

 10. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma", pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33651

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma" 1 g/0,5 g pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning*

Hvert hætteglas indeholder 1,0 g ampicillin (som ampicillinnatrium) og 0,5 g sulbactam (som sulbactamnatrium).

*Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma" 2 g/1 g pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning*

Hvert hætteglas indeholder 2,0 g ampicillin (som ampicillinnatrium) og 1 g sulbactam (som sulbactamnatrium).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas med Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma" 1 g/0,5 g pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning, indeholder 115 mg (5 mmol) natrium.

Hvert hætteglas med Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma" 2 g/1 g pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning, indeholder 230 mg (10 mmol) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hvidt til råhvidt krystallinsk pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Infektioner forårsaget af følsomme mikroorganismer i de følgende tilfælde:

* øvre og nedre luftvejsinfektioner (herunder bihulebetændelse, otitis media, epiglottitis, bakteriel pneumoni);
* urinvejsinfektioner og pyelonefritis;
* intraabdominale infektioner (herunder peritonitis), gynækologiske infektioner (cholecystitis, endometritis og bækkencellulitis);
* hud- og bløddelsinfektioner;
* infektioner i knogler og led;
* gonokokinfektioner;
* præ- eller postoperativt for at reducere forekomsten af sårinfektioner hos patienter, der gennemgår abdominal- eller bækkenkirurgi;
* behandling af patienter med bakteriæmi, der forekommer i forbindelse med eller mistænkes for at være forbundet med nogen af ovennævnte infektioner.

Behandlingen skal ske i henhold til officielle retningslinjer for korrekt anvendelse af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

Doseringsintervallet for Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma" er 1,5 g til 12 g pr. dag i opdelte doser hver 6. eller 8. time. Den samlede dosis af sulbactam bør ikke overstige 4 g pr. dag. Mindre alvorlige infektioner kan behandles hver 12. time.

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektionens sværhedsgrad** | **Daglig dosis af Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma"** **(sulbactam + ampicillin) (g)** |
| Mild | 1,5 - 3 (0,5 + 1 til 1 + 2) |
| Moderat | op til 6 (2 + 4) |
| Svær | op til 12 (4 + 8) |

Doseringshyppighed kan angives afhængigt af sygdommens sværhedsgrad og patientens nyrefunktion.

Behandlingen fortsættes normalt indtil 48 timer efter, at pyreksi og andre unormale tegn er forsvundet.

Behandlingen gives normalt i 5 til 14 dage, men behandlingsperioden kan forlænges, eller yderligere ampicillin kan administreres i alvorligt syge tilfælde.

Til profylakse af kirurgiske infektioner bør der gives 1,5 – 3 g Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma" ved induktion af anæstesi, hvilket giver tilstrækkelig tid til at opnå effektive serum- og vævskoncentrationer under proceduren. Dosis kan gentages hver 6. – 8. time. Indgivelsen stoppes normalt 24 timer efter de fleste kirurgiske procedurer, medmindre yderligere terapeutisk forløb af Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma" er indiceret.

Ved behandling af ukompliceret gonore kan Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma" gives som en enkelt dosis på 1,5 g. Samtidig probenecid 1,0 g oralt bør administreres for at forlænge plasmakoncentrationerne af sulbactam og ampicillin.

*Pædiatrisk population*

Doseringen for de fleste infektioner hos børn, spædbørn og nyfødte er 150 mg/kg/dag (svarende til sulbactam 50 mg/kg/dag og ampicillin 100 mg/kg/dag), normalt hver 6. eller 8. time.

Hos nyfødte og for tidligt fødte i den første uge af livet er den anbefalede dosis 75 mg/kg/dag (svarende til 25 mg/kg/dag sulbactam og 50 mg/kg/dag ampicillin) i opdelte doser hver 12. time.

*Nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) påvirkes eliminationskinetikken for sulbactam og ampicillin tilsvarende, og derfor vil plasmaforholdet mellem den ene og den anden forblive konstant. Dosis af Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma" hos sådanne patienter bør administreres mindre hyppigt i overensstemmelse med den sædvanlige praksis for ampicillin.

|  |
| --- |
| **Anbefalet dosis til patienter med nedsat nyrefunktion** |
| **Kreatininclearance (ml/min)** | **Doseringsinterval** |
| >30 | 6 til 8 timer |
| 15 til 30 | 12 timer |
| 5 til 14 | 24 timer |
| <5 | 48 timer |

Sulbactam og ampicillin elimineres fra blodet ved hæmodialyse i samme omfang, derfor bør Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma" gives direkte efter dialyse og med intervaller på 48 timer indtil yderligere dialyse.

Administration

Intravenøs eller intramuskulær administration.

Til intravenøs administration skal injektionshætteglasset rekonstitueres med sterilt vand til injektion eller enhver kompatibel opløsning (se pkt. 6.3). For at sikre fuldstændig opløsning skal du lade skummet forsvinde for visuelt at inspicere. Dosis kan gives ved bolusinjektion over mindst 3 minutter eller kan anvendes i større fortyndinger (50 – 100 ml) som en intravenøs infusion over 15-30 minutter.

Til intramuskulær administration anbefales dyb intramuskulær injektion. For at undgå smerte kan der anvendes 0,5% steril opløsning til injektion af lidocainhydrochlorid til rekonstitution af pulveret (3,2 ml af 0,5% steril opløsning til injektion af lidocainhydrochlorid til styrke 1 g/0,5 g ampicillin/sulbactam og 6,4 ml til styrke 2 g/1 g ampicillin/sulbactam).

For instruktioner om rekonstitution/fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6 og 6.3.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer.
* Overfølsomhed over for andre penicilliner.
* Anamnese med svære umiddelbare overfølsomhedsreaktioner (f.eks. anafylaksi) over for andre beta-laktamer (f.eks. cefalosporin, carbapenem eller monobactam).
* Anamnese med leverskade efter ampicillin.

Ved intramuskulær administration skal kontraindikationerne for lidocain overholdes.

Intramuskulær administration af Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma" er kontraindiceret hos børn under 2 år.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der er rapporteret alvorlige og til tider dødelige overfølsomhedsreaktioner (anafylaktiske) hos patienter i penicillinbehandling, herunder sulbactam/ampicillin. Disse reaktioner er mere almindelige hos personer med overfølsomhed over for penicillin og/eller overfølsomhedsreaktioner over for flere allergener i anamnesen.

Der er rapporteret om personer med overfølsomhed over for penicillin i anamnesen, som har oplevet svære reaktioner, når de blev behandlet med cefalosporiner. Før behandling med et penicillin skal der foretages omhyggelig undersøgelse vedrørende tidligere overfølsomhedsreaktioner over for penicilliner, cefalosporiner og andre allergener. Hvis en allergisk reaktion opstår, skal lægemidlet seponeres, og den relevante behandling iværksættes.

Alvorlige anafylaktiske reaktioner kræver øjeblikkelig akut behandling med adrenalin. Ilt, intravenøse steroider og luftvejshåndtering, herunder intubation, skal administreres som indiceret.

Der er rapporteret alvorlige hudreaktioner, såsom toksisk epidermal nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson syndrom (SJS), eksfoliativ dermatitis, erythema multiforme og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) hos patienter i ampicillin/sulbactam-behandling. Hvis en alvorlig hudreaktion opstår, skal ampicillin/sulbactam seponeres, og passende behandling skal initieres (se pkt. 4.8).

Som med ethvert antibiotisk præparat er konstant observation for tegn på overvækst af ikke-følsomme organismer, herunder svampe, afgørende. Hvis superinfektion opstår, skal lægemidlet seponeres og/eller passende behandling iværksættes.

*Clostridium difficile-associeret* diarré (CDAD) er blevet rapporteret ved brug af næsten alle antibakterielle midler, herunder sulbactamnatrium/ampicillinnatrium, og kan variere i sværhedsgrad fra mild diarré til dødelig colitis. Behandling med antibakterielle midler ændrer den normale flora i tyktarmen, hvilket fører til overvækst af *C. difficile.*

*Clostridium difficile* producerer toksin A og B, som bidrager til udviklingen af CDAD. Hypertoksinproducerende stammer af *Clostridium. difficile* forårsager øget morbiditet og dødelighed, da disse infektioner kan være refraktære over for antimikrobiel behandling og kan kræve kolektomi. CDAD skal overvejes hos alle patienter, der får diarré efter brug af antibiotika. En grundig medicinsk historik er nødvendig, da CDAD er rapporteret at forekomme mere end 2 måneder efter administrationen af antibakterielle midler.

