

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 2 g/1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
Yksi injektio-pullo sisältää 1 g ampicilliinia (ampisilliinatriumina) ja 0,5 g sulbaktamia (sulbaktaminatriumina).

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 2 g/1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
Yksi injektio-pullo sisältää 2 g ampicilliinia (ampisilliinatriumina) ja 1 g sulbaktamia (sulbaktaminatriumina).

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektio-pullo Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g injektio-/infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten, sisältää 115 mg (5 mmol) natriumia.

Yksi injektio-pullo Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 2 g/1 g injektio-/infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten, sisältää 230 mg (10 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva- aine, liuosta varten.

Valkoinen tai lähes valkoinen kiteinen jauhe.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Herkkien mikro-organismien aiheuttamat infektiot seuraavissa olosuhteissa:

- ylä- ja alahengitystieinfektiot (mukaan lukien sinuiitti, otitis media, epiglottiitti, bakteeripneumonia)
- virtsatieinfektiot ja pyelonefriitti
- intra-abdominaaliset infektiot (mukaan lukien peritoniitti), gynekologiset infektiot (kolekystiitti, endometriitti ja sisäsynnyttimien tulehdus )
- iho- ja pehmytkudosinfektiot
- luuston ja nivelten infektiot
- gonokokki-infektiot
- pre- tai postoperatiivisesti vähentämään haavainfektioiden esiintyvyyttä potilailla, joille tehdään abdominaalinen tai lantion alueen leikkaus
- sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on bakteremia, joka liittyy tai jonka epäillään liittyvän johonkin edellä mainituista infektioista.

Viralliset ohjeet bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on otettava huomioon.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### Aikuiset

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma-valmisteen annosalue on 1,5–12 g/vrk jaettuina annoksina 6 tai 8 tunnin välein. Sulbaktaamin kokonaisannos ei saa olla yli 4 g vuorokaudessa. Vähemmän vakavia infektioita voidaan hoitaa 12 tunnin välein.

<b>Infektion vaikeusaste</b>	<b>Ampicillin/Sulbactam AptaPharma-valmisteen (sulbaktaami ja ampicilliini) päivittäinen annos (g)</b>
Lievä	1,5–3 (annoksesta 0,5 + 1 annokseen 1 + 2)
Keskivaikea	enintään 6 (2 + 4)
Vaikea	enintään 12 (4 + 8)

Antotiheys voidaan määrätä sairauden vaikeusasteesta ja potilaan munuaisten toiminnasta riippuen. Hoitoa jatketaan yleensä 48 tuntia sen jälkeen, kun kuumeilu ja muut epänormaalit oireet ovat hävinneet.

Hoitoa annetaan yleensä 5–14 päivän ajan, mutta hoitajaksoa voidaan pidentää, tai vaikeasti sairaille potilaille voidaan antaa ylimääräistä ampicilliinia.

Kirurgisten infektioiden ehkäisyyn on annettava 1,5–3 g Ampicillin/Sulbactam AptaPharma-valmistetta anestesian aloittamisen yhteydessä, jolloin toimenpiteen aikana saavutetaan tehokkaat seerumi- ja kudospitoisuudet. Annos voidaan toistaa 6–8 tunnin välein. Anto lopetetaan yleensä 24 tunnin kuluttua suurimmassa osassa kirurgisia toimenpiteitä, ellei Ampicillin/Sulbactam AptaPharma-valmisteen uutta hoitajaksoa määrätä.

Komplisoitumattoman gonorrean hoidossa Ampicillin/Sulbactam AptaPharma-valmistettä voidaan antaa 1,5 g:n kerta-annoksena. Samanaikaisesti on annettava 1 g probenesidiä suun kautta sulbaktaamin ja ampicilliinin plasmapitoisuuksien keston pidentämiseksi.

#### Pediatriset potilaat

Useimpien infektioiden hoidossa lasten, imeväisten ja vastasyntyneiden annostus on 150 mg/kg/vrk (vastaa 50 mg/kg/vrk sulbaktaamia ja 100 mg/kg/vrk ampicilliinia), yleensä 6 tai 8 tunnin välein. Vastasyntyneille ja keskosille ensimmäisen elinviikon aikana suositeltu annos on 75 mg/kg/vrk (vastaa 25 mg/kg/vrk sulbaktaamia ja 50 mg/kg/vrk ampicilliinia) jaettuina annoksina 12 tunnin välein.

#### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) sulbaktaamin ja ampicilliinin eliminaatiokinetiikkaan kohdistuu samanlaisia vaikutuksia, joten niiden välinen plasmasuhte pysyy muuttumattomana. Ampicillin/Sulbactam AptaPharma-valmistettä on annettava tällaisille potilaille harvemmin ampicilliinin tavanomaisen käytännön mukaisesti.

<b>Suosittelu annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille</b>	
<b>Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)</b>	<b>Antoväli</b>
> 30	6–8 tuntia
15–30	12 tuntia
5–14	24 tuntia
< 5	48 tuntia

Sulbaktaami ja ampicilliini eliminoituvat verestä hemodialyysissä samassa määrin, joten Ampicillin/Sulbactam AptaPharma-valmistettä on annettava välittömästi dialyysin jälkeen ja 48 tunnin välein seuraavaan dialyysiin saakka.

## Antotapa

Laskimoon tai lihakseen.

Laskimonsisäistä antoa varten injektiopullon sisältö on saatettava käyttökuntoon steriilillä injektioneesteisiin käytettävällä vedellä tai muulla yhteensopivalla liuoksella (ks. kohta 6.3). Täydellisen liukenemisen varmistamiseksi annos vaahdon haihtua visuaalisen tarkastuksen suorittamiseksi. Annos voidaan antaa bolusinjektiona vähintään 3 minuutin ajan, tai sitä voidaan käyttää suurempina laimennoksina (50–100 ml) 15–30 minuuttia kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona .

Lihaksensisäistä antoa varten suositellaan syväälle lihakseen annettavaa injektiota . Kivun välttämiseksi kuiva-aineen käyttökuntoon saattamiseen voidaan käyttää 5 mg/ml (0,5-prosenttista) steriiliä lidokaiinihydrokloridia sisältävää injektiooliuosta (3,2 ml steriiliä 5 mg/ml (0,5-prosenttista) lidokaiinihydrokloridia sisältävää injektiooliuosta vahvuudelle 1 g/0,5 g ampicilliinia/sulbaktamia ja 6,4 ml vahvuudelle 2 g/1 g ampicilliinia/sulbaktamia).

