ml	8	8
Otopina glukoze 50 mg/ml (5%)	do 3 mg/ml	4	
	do 30 mg/ml	2	4
Otopina glukoze 50 mg/ml (5%) u NaCl 4,5 mg/ml (0,45%)	do 3 mg/ml	4	
	do 15 mg/ml		4
Invertni šećer 100 mg/ml (10%) u vodi	do 3 mg/ml	4	
	do 30 mg/ml		3
Ringerov laktat otopina	do 45 mg/ml	8	24

S mikrobiološkog stajališta, osim u slučaju primjene posebne metode otvaranja/rekonstitucije/ razrjeđivanja koja podrazumijeva sprječavanje rizika od mikrobiološke kontaminacije, pripremljena otopina se mora odmah primijeniti. Ako se pripremljena otopina ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije/razrjeđenja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ampicilin/sulbaktam AptaPharma 1 g/ 0,5 g: bezbojne prozirne staklene bočice vrste I od 20 ml s klorbutilnim gumenim čepom tipa I promjera 20 mm i plavom aluminijskom flip-off kapicom.

Ampicilin/sulbaktam AptaPharma 2 g/ 1 g: bezbojne prozirne staklene bočice vrste I od 20 ml s klorbutilnim gumenim čepom tipa I promjera 20 mm i narančastom aluminijskom flip-off kapicom.

Pakiranje sadrži 10 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Smije se primijeniti samo bistra ili opalescentna otopina bez vidljivih čestica.

Samo za jednokratnu primjenu.

Mogu se upotrijebiti sljedeći volumeni za rekonstituciju kod intramuskularne primjene ili za intravensku bolus primjenu ili kod intravenske infuzije nakon dodatnog razrjeđenja:

Ukupna doza (g)	Odgovarajuća doza sulbaktam/ampicilin (g)	Veličina bočice	Volumen otopala (ml)	Volumen izvlačenja* (ml)	Najviša konačna koncentracija sulbaktam/ampicilin (mg/ml)
1,5	0,5/1,0	20 ml	3,2	4,0	125/250
3,0	1,0/2,0	20 ml	6,4	8,0	125/250

* Postoji dovoljno prekoračenje koje omogućava povlačenje i primjenu opisanih volumena.

Također vidjeti dijelove 4.2 i 6.3 za kompatibilna otopala.

Vidjeti dio 6.2 za inkompatibilnosti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Apta Medica Internacional d.o.o.

Likozarjeva ul.6

1000 Ljubljana

Slovenija

Telefon: +386 51 300 343

Fax: +386 59 336 941

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ampicilin/sulbaktam AptaPharma 1 g/0,5 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-690855182

Ampicilin/sulbaktam AptaPharma 2 g/1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-447609894

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06.08.2021.

10.DATUM REVIZIJE TEKSTA

15. 01 2023.