Som med enhver udvidet behandling anbefales det under Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma"-behandlingen regelmæssigt at kontrollere for dysfunktion i nyre-, lever- og hæmatopoietiske systemer, især hos nyfødte, for tidligt fødte og andre spædbørn.

Lægemiddelinducerede levertraumer såsom kolestatisk hepatitis og gulsot er blevet forbundet med brugen af ampicillin/sulbactam. Patienter skal rådes til at kontakte deres læge, hvis tegn og symptomer på leversygdom udvikler sig.

Da infektiøs mononukleose er af viral oprindelse, bør ampicillin/sulbactam ikke anvendes til behandlingen af det. En høj procentdel af patienter med mononukleose, der fik ampicillin, har udviklet et hududslæt. Ampicillinudslæt forekommer ofte også hos patienter med lymfatisk leukæmi.

Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma" 1 g/0,5 g

Dette lægemiddel indeholder 115 mg (5 mmol) natrium pr. hætteglas, svarende til 5,75 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma" 2 g/1 g

Dette lægemiddel indeholder 230 mg (10 mmol) natrium pr. hætteglas, svarende til 11,5 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

En maksimal daglig dosis på 12 g (8 g ampicillin og 4 g sulbactam) (se pkt. 4.2) vil resultere i et natriumindtag på 920,8 mg, hvilket svarer til 46 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium og anses som ”højdosis” natrium. Natriumindholdet i dette lægemiddel skal især tages i betragtning hos patienter på en kontrolleret natriumdiæt.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Allopurinol*

Samtidig administration af allopurinol og ampicillin øger forekomsten af udslæt betydeligt hos patienter, der får begge produkter, sammenlignet med patienter, der kun får ampicillin.

*Aminoglycosider*

Blanding af ampicillin med aminoglycosider *in vitro* har resulteret i væsentlig gensidig inaktivering. Hvis disse grupper af antibakterielle midler skal administreres samtidigt, skal de administreres på separate steder med mindst 1 times mellemrum (se pkt. 6.2)

*Antikoagulantia*

Parenterale penicilliner kan producere ændringer i trombocytaggregations- og koagulationstest. Disse virkninger kan være additive med antikoagulantia.

*Bakteriostatiske lægemidler (chloramphenicol, erythromycin, sulfonamider og tetracykliner)*

Bakteriostatiske lægemidler kan interferere med penicilliners bakteriedræbende virkning. Samtidig behandling bør undgås.

*Methotrexat*

Samtidig brug af penicilliner har resulteret i nedsat clearance af methotrexat, og denne effekt resulterer i øget methotrexat-toksicitet. Patienterne skal monitoreres nøje. Leucovorin doser skal muligvis øges og administreres i længere perioder.

*Probenecid*

Probenecid nedsætter renal tubulær sekretion af ampicillin og sulbactam, når de anvendes samtidigt; denne effekt resulterer i øgede og forlængede serumkoncentrationer, forlænget eliminationshalveringstid og øget risiko for toksicitet.

*Interaktioner ved laboratorieprøver*

Falsk positiv glycosuri kan ses ved urinanalyse ved hjælp af Benedict-reagens, Fehling-reagens og Clinitest. Efter administration af ampicillin til gravide kvinder er der set et forbigående fald i plasmakoncentrationen af total konjugeret estriol, estriol-glucuronid, konjugeret estron og estradiol. Denne effekt kan også forekomme ved injektion af Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma".

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Reproduktionsstudier på dyr har ikke vist føtotoksiske virkninger af ampicillin eller sulbactam. Sulbactam og ampicillin krydser placentabarrieren.

Sikkerheden ved brug under graviditet er ikke fastlagt. **Derfor bør Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma" ikke anvendes under graviditet, medmindre den forventede fordel opvejer eventuelle potentielle risici.**

Amning

Ampicillin og sulbactam udskilles i human mælk ved lave koncentrationer (henholdsvis 0,11‑3 mg/l og 0,13-2,8 mg/l).