Ks. kohdasta 6.6 ja 6.3 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon/laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille.
- Yliherkkyys muille penisillineille.
- Aikaisemmat vaikeat välittömät yliherkkyysreaktiot (esim. anafylaksia) muille beetalaktaameille (esimkefalosporiini, karbapeneemi tai monobaktaami).
- Aikaisempi maksavaurio ampicilliinin jälkeen.

Lihaksensisäisessä annossa on huomioitava lidokaiinin vasta-aiheet.

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma-valmisteen anto lihakseen on vasta-aiheista alle 2 vuoden ikäisille lapsille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Penisilliinihoitoa, mukaan lukien sulbaktamia/ampicilliinia, saaneilla potilailla on todettu vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita (anafylaktisia reaktioita). Nämä reaktiot ovat yleisempiä henkilöillä, joilla on aiemmin ollut penisilliiniyliherkkyyttä ja/tai yliherkkyysreaktioita useille eri allergeeneille.

On ilmoitettu henkilöistä, joilla on aiemmin ollut penisilliiniyliherkkyyttä ja joilla on esiintynyt vakavia reaktioita kefalosporiinihoidon aikana. Potilaan aikaisemmat yliherkkyysreaktiot penisillineille, kefalosporiineille ja muille allergeeneille on selvitettävä huolellisesti ennen penisilliinihoitoa. Jos allerginen reaktio ilmenee, lääkkeen käyttö on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava.

Vakavat anafylaktiset reaktiot vaativat välitöntä hoitoa efedriinillä (adrenaliinilla). Happea ja laskimonsisäisiä steroideja on annettava sekä hengitysteiden hallintaa, mukaan lukien intubaatiota, on suoritettava ohjeiden mukaisesti.

Ampicilliini/sulbaktamihoitoa saaneilla potilailla on todettu vakavia ihoreaktioita, kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), eksfoliativista dermatiittia, erythema multiformea ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP). Jos vaikea ihoreaktio ilmenee, ampicilliinin/sulbaktamin käyttö on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava (ks. kohta 4.8).

Kuten minkä tahansa antibioottivalmisteen kohdalla, on tärkeää tarkkailla jatkuvasti ei-herkkien organismien, mukaan lukien sienten, liikakasvun merkkejä. Jos superinfektio ilmenee, lääkkeen käyttö on lopetettava ja/tai asianmukainen hoito aloitettava.

*Clostridium difficile* -bakteeriin liittyvää ripulia (CDAD) on ilmoitettu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös sulbaktaminatriumin/ampisilliinatriumin, käytön yhteydessä, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Hoito bakteerilääkkeillä muuttaa koolonin normaaliflooraa, mikä johtaa *C. difficile*en liikakasvuun.

*Clostridium difficile* tuottaa toksiineja A ja B, mikä edesauttaa CDAD:n kehittymistä. Hypertoksiinia tuottavat *Clostridium difficile* -kannat aiheuttavat lisääntyneitä sairastuvuutta ja kuolleisuutta, sillä nämä infektiot voivat olla huonosti antibioottihoitoon reagoivia ja saattavat vaatia kolektomian. CDAD:n mahdollisuus tulee ottaa huomioon kaikilla potilailla, joilla on antibioottihoiton jälkeinen ripuli. Sairaushistorian huolellinen tarkastelu on välttämätöntä, sillä CDAD:ta on raportoitu yli kahden kuukauden kuluttua bakteerilääkkeiden käytön jälkeen.

Kuten minkä tahansa pitkäaikaisen hoidon yhteydessä, Ampicillin/Sulbactam AptaPharma-hoidon aikana on suositeltavaa tarkistaa säännöllisesti, onko munuaisten, maksan ja hematopoieettisten järjestelmien toimintahäiriöitä, erityisesti vastasyntyneillä, keskosilla ja muilla imeväisillä.

Ampisilliinin/sulbaktamin käyttöön on liittynyt lääkkeen aiheuttamia maksavaurioita, kuten kolestaattista hepatiittia ja keltaisuutta. Potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos maksasairauden merkkejä ja oireita ilmenee.

Koska tarttuva mononukleoosi on virusperäinen, ampisilliinia/sulbaktamia ei saa käyttää sen hoitoon. Huomattava osa ampisilliinia saaneista mononukleosispotilaista on saanut ihottumaa. Ampisilliinin aiheuttamaa ihottumaa esiintyy usein myös lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla.

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g:

Tämä lääke sisältää 115 mg (5 mmol) natriumia injektiopulloa kohden. Tämä vastaa 5,75 prosenttia WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle.

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 2 g/1 g:

Tämä lääke sisältää 230 mg (10 mmol) natriumia injektiopulloa kohden. Tämä vastaa 11,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle.

Enimmäisvuorokausiannos 12 g (8 g ampisilliinia ja 4 g sulbaktamia) (ks. kohta 4.2) johtaisi 920,8 mg:n natriumin saantiin, mikä vastaa 46 % WHO:n suosittelemasta päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Tämän lääkkeen katsotaan sisältävän paljon natriumia. Erityisesti vähäsuolaista ruokavaliota noudattavien potilaiden on otettava huomioon tämän lääkkeen natriumpitoisuus.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### *Allopurinoli*

allopurinolin ja ampisilliinin samanaikainen anto lisää merkittävästi ihottumien esiintyvyyttä potilailla, jotka saavat molempia valmisteita, verrattuna potilaisiin, jotka saavat pelkästään ampisilliinia.

##### *Aminoglykosidit*

Ampisilliinin sekoittaminen aminoglykosidien kanssa *in vitro* on johtanut huomattavaan molemminpuoliseen inaktivoitumiseen. Jos näitä bakteerilääkkeiden ryhmiä annetaan samanaikaisesti, ne on annettava eri kohtiin vähintään 1 tunnin välein (ks. kohta 6.2).

##### *Antikoagulantit*

Parenteraalisesti annetut penisilliinit voivat aiheuttaa muutoksia verihutaleiden aggregaatio- ja koagulaatiotesteissä. Nämä vaikutukset voivat olla additiivisia antikoagulanttien kanssa.