Hos ammende mødre kan brugen af ampicillin og sulbactam forårsage diarré hos barnet.

Ampicillin og sulbactam bør kun anvendes under amning, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

Fertilitet

Reproduktionsstudier på dyr har ikke vist tegn på skadelige virkninger på fertiliteten på grund af sulbactam og ampicillin.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma" har ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Imidlertid kan svimmelhed, kramper og døsighed forekomme efter administration af Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma". Patienter bør derfor rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de oplever disse bivirkninger.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er anført i henhold til MedDRA-systemorganklasser og efter frekvens. Frekvensen for hver bivirkning er baseret på følgende konvention: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkninger forbundet med brugen af ampicillin alene kan ses med Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma".

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Systemorganklasser | Almindelig  | Ikke almindelig | Sjælden | Hyppighed ikke kendt  |
| **Blod og lymfesystem** | Anæmi Trombocytopeni Eosinofili | Leukopeni Neutropeni |  | Hæmolytisk anæmi Agranulocytose Trombocytopenisk purpura |
| **Immunsystemet** |  |  |  | Anafylaktisk chok Anafylaktisk reaktionAnafylaktoid chok Anafylaktoid reaktionKounis syndromAllergi |
| **Nervesystemet** |  | Hovedpine |  | KonvulsionSvimmelhed Somnolens |
| **Vaskulære sygdomme** | Flebitis |  |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  |  | Dyspnø/åndenød |
| **Mave-tarm-kanalen** | Diarré | Opkastning | MavesmerterKvalme Glossitis | Pseudomembranøs colitis EnterocolitisMelaenaStomatitisMisfarvning af tungen |
| **Lever og galdeveje** | Hyperbilirubinæmi  |  |  | Kolestatisk hepatitis KolestaseUnormal leverfunktion Gulsot |
| **Hud og subkutane væv** |  | Udslæt Pruritus |  | Stevens-Johnsons syndrom Toksisk epidermal nekrolyse Erythema multiforme Akut generaliseret eksantematøs pustulose Eksfoliativ dermatitis (se pkt. 4.4)Angioødem ErytemUrticaria (nældefeber) |
| **Nyrer og urinveje** |  |  |  | Interstitiel nephritis |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet** | Smerte på injektionsstedet | Træthed Utilpashed |  | Reaktion på injektionsstedet |
| **Undersøgelser** | Alanin aminotransferase forhøjetAspartataminotransferase forhøjet  |  |  |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Der foreligger begrænsede oplysninger om den akutte toksicitet af ampicillinnatrium og sulbactamnatrium hos mennesker. Overdosering af lægemidlet forventes at fremkalde manifestationer, der hovedsageligt er forlængelser af de bivirkninger, der er rapporteret med produktet. Det faktum, at høje CSV-koncentrationer af beta-lactam-antibiotika kan forårsage neurologiske virkninger, herunder krampeanfald, bør overvejes.

Behandling

Da ampicillin og sulbactam begge fjernes fra kredsløbet ved hæmodialyse, kan disse procedurer øge elimineringen af produktet fra kroppen, hvis der forekommer overdosering hos patienter med nedsat nyrefunktion.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk gruppe: antibakterielle midler til systemisk brug, kombinationer af penicilliner, herunder beta-lactamasehæmmere, ATC-kode: J01CR01.

Virkningsmekanisme

Biokemiske undersøgelser med cellefrie bakteriesystemer har vist, at sulbactam er en irreversibel hæmmer af de vigtigste beta-lactamaser, der forekommer i penicillinresistente organismer. Mens sulbactams antibakterielle aktivitet hovedsageligt er begrænset til *Neisseriaceae,* blev potentialet for sulbactamnatrium til at forhindre ødelæggelse af penicilliner og cefalosporiner af resistente organismer bekræftet i helorganisme­undersøgelser ved hjælp af resistente stammer, hvor sulbactamnatrium udviste markante synergistiske virkninger med penicilliner og cefalosporiner. Da sulbactam også binder sig til nogle penicillinbindende proteiner, gør det nogle følsomme stammer mere følsomme over for kombinationen end over for beta-lactam-antibiotikummet alene.