##### *Bakteriostaattiset lääkkeet (kloramfenikoli, erytromysiini, sulfonamidit ja tetrasykliinit)*

bakteriostaattiset lääkkeet voivat haitata penisilliinin bakterisidistä vaikutusta; on parasta välttää samanaikaista hoitoa.

### *Metotreksaatti*

Samanaikainen käyttö penisilliinien kanssa on johtanut metotreksaatin puhdistuman pienenemiseen, ja tämä vaikutus lisää metotreksaatin toksisuutta. Potilasta on seurattava tarkoin. Leukovoriiniannoksia voi olla tarpeen suurentaa ja antaa pidempiä aikoja.

### *Probenesidi*

Probenesidi vähentää ampicilliinin ja sulbaktamin erityistä munuaistiehyistä, kun niitä käytetään samanaikaisesti. Tämä vaikutus suurentaa ja pidentää pitoisuuksien kestoja seerumissa, pidentää eliminaation puoliintumisaikaa ja lisää toksisuusriskiä.

### *Laboratoriotestien yhteisvaikutukset*

Väärää positiivista glukosuriaa voidaan havaita virtsa-analyysissä, jossa käytetään Benedictin ja Fehlingin reagensseja ja Clinitestiä. Kun ampicilliinia on annettu raskaana oleville naisille, on havaittu ohimenevää konjugoidun estriolin, estrioliglukuronidin, konjugoidun estronin ja estradiolin kokonaispitoisuuden pienenemistä plasmassa. Tämä vaikutus voi ilmetä myös Ampicillin/Sulbactam AptaPharma-valmisteen annon yhteydessä.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset eivät ole osoittaneet ampicilliinin tai sulbaktamin sikiötoksisia vaikutuksia. Sulbaktami ja ampicilliini läpäisevät istukan.

Raskauden aikaisen käytön turvallisuutta ei ole varmistettu. **Siksi Ampicillin/Sulbactam AptaPharma-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei odotettu hyöty ole mahdollisia riskejä suurempi.**

### Imetys

Ampicilliini ja sulbaktami erittyvät ihmisen rintamaitoon pieninä pitoisuuksina (0,11–3 mg/l ja 0,13–2,8 mg/l).

Imettävillä äideillä ampicilliinin ja sulbaktamin käyttö voi aiheuttaa ripulia vauvalle.

Ampicilliinia ja sulbaktamia saa käyttää imetyksen aikana vain, jos mahdollinen hyöty oikeuttaa mahdollisen riskin.

### Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset eivät ole osoittaneet mitään näyttöä sulbaktamin ja ampicilliinin haitallisista vaikutuksista hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ampicillin/Sulbactam AptaPharma-valmisteen annon jälkeen voi kuitenkin esiintyä huimausta, kouristuksia ja uneliaisuutta, joten potilaita on neuvottava olemaan ajamatta autoa tai käyttämättä koneita, jos he kokevat näitä haittavaikutuksia.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan mukaan ja luokiteltu esiintymistiheyden mukaan. Kunkin haittavaikutuksen esiintymistiheydet perustuvat seuraavaan käytäntöön: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma-valmisteen käytön yhteydessä voi esiintyä pelkästään ampicilliinin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Esiintymistiheyttä ei tunneta</b>
<b>Veri ja imukudos</b>	Anemia Trombosytopenia Eosinofilia	Leukopenia Neutropenia		Hemolyyttinen anemia Agranulosytoosi Trombosytopeeninen purppura
<b>Immuunijärjestelmä</b>				Anafylaktinen sokki Anafylaktinen reaktio Anafylaktinen sokki Anafylaktinen reaktio Kounisin oireyhtymä Yliherkkyys
<b>Hermosto</b>		Päänsärky		Kouristelu Huimaus Uneliaisuus
<b>Verisuonisto</b>	Flebiitti			
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>				Dyspnea
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Diarrea	Oksentelu	Vatsakipu Pahoinvointi Glossiitti	Pseudomembranoottinen koliitti Enterokoliitti Meleena Stomatiitti Kielen värjäytyminen
<b>Maksa- ja sappi</b>	Hyperbilirubinemia			Kolestaattinen hepatiitti Kolestaasi Epänormaali maksan toiminta Keltaisuus
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		Ihottuma Kutina		Stevens-Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Erythema multiforme Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi Eksfoliativinen dermatiitti (ks. kohta 4.4) Angioedeema Eryteema Urtikaria
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>				Interstitiaalinfriitti
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Injektiokohdan kipu	Väsytys, huonovointisuus		Injektiokohdan reaktio
<b>Tutkimukset</b>	Kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo Kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo			

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Ampisilliinatriumin ja sulbaktaminatriumin akuutista toksisuudesta ihmisillä on vain vähän tietoa. Lääkkeen yliannostuksen odotetaan tuottavan ilmenemismuotoja, jotka ovat pääasiassa valmisteen raportoitujen haittavaikutusten jatkeita. On otettava huomioon, että beetalaktaamiantibioottien korkeat CSF-pitoisuudet voivat aiheuttaa neurologisia vaikutuksia, mukaan lukien kouristuksia.

### Hoito

Koska ampisilliini ja sulbaktami poistetaan verenkierrosta hemodialyysillä, nämä toimenpiteet voivat tehostaa tuotteen poistumista kehosta, jos munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla esiintyy yliannostusta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: \_systemiset bakteerilääkkeet, penisilliinien yhdistelmät, mukaan lukien beetalaktamaasin estäjät

ATC-koodi: J01CR01

### Vaikutusmekanismi

Soluttomilla bakteerijärjestelmillä tehdyt biokemialliset tutkimukset ovat osoittaneet, että sulbaktami on irreversibiili penisilliinille resistentteissä organismeissa esiintyvien tärkeimpien beetalaktamaasien estäjä. Vaikka sulbaktamin antibakteerinen vaikutus rajoittuu pääasiassa *Neisseriaceae*-heimoon, sulbaktaminatriumin potentiaali estää resistenttien organismien suorittama penisilliinien ja kefalosporiinien tuhoaminen vahvistettiin koko organismilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa käytettiin resistenttejä kantoja, joissa sulbaktaminatriumilla oli merkittäviä synergistisiä vaikutuksia penisilliinien ja kefalosporiinien kanssa. Koska sulbaktami sitoutuu myös joihinkin penisilliiniä sitoviin proteiineihin, jotkut herkät kannat ovat herkempiä yhdistelmälle kuin pelkästään beetalaktaamiantibiootille.

Yhdistelmän bakterisidinen komponentti on ampisilliini, joka toimii bentsyylipenisilliinin tavoin herkkiä organismeja vastaan aktiivisen lisääntymisvaiheen aikana estämällä soluseinämän mukopeptidin biosynteesiä.

### Antibakteerinen kirjo

Ampicillin/Sulbactam AptaPharmavalmisteella on laajakirjoinen antibakteerinen vaikutus alla olevia bakteereja vastaan:

Grampositiiviset:

*Staphylococcus aureus* (metisilliinille herkkä), *Staphylococcus epidermidis* (mukaan lukien penisilliinille resistentit ja jotkut metisilliinille resistentit kannat) *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus faecalis* ja muut Streptococcus-lajit.

Gramnegatiiviset:

*Haemophilus influenzae* ja *parainfluenzae* (beetalaktamaasille positiiviset ja negatiiviset kannat), *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, Klebsiella-lajit,

Proteus-lajit (sekä indolipositiiviset että indolinegatiiviset).

Anaerobiset lajit

*Bacteroides fragilis* ja sen sukulaislajit

Resistentit kannat

Hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella eri lajien, maiden ja instituutioiden välillä ja jopa sairaalan eri osastojen välillä.

Kuten yleensä beetalaktaamiantibiootit, ampisilliini/sulbaktaami ei tehoa Chlamydia-lajien ja Mycoplasma-lajien aiheuttamiin infektiioihin.

Raja-arvot

EUCAST:n (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kliiniset MIC-testauksen raja-arvot on esitetty alla.

### **EUCAST:n kliiniset MIC-raja-arvot ampisilliinille/sulbaktaamille (1.1.2021, versio 11.0)**

<b>Organismi</b>	<b>Herkkä (S) (mg/l)</b>	<b>Resistentti (R) (mg/l)</b>
Enterobacteriaceae <sup>1</sup>	≤ 8	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Huomautus <sup>2, 3, 4</sup>	Huomautus <sup>2, 3, 4</sup>
<i>Enterococcus</i> <sup>1, 5</sup>	≤ 4	> 8
<i>Streptococcus</i> -ryhmät A, B, C ja G	Huomautus <sup>6</sup>	Huomautus <sup>6</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>7</sup>	Huomautus <sup>8, 9</sup>	Huomautus <sup>8, 9</sup>
<i>Viridans</i> -ryhmän streptokokit	Huomautus <sup>10, 11</sup>	Huomautus <sup>10, 11</sup>
<i>Haemophilus influenza</i>	≤ 1 <sup>1, 12</sup>	> 1 <sup>1, 12</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 <sup>1, 12</sup>	> 1 <sup>1, 12</sup>
Grampositiiviset anaerobiset lajit, paitsi <i>Clostridium difficile</i> <sup>1</sup>	≤ 4	> 8
Gramnegatiiviset anaerobiset lajit <sup>1</sup>	≤ 4	> 8
PK-PD- (lajista riippumattomat) raja-arvot <sup>1</sup>	≤ 2	> 8

<sup>1</sup> Herkkyystestausta varten sulbaktaamin pitoisuudeksi on vahvistettu 4 mg/l.

<sup>2</sup> Useimmat *S. aureus* -bakteerit tuottavat penisillinaasia, ja osa niistä on metisilliinille resistenttejä. Molemmista mekanismeista seuraa, että ne ovat resistenttejä bentsyylipenisilliinille, fenoksimetyylipenisilliinille, ampisilliinille, amoksisilliinille, piperasilliinille ja tikarsilliinille. Isolaattien, jotka ovat herkkiä bentsyylipenisilliineille ja kefoksitiinille, voidaan todeta olevan herkkiä kaikille penisilliineille. Isolaattien, joiden todetaan testeissä olevan resistenttejä bentsyylipenisilliinille, mutta herkkiä kefoksitiinille, ovat herkkiä β-laktaami β-laktamaasin estäjien yhdistelmille, isoksatsolyylipenisilliineille (oksisilliini, kloksasilliini, dikloksasilliini ja flukloksasilliini) ja nafsilliinille. Suun kautta lääkkeiden kohdalla on huolehdittava siitä, että infektiokohdassa saavutetaan riittävä altistus. Isolaatit, jotka ovat resistenttejä kefoksitiinille, ovat resistenttejä kaikille penisilliineille.

<sup>3</sup> Useimmat koagulaasinegatiiviset stafylokokit tuottavat penisillinaasia, ja jotkut niistä ovat metisilliinille resistenttejä. Molemmista mekanismeista seuraa, että ne ovat resistenttejä bentsyylipenisilliinille, fenoksimetyylipenisilliinille, ampisilliinille, amoksisilliinille, piperasilliinille ja tikarsilliinille. Millään tällä hetkellä saatavilla olevalla menetelmällä ei voida luotettavasti havaita penisillinaasin tuotantoa koagulaasinegatiivisissa stafylokokeissa, mutta resistenssiä metisilliinille voidaan havaita kefoksitiinilla kuvatulla tavalla.

<sup>4</sup> Ampisilliinille herkkä *S. saprophyticus* on *mecA*-negatiivinen ja herkkä ampisilliinille, amoksisilliinille ja piperasilliinille (ilman beetalaktamaasin estäjää tai sen kera).

<sup>5</sup> Herkkyys ampisilliinille, amoksisilliinille ja piperasilliinille (beetalaktamaasin estäjän kera tai ilman) voidaan päätellä ampisilliinista. Resistenssi ampisilliini on harvinaista *E. faecalis* -bakteerilla (vahvistettu MIC-testauksella), mutta yleistä *E. faecium* -bakteerilla.

<sup>6</sup> Streptococcus-ryhmien A, B, C ja G herkkyys penisilliinille päätellään herkkyystestistä bentsyylipenisilliinille (muut käyttöaiheet kuin meningiitti), lukuun ottamatta foenoksimetyylipenisilliiniä ja isoksatsolyylipenisilliiniä Streptococcus-ryhmälle B.