Den baktericide komponent i kombinationen er ampicillin, der ligesom benzylpenicillin virker mod følsomme organismer i løbet af stadiet af aktiv formering ved hæmning af biosyntese af cellevægs mucopeptid.

Antibakterielt spektrum

Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma" har en bredspektret antibakteriel aktivitet mod nedenstående bakterier:

Gram-positiv:

*Staphylococcus Aureus (methicillinfølsom), Staphylococcus epidermidis* (herunder penicillinresistente og nogle methicillinresistente stammer); *Streptococcus pneumoniae*,

*Streptococcus faecalis* og andre *Streptococcus*-arter;

Gram-negatíve:

*Haemophilus influenzae* og *parainfluenzae* (både beta-lactamase positive og negative stammer);

Moraxella catarrhalis,

*Escherichia coli*,

Klebsiella-arter,

Proteus-arter (både indol-positive og indol-negative),

Anaerobe

*Bacteroides* *fragilis* og beslægtede arter

Resistente stammer

Forekomsten af erhvervet resistens kan variere mellem de forskellige arter, lande og institutioner, selv mellem de forskellige afdelinger på et hospital.

Som det er tilfældet med de fleste beta-lactam-antibiotika, er ampicillin/sulbactam ikke effektivt mod infektioner forårsaget af Chlamydia-arter og Mycoplasma-arter.

Grænseværdier

European Committee on Antimicrobial Suceptibility Testing (EUCAST) kliniske grænseværdier for MIC-testning er præsenteret nedenfor.

EUCAST kliniske MIC-grænseværdier for ampicillin/sulbactam (2021-01-01, v11.0)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Organisme | Følsom (S)(mg/l) | Resistent (R)(mg/l) |
| Enterobacteriaceae*1*  | ≤ 8  | >8 |
| *Staphylococcus* spp. | Note 2,3,4 | Note 2,3,4 |
| Enterokokker1,5 | ≤4 | >8 |
| Streptokokker gruppe A, B, C og G | Note 6 | Note 6 |
| Streptococcus pneumoniae7 | Note 8,9 | Note 8,9 |
| *Viridans* gruppe *streptokokker* | Note 10,11 | Note 10,11 |
| Haemophilus influenza | ≤ 1 1,12 | > 1 1,12 |
| Moraxella catarrhalis | ≤ 1 1,12 | > 1 1,12 |
| Gram-positive anaerober undtagen *Clostridium difficile1* | ≤ 4  | >8 |
| Gram-negative anaerober*1*  | ≤ 4  | >8 |
| PK-PD (ikke-artsrelaterede) grænseværdier*1* | ≤ 2  | >8 |

1 Til følsomhedstest er koncentrationen af sulbactam fastsat til 4 mg/l.

2 De fleste *S. aureus* er penicillinaseproducenter, og nogle er methicillinresistente. Begge mekanismer gør dem resistente over for benzylpenicillin, phenoxymethylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin og ticarcillin. Isolater, der tester følsomme over for benzylpenicillin og cefoxitin, kan rapporteres som følsomme over for alle penicilliner. Isolater, der tester resistente over for benzylpenicillin, men følsomme over for cefoxitin, er følsomme over for β-lactam/β-lactamaseinhibitor-kombinationer, isoxazolylpenicilliner (oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin og flucloxacillin) og nafcillin. For midler, der gives oralt, skal der udvises omhu for at opnå tilstrækkelig eksponering på infektionsstedet. Isolater, der er resistente over for cefoxitin, er resistente over for alle penicilliner

3 De fleste koagulase-negative stafylokokker er penicillinaseproducenter, og nogle er methicillinresistente. Begge mekanismer gør dem resistente over for benzylpenicillin, phenoxymethylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin og ticarcillin. Ingen aktuelt tilgængelig metode kan pålideligt påvise penicillinaseproduktion i koagulase-negative stafylokokker, men methicillinresistens kan påvises med cefoxitin som beskrevet

4 Ampicillinfølsomme *S. saprophyticus* er *mecA-negative* og følsomme over for ampicillin, amoxicillin og piperacillin (uden eller med en beta-lactamasehæmmer).

5 Følsomhed over for ampicillin, amoxicillin og piperacillin (med og uden beta-lactamasehæmmer) kan udledes af ampicillin. Ampicillinresistens er ikke almindelig i E. faecalis (bekræft med MIC), men almindelig i E. faecium.

6 Følsomheden af streptokokker gruppe A, B, C og G over for penicilliner er udledt af benzylpenicillinfølsomheden (andre indikationer end meningitis) med undtagelse af phoenoxymethylpenicillin og isoxazolylpenicilliner til streptokokker gruppe B.

7 Tilføjelsen af en beta-lactamasehæmmer tilføjer ikke kliniske fordele.

8 Oxacillin 1 µg disk screeningstest eller en benzylpenicillin MIC-test skal anvendes for at udelukke mekanismer for resistens mod beta-lactam. Når screeningsresultatet er negativt (oxacillin inhiberingszone ≥20 mm eller benzylpenicillin MIC ≤0.06 mg/L), kan alle beta-lactam-midler, for hvilke der findes kliniske grænseværdier, herunder dem med "Note", rapporteres som følsomme uden yderligere testning. Dette gælder dog ikke for cefaclor; hvis cefaclor rapporteres, bør det rapporteres som "følsom, øget eksponering" (I). Når testen er positiv (inhiberingszone <20 mm eller benzylpenicillin MIC >0,06 mg/l), bør følsomhed rapporteres, hvis oxacillin-zonen er ≥8 mm. Hvis oxacillin-zonen er ≤8 mm, bør følsomheden udledes fra ampicillin.

9 Følsomhed udledt af ampicillin (andre indikationer end meningitis).

10 Benzylpenicillin (MIC- eller diskdiffusion) kan bruges til at screene for beta-lactamresistens i viridans gruppe streptokokker. Isolater, der er kategoriseret som negative ved screening, kan rapporteres som følsomme over for beta-lactam-midler, for hvilke kliniske grænseværdier er opført (inklusive dem med "Note"). Isolater, der er kategoriseret som positiv ved screening, bør testes for følsomhed over for individuelle midler.

11 For benzylpenicillin screeningsnegative isolater (hæmningszone ≥18 mm eller MIC ≤0,25 mg/l) kan følsomhed udledes af benzylpenicillin eller ampicillin. For benzylpenicillin screeningspositive isolater (hæmningszone <18 mm eller MIC>0,25 mg/l) udledes følsomhed af ampicillin.

12 Følsomhed kan udledes fra intravenøs amoxicillin-klavulansyre.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Ampicillin/sulbactam diffunderer let ind i de fleste kropsvæv og -væsker.

Penetrationen ind i hjerne- og rygmarvsvæske er lav, undtagen når hjernehinderne er betændte. Høje koncentrationer af sulbactam og ampicillin opnås i blodet efter intravenøs eller intramuskulær administration.

Elimination

Begge komponenter har en halveringstid på ca. 1 time. Det meste af produktet udskilles uændret i urinen.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Den akutte toksicitet af sultamicillin (et oralt prodrug, der frigiver ampicillin og sulbactam efter *in vivo* hydrolyse) er lav. LD50 af sultamicillin-tozilat i gnavere var 7 g/kg efter *per os* behandling. Sulbactam alene resulterede i LD50 >10 g/kg hos mus efter *per os-behandling,* mens denne værdi var ca. 3,6 g/kg efter intravenøs administration. De tilsvarende værdier i rotter var henholdsvis >4 g/kg og 3,4 g/kg.

Toksicitet blev bestemt ved gentagen dosering af sultamicillin, sulbactam eller en kombination af sulbactam-ampicillin i op til 6 måneder hos rotter og hunde.

I de ovennævnte toksicitetsstudier blev der set virkninger på leveren efter administration af sultamicillin eller sulbactam. Ud over forhøjede leverenzymer (GOT, GPT, LDH, AP) blev dosis- og tidsafhængig glykogenlagring også påvist i leveren, hvilket viste sig at være reversibelt efter seponering af lægemidlet. Denne glykogenlagring er ikke blevet identificeret med nogen kendt glykogenlagringssygdom.

I disse studier forårsagede sulbactam ikke en signifikant ændring i glucose metabolisme. Der blev ikke set nogen klinisk relevant effekt på glucosetilgængelighed hos patienter med diabetes mellitus, der blev behandlet med sulbactam/ampicillin i mere end 2 uger.