<sup>7</sup> Beetalaktamaasin estäjän lisääminen ei lisää kliinistä hyötyä.



- <sup>8</sup> Kiekkoherkkyysmenetelmää 1 µg:n oksasilliiniekolla tai bentsyylipenisilliinin MIC-määrittäminen tulee käyttää, jotta voidaan poissulkea beetalaktaamiresistenssimekanismit. Jos seulontatulokset ovat negatiiviset (oksasilliinin estokehä  $\geq 20$  mm tai bentsyylipenisilliinin MIC-arvo  $\leq 0,06$  mg/l), kaikki beetalaktaamit, joille on esitetty kliiniset raja-arvot (myös huomiotavaksi merkityt), voidaan ilmoittaa herkiksi ilman jatkotestaamista, lukuun ottamatta kefakloria. Jos kefaklori ilmoitetaan, se on ilmoitettava luokassa "herkkä tehokkaimmalla annostuksella" (I). Jos seulontatulokset ovat positiiviset (estokehä  $< 20$  mm tai bentsyylipenisilliinin MIC-arvo  $> 0,06$  mg/l), herkkyys tulee ilmoittaa, jos oksasilliinin estokehä on  $\geq 8$  mm, jos oksasilliinin estokehä on  $\leq 8$  mm pienempi kuin ampisilliiniin liittyvä herkkyys.
- <sup>9</sup> Herkkyys päätellään ampisilliinista (muut käyttöaiheet kuin meningiitti).
- <sup>10</sup> Bentsyylipenisilliiniä (MIC tai levydiffuusio) voidaan käyttää beetalaktaamiresistenssin seulontaan viridans-ryhmän streptokokeissa. Seulonnassa negatiivisiksi luokiteltujen isolaattien voidaan raportoida olevan herkkiä beetalaktaameille, joille on esitetty kliiniset raja-arvot (myös huomiotavaksi merkityille). Seulonnassa positiivisiksi luokitellut isolaatit on testattava yksittäisiin aineisiin liittyvän herkkyuden suhteen.
- <sup>11</sup> Seulonnassa negatiivisten bentsyylipenisilliinin isolaattien (estovyöhyke  $\geq 18$  mm tai MIC  $\leq 0,25$  mg/l) herkkyys voidaan päätellä bentsyylipenisilliinistä tai ampisilliinista. Seulonnassa positiivisten bentsyylipenisilliinien isolaattien (estovyöhyke  $< 18$  mm tai MIC  $> 0,25$  mg/l) herkkyys päätellään ampisilliinista.
- <sup>12</sup> Herkkyys voidaan päätellä amoksisilliini-klavulaanilahaposta IV.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Jakautuminen

Ampisilliini/sulbaktami diffusoituu helposti useimpiin kehon kudoksiin ja nesteisiin. Aivoihin ja selkäydinnesteeseen kulkeutuminen on vähäistä, paitsi jos aivokalvot ovat tulehtuneet. Laskimoon tai lihakseen annetun sulbaktamin ja ampisilliinin pitoisuudet veressä ovat korkeita.

### Eliminatio

Molempien komponenttien puoliintumisaika on noin 1 tunti. Suurin osa valmisteesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sultamisilliinin (oraalinen aihiolääke, joka vapauttaa ampisilliinia ja sulbaktamia *in vivo*-hydrolyysin jälkeen) akuutti toksisuus on alhainen. Sultamisilliini-tosylaatin LD<sub>50</sub> oli jyräjillä 7 g/kg *per os*-hoidon jälkeen. Pelkkä sulbaktami tuotti hiirillä arvon LD<sub>50</sub>  $> 10$  g/kg *per os*-hoidon jälkeen, kun taas tämä arvo oli noin 3,6 g/kg laskimonsisäisen annon jälkeen. Vastaavat arvot rotilla olivat  $> 4$  g/kg ja 3,4 g/kg.

Toksisuus määritettiin sultamisilliinin, sulbaktamin tai sulbaktamin ja ampisilliinin yhdistelmän toistuvilla annoksilla enintään 6 kuukauden ajan rotilla ja koirilla.

Edellä mainituissa toksisuustutkimuksissa havaittiin vaikutuksia maksaan sultamisilliinin tai sulbaktamin annon jälkeen. Kohonneiden maksaentsyymien (GOT, GPT, LDH, AP) lisäksi maksassa havaittiin myös annoksesta ja ajasta riippuvaa glykokeenin varastoitumista, joka osoittautui palautuvaksi lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen. Tätä glykokeenin varastoitumista ei ole tunnistettu minkään tunnetun glykokeenin varastoitumista aiheuttavan taudin yhteydessä.

Näissä tutkimuksissa sulbaktami ei aiheuttanut merkittävää muutosta glukoosiainevaihdunnassa. Yli 2 viikon ajan sulbaktamia/ampisilliinia saaneilla diabetespotilailla ei havaittu kliinisesti merkittävää vaikutusta glukoosin saantiin.

Glykokeenin varastoitumista ei ole odotettavissa ihmisillä sultamisilliinilla hoitoannoksilla hoitamisen jälkeen saavutettujen plasmapitoisuuksien vuoksi.

Antibiioittihoidon odotettujen tavanomaisten reaktioiden (lievä ripuli tai oksentelu) lisäksi ei havaittu muita todisteita toksisuudesta.

Pitkäaikaisia eläinkokeita ei ole tehty karsinogeenisuuden arvioimiseksi.

Useissa tutkimuksissa sulbaktami tai ampisilliini eivät osoittaneet merkittäviä mutageenisia vaikutuksia.

Hiirillä ja rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa sultamisilliinia käytettiin ihmisille annettavaa annosta enemmän, eikä näyttöä hedelmällisyyden heikkenemisestä tai sikiön vahingoittumisesta ollut.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Ei ole

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma-injektio ja aminoglykosidit on saatettava käyttökuntoon ja annettava erikseen, koska mikä tahansa aminopenisilliinistä aiheuttaa aminoglykosidien *in vitro* -inaktivoitumisen.