Glykogenlagring forventes ikke hos mennesker efter behandling med sultamicillin i terapeutiske doser på grund af de plasmakoncentrationer, der opnås.

Ud over de forventede sædvanlige reaktioner på antibiotikabehandling (mild diarré eller opkastning) blev der ikke påvist yderligere tegn på toksicitet.

Der er ikke udført langtids karcinogenicitetsstudier på dyr.

I et stort antal studier viste hverken sulbactam eller ampicillin signifikante mutagene virkninger.

I reproduktionsstudier på mus og rotter blev sultamicillin anvendt ud over den humane dosis og viste ingen tegn på nedsat fertilitet eller fosterskader.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ingen

**6.2 Uforligeligheder**

Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma" injektion og aminoglycosider skal rekonstitueres og administreres separat på grund af *in vitro*-inaktivering af aminoglycosider af et af aminopenicillinerne.

Ampicillinnatrium er mindre stabilt i opløsninger indeholdende glucose og andre kulhydrater og må ikke blandes med blodderivater eller proteinhydrolysater.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

Rekonstitueret opløsning

Den koncentrerede opløsning til intramuskulær injektion (rekonstitueret med 0,5% lidocain og opbevaret ved 25 °C) skal anvendes inden for 1 time efter rekonstitution.

Kemisk og fysisk stabilitet under brug med forskellige fortyndingsmidler til intravenøs infusion er:

| Solvens | Koncentration | Brugsperioder (i timer) |
| --- | --- | --- |
|  | sulbactam +ampicillin | 25 °C | 4 °C |
| sterilt vand til injektion | op til 30 mg/ml |  | 72 |
| op til 45 mg/ml | 8 | 48 |
| natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) | op til 30 mg/ml |  | 72 |
| op til 45 mg/ml | 8 | 48 |
| natriumlaktat | op til 45 mg/ml | 8 | 8 |
| glucoseopløsning 50 mg/ml (5 %) | op til 3 mg/ml | 4 |  |
| op til 30 mg/ml | 2 | 4 |
| glucoseopløsning 50 mg/ml (5 %) i NaCl 4,5 mg/ml (0,45%)  | op til 3 mg/ml | 4 |  |
| op til 15 mg/ml |  | 4 |
| invertsukker 100 mg/ml (10 %) i vand | op til 3 mg/ml | 4 |  |
| op til 30 mg/ml |  | 3 |
| Ringer laktat opløsning | op til 45 mg/ml | 8 | 24 |

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes straks, medmindre metoden for åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risiko for mikrobiel forurening. Hvis lægemidlet ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser på brugerens eget ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution/fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma" 1 g/0,5 g: Klar farveløs hætteglas type I med en kapacitet på 20 ml forseglet med type I brombutylgummiprop med en diameter på 20 mm samt blå aluminiums flip-off hætte.

Ampicillin/Sulbactam "Aptapharma" 2 g/1 g: Klar farveløs hætteglas type I med en kapacitet på 20 ml forseglet med type I brombutylgummiprop med en diameter på 20 mm samt orange aluminiums flip-off hætte.

Leveres i pakninger med 10 hætteglas.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Anvend kun en klar eller opaliserende opløsning uden partikler, efter rekonstitution.

Kun beregnet til engangsbrug.

Følgende fortyndingsvolumener kan anvendes til rekonstitution af intramuskulær administration, til intravenøs bolusadministration eller til intravenøs administration efter yderligere fortynding:

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Samlet dosis****(g)** | **Ækvivalent dosis sulbactam/ampicillin**  **(g)** | **Hætte-glassets størrelse** | **Solvens-volumen****(ml)** | **Udtagnings-volumen \* (ml)** | **Maksimal sulbactam/ampicillin slutkoncentration (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 |

\* Der er tilstrækkeligt overskydende plads til tilbagetrækning og injektion af de angivne mængder.

Se også pkt. 4.2 og 6.3 for kompatible solventer.

Se pkt. 6.2 for uforligeligheder.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Apta Medica Internacional d.o.o.

Likozarjeva Ulica 6

1000 Ljubljana

Slovenien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

1 g/0,5 g: 70425

2 g/1 g: 70426

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. juli 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-