Ampisilliinatrium on vähemmän stabiili glukoosia ja muita hiilihydraatteja sisältävissä liuoksissa, eikä sitä saa sekoittaa verijohdannaisten tai proteiinihydrolysaattien kanssa.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta

Käyttövalmiiksi saatettu liuos:

Lihakseen annettava konsentraattiliuos (saatettu käyttökuntoon 5 mg/ml (0,5-prosenttisella) lidokaiinilla ja säilytetty 25 °C:ssa) on käytettävä 1 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.

Käytönaikainen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys laskimonsisäistä infuusiota varten tarkoitettujen eri laimentimien kanssa on seuraava:

Laimennin	Pitoisuus	Käyttöjaksot ( tunteina)	
		25°C	4°C
steriili injektionesteisiin käytettävä vesi	enintään 30 mg/ml		72
	enintään 45 mg/ml	8	48
natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %)	enintään 30 mg/ml		72
	enintään 45 mg/ml	8	48
natriumlaktaatti	enintään 45 mg/ml	8	8
glukoosiliuos 50 mg/ml (5 %)	enintään 3 mg/ml	4	
	enintään 30 mg/ml	2	4
glukoosiliuos 50 mg/ml (5 %) NaCl 4,5 mg/ml:ssa (0,45 %)	enintään 3 mg/ml	4	
	enintään 15 mg/ml		4
inverttisokeri 100 mg/ml (10 %) vedessä	enintään 3 mg/ml	4	
	enintään 30 mg/ml		3
Ringerin laktaattiliuos	enintään 45 mg/ml	8	24

Valmiste pitää mikrobiologiselta kannalta käyttää heti, paitsi jos injektiopullo on avattu / valmiste on saatettu käyttökuntoon / valmiste on laimennettu sellaisella menetelmällä, joka sulkee pois mikrobikontaminaation riskin. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

Käyttökuntoon saatetun tai laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g: kirkkaat, värittömät tyypin I lasiset injektiopullot, joiden tilavuus on 20 ml ja jotka on suljettu halkaisijaltaan 20 mm:n tyypin I bromobutyylikumitulpilla ja sinisellä alumiinisella repäisyseinällä.

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 2 g/1 g: kirkkaat, värittömät tyypin I lasiset injektiopullot, joiden tilavuus on 20 ml ja jotka on suljettu halkaisijaltaan 20 mm:n tyypin I bromobutyylikumitulpilla ja oranssilla alumiinisella repäisyseinällä.

Toimitetaan 10 injektiopullon pakkauksissa.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käytä vain kirkasta tai opaalinhoitoista käyttövalmiiksi saatettua / laimennettua liuosta.

Vain kertakäyttöön.

Seuraavia laimennustilavuuksia voidaan käyttää käyttökuntoon saattamiseen lihaksensisäistä antoa varten tai laskimonsisäisen boluksen antoa varten tai laskimonsisäistä antoa varten lisälaimennuksen jälkeen:

Kokonaisannos (g)	Sulbaktamin/ampisilliinin vastaava annos (g)	Injektio pullon koko	Laimentimen tilavuus (ml)	Veto tilavuus* (ml)	Sulbaktamin/ampisilliinin lopullinen enimmäispitoisuus (mg/ml)
1,5	0,5/1	20 ml	3,2	4	125/250
3	1/2	20 ml	6,4	8	125/250

\*Ylimäärä on riittävä, jotta ilmoitetut tilavuudet voidaan vetää ruiskuun ja antaa potilaalle.

Katso myös yhteensopivat laimentimet kohdista 4.2 ja 6.3.

Katso yhteensopimattomuudet kohdasta 6.2.

Kaikki käyttämättömät tuotteet ja jätemateriaali tulee hävittää paikallisten määräysten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Apta Medica Internacional d.o.o.  
Likožarjeva Ulica 6  
1000 Ljubljana  
Slovenia

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

43048

43049

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.06.2024

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning  
Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 2 g/1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning  
Varje injektionsflaska innehåller 1 g ampicillin (som ampicillinatrium) och 0,5 g sulbaktam (som sulbaktamnatrium).

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 2 g/1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning  
Varje injektionsflaska innehåller 2 g ampicillin (som ampicillinatrium) och 1 g sulbaktam (som sulbaktamnatrium).

### Hjälpämne med känd effekt

Varje injektionsflaska med Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 115 mg (5 mmol) natrium.

Varje injektionsflaska med Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 2 g/1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 230 mg (10 mmol) natrium.

För en fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt kristallint pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Infektioner orsakade av känsliga mikroorganismer, under följande förhållanden:

- övre och nedre luftvägsinfektioner (inklusive bihåleinflammation, otitis media, epiglottit, bakteriell pneumoni);
- urinvägsinfektioner och pyelonefrit;
- intraabdominella infektioner (inklusive peritonit), gynekologiska infektioner (kolecystit, endometrit och bäckencellulit);
- hud- och mjukdelsinfektioner;
- ben- och ledinfektioner;
- gonokockinfektioner;
- pre- eller postoperativt för att minska förekomsten av sårinfektioner hos patienter som genomgår buk- eller bäckenkirurgi;
- behandling av patienter med bakteriemi som uppträder i samband med, eller misstänks vara förknippad med någon av de infektioner som anges ovan.

Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer för korrekt användning av antibakteriella läkemedel.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

#### Vuxna

Doseringsintervallet för Ampicillin/Sulbactam AptaPharma är 1,5 g till 12 g per dag i doser uppdelade på var 6:e eller 8:e timme. Den totala dosen sulbaktam bör inte överstiga 4 g per dag. Mindre allvarliga infektioner kan behandlas med en dos var 12:e timme.

<b>Infektionens allvarlighetsgrad</b>	<b>Daglig dos av Ampicillin/Sulbactam AptaPharma (sulbaktam + ampicillin) (g)</b>
Mild	1,5–3 (0,5 + 1 till 1 + 2)
Måttlig	upp till 6 (2 + 4)
Allvarlig	upp till 12 (4 + 8)

Den indikerade doseringsfrekvensen beror på sjukdomens allvarlighetsgrad och patientens njurfunktion.

Behandlingen fortsätter vanligtvis fram till 48 timmar efter att feber och andra onormala tecken har försvunnit.

Behandling ges normalt i 5 till 14 dagar, men behandlingsperioden kan förlängas. Ytterligare ampicillin kan administreras i fall av allvarlig sjukdom.

För profylax av kirurgiska infektioner bör 1,5–3 g Ampicillin/Sulbactam AptaPharma ges vid induktion av anestesi, vilket ger tillräckligt med tid för att uppnå effektiva serum- och vävnadskoncentrationer under förfarandet. Dosen kan upprepas var 6–8:e timme; administreringen avbryts vanligtvis 24 timmar efter de flesta kirurgiska ingrepp, såvida inte ytterligare terapeutisk behandling med Ampicillin/Sulbactam AptaPharma indikeras.

Vid behandling av okomplicerad gonorré kan Ampicillin/Sulbactam AptaPharma ges som en engångsdos på 1,5 g. En samtidig dos av probenecid 1 g peroralt bör administreras för att förlänga plasmakoncentrationerna av sulbaktam och ampicillin.

#### *Pediatrik population*

Doseringen för de flesta infektioner hos barn, spädbarn och nyfödda är 150 mg/kg/dag (motsvarande sulbaktam 50 mg/kg/dag och ampicillin 100 mg/kg/dag), vanligtvis var 6:e eller 8:e timme.

Hos nyfödda och prematura barn under den första levnadsveckan är den rekommenderade dosen 75 mg/kg/dag (motsvarande 25 mg/kg/dag sulbaktam och 50 mg/kg/dag ampicillin) i doser uppdelade på var 12:e timme.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) påverkas eliminationskinetiken för sulbaktam och ampicillin på samma sätt och därmed kommer plasmakvoten för den ena i förhållande till den andra att förbli konstant. Hos sådana patienter bör Ampicillin/Sulbactam AptaPharma doseras på så sätt att det administreras mer sällan i enlighet med vanlig praxis för ampicillin.

<b>Rekommenderad dosering hos patienter med nedsatt njurfunktion</b>	
<b>Kreatininclearance (ml/min)</b>	<b>Doseringsintervall</b>
>30	6 till 8 timmar
15 till 30	12 timmar
5 till 14	24 timmar
<5	48 timmar

Sulbaktam och ampicillin elimineras från blodet genom hemodialys i samma utsträckning, därför bör Ampicillin/Sulbactam AptaPharma ges direkt efter dialys och i intervaller om 48 timmar till dess att ytterligare dialys genomförs.

#### Administreringssätt

Intravenös eller intramuskulär administrering.

För intravenös administrering ska injektionsflaskan rekonstitueras med sterilt vatten för injektion eller en kompatibel lösning (se avsnitt 6.3). För att säkerställa fullständig upplösning ska du vänta tills skummet försvunnit och därefter genomföra en visuell inspektion. Dosen kan ges som bolusinjektion under minst 3 minuter eller kan spädas till större volym (50–100 ml) och ges som en intravenös infusion under 15–30 minuter.

För intramuskulär administrering rekommenderas djup intramuskulär injektion. För att undvika smärta kan 5 mg/ml (0,5 %) steril lösning för injektion av lidokainhydroklorid användas för rekonstituering av pulvret (3,2 ml av 5 mg/ml (0,5 %) steril lösning för injektion av lidokainhydroklorid för styrkan 1 g/0,5 g ampicillin/sulbaktam och 6,4 ml för styrkan 2 g/1 g ampicillin/sulbaktam).

Se avsnitt 6.6 och 6.3 för instruktioner om rekonstituering/spädning av läkemedlet före administrering.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna.
- Överkänslighet mot andra penicilliner.
- Anamnes på allvarliga omedelbara överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaxi) mot andra betalaktamer (t.ex. cefalosporin, karbapenem eller monobactam).
- Anamnes på leverskada efter ampicillin.

Vid intramuskulär administrering bör kontraindikationerna för lidokain observeras.

Intramuskulär administrering av Ampicillin/Sulbactam AptaPharma är kontraindicerad hos barn under 2 år.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaxi) har rapporterats hos patienter som behandlas med penicillin, inklusive sulbaktam/ampicillin. Dessa reaktioner är vanligare hos individer med anamnes på penicillinöverkänslighet och/eller överkänslighetsreaktioner mot flera allergener. Det har förekommit rapporter om individer med anamnes på penicillinöverkänslighet som har upplevt allvarliga reaktioner vid behandling med cefalosporiner. Före behandling med penicillin bör noggrann utredning angående tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, cefalosporiner och andra allergener göras. Om en allergisk reaktion inträffar ska behandling med läkemedlet avbrytas och annan lämplig behandling inledas.

Allvarliga anafylaktiska reaktioner kräver omedelbar akut behandling med epinefrin (adrenalin). Syre, intravenösa steroider och luftvägshantering, inklusive intubation, bör administreras enligt anvisningarna.

Allvarliga hudreaktioner, såsom toxisk epidermal nekrolys (TEN), Stevens-Johnsons syndrom (SJs), exfoliativ dermatit, erythema multiforme och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats hos patienter som behandlas med ampicillin/sulbaktam. Om en allvarlig hudreaktion inträffar bör behandling med ampicillin/sulbaktam avbrytas och annan lämplig behandling inledas (se avsnitt 4.8).

Som med alla antibiotikapreparat är det viktigt att konstant observera tecken på överväxt av icke-känsliga organismer, inklusive svampar. Om superinfektion inträffar bör behandling med läkemedlet avbrytas och/eller annan lämplig behandling inledas.

*Clostridium difficile*-associerad diarré (CDAD) har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella läkemedel, inklusive sulbaktamnatrium/ampicillinnatrium, och kan variera i svårighetsgrad från mild diarré till dödlig kolit. Behandling med antibakteriella läkemedel förändrar den normala floran i tjocktarmen vilket leder till överväxt av *C. difficile*.

*Clostridium difficile* producerar toxiner A och B som bidrar till utvecklingen av CDAD. Hypertoxinproducerande stammar av *Clostridium difficile* orsakar ökad sjuklighet och dödlighet, eftersom dessa infektioner kan vara refraktära mot antimikrobiell behandling och kan kräva kolektomi. CDAD måste övervägas hos alla patienter som uppvisar diarré efter användning av antibiotika. Noggrann anamnes är nödvändig eftersom CDAD har rapporterats inträffa med än 2 månader efter administrering av antibakteriella läkemedel.

Liksom med all förlängd behandling är det lämpligt att under behandling med Ampicillin/Sulbactam AptaPharma regelbundet kontrollera om det förekommer dysfunktion i njur-, lever- och hematopoetiska system, särskilt hos nyfödda, prematura barn och andra spädbarn.

Läkemedelsinducerad leverskada såsom kolestatisk hepatit och gulsot har förknippats med användning av ampicillin/sulbaktam. Patienter bör uppmanas att kontakta läkare om tecken och symtom på leversjukdom utvecklas.

Eftersom infektiös mononukleos har sitt ursprung i virus bör ampicillin/sulbaktam inte användas för dess behandling. En hög andel patienter med mononukleos som fått ampicillin har utvecklat hudutslag. Ampicillinutslag förekommer ofta även hos patienter med lymfatisk leukemi.

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g  
Detta läkemedel innehåller 115 mg (5 mmol) natrium per injektionsflaska. Detta motsvarar 5,75 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 2 g/1 g  
Detta läkemedel innehåller 230 mg (10 mmol) natrium per injektionsflaska. Detta motsvarar 11,5 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

En maximal daglig dos på 12 g (8 g ampicillin och 4 g sulbaktam) (se avsnitt 4.2) skulle resultera i ett natriumintag på 920,8 mg, vilket motsvarar 46 % av WHO:s maximala rekommenderade dagliga natriumintag. Detta läkemedel anses ha hög natriumhalt. Natriumhalten i detta läkemedel bör särskilt beaktas av patienter på en kontrollerad natriumdiet.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

##### *Allopurinol*

Samtidig administrering av allopurinol och ampicillin ökar avsevärt förekomsten av utslag hos patienter som får båda produkterna jämfört med patienter som enbart får ampicillin.

##### *Aminoglykosider*

Blandning av ampicillin med aminoglykosider *in vitro* har resulterat i väsentlig ömsesidig inaktivering; om dessa grupper av antibakteriella medel ska administreras samtidigt bör de administreras på separata ställen med minst 1 timmes mellanrum (se avsnitt 6.2)

##### *Antikoagulantia*

Parenterala penicilliner kan ge förändringar i tester av trombocyt aggregation och koagulation. Dessa effekter kan vara additiva med antikoagulantia.

##### *Bakteriostatika (kloramfenikol, erytromycin, sulfonamider och tetracykliner)*

Bakteriostatiska läkemedel kan störa den bakteriedödande effekten av penicilliner; det är bäst att undvika samtidig behandling.



### *Metotrexat*

Samtidig användning med penicilliner har resulterat i minskad clearance av metotrexat och denna effekt resulterar i ökad metotrexatotoxicitet. Patienterna ska övervakas noga. Leukovorindoser kan behöva ökas och administreras under längre tidsperioder.

### *Probenecid*

Probenecid minskar renal tubulär utsöndring av ampicillin och sulbaktam vid samtidig användning; denna effekt resulterar i ökade och förlängda serumkoncentrationer, förlängd halveringstid för elimination och ökad risk för toxicitet.

### *Interaktioner vid laboratorietester*

Falskt positiv glykosuri kan observeras vid urinanalys med Benedict-reagens, Fehling-reagens och Clinitest. Efter administrering av ampicillin till gravida kvinnor har en övergående minskning av plasmakoncentrationen av totalt konjugerat östriol, östriol-glukuronid, konjugerat östron och östradiol noterats. Denna effekt kan också uppstå vid administrering av Ampicillin/Sulbactam AptaPharma.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Reproduktionsstudier på djur har inte visat fostertoxiska effekter av ampicillin eller sulbaktam. Sulbaktam och ampicillin passerar placentabarriären.

Säkerhet vid användning under graviditet har inte fastställts. **Därför ska Ampicillin/Sulbactam AptaPharma inte användas under graviditet om inte den förväntade nyttan uppväger eventuella risker.**

### Amning

Ampicillin och sulbaktam utsöndras i bröstmjölk i låga koncentrationer (0,11-3 mg/l respektive 0,13-2,8 mg/l).

Hos ammande mödrar kan användning av ampicillin och sulbaktam orsaka diarré hos barnet. Ampicillin och sulbaktam ska endast användas under amning om den potentiella nyttan uppväger den potentiella risken.

### Fertilitet

Reproduktionsstudier på djur har inte visat några tecken på skadlig effekt på fertiliteten orsakade av sulbaktam och ampicillin.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma har försumbar inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel, kramper och sömnhet kan dock uppstå efter administrering av Ampicillin/Sulbactam AptaPharma, därför bör patienter rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner om de upplever dessa biverkningar.

## **4.8 Biverkningar**

Biverkningar är listade enligt MedDRA-systemets organklass och rangordnas efter frekvens. Frekvenskategorier för varje biverkning baseras på följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar förknippade med användning av enbart ampicillin kan observeras med Ampicillin/Sulbactam AptaPharma.

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	Anemi Trombocytopeni Eosinofili	Leukopeni Neutropeni		Hemolytisk anemi Agranulocytos Trombocytopen purpura
<b>Immunsystemet</b>				Anafylaktisk chock Anafylaktisk reaktion Anafylaktoid chock Anafylaktoid reaktion Kounis syndrom Överkänslighet
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Huvudvärk		Konvulsion Yrsel Somnolens
<b>Blodkärl</b>	Flebit			
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>				Andnöd
<b>Magtarmkanalen</b>	Diarré	Kräkningar	Buksmärta Illamående Glossit	Pseudomembranös kolit Enterokolit Melena Stomatit Missfärgning av tungan
<b>Lever och gallvägar</b>	Hyperbilirubinemi			Kolestatisk hepatit Kolestas Onormal leverfunktion Gulsot
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Hudutslag Klåda		Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme Akut generaliserad exantematös pustulos Exfoliativ dermatit (se avsnitt 4.4) Angioödem Erytem Urtikaria
<b>Njurar och urinvägar</b>				Interstitiell nefrit
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</b>	Smärta vid injektionsstället	Trötthet, sjukdomskänsla		Reaktion vid injektionsstället
<b>Undersökningar och provtagningar</b>	Förhöjt alaninaminotransferas Förhöjt aspartataminotransferas			

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning direkt (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-00034 FIMEA

## 4.8 Överdoser

### Symtom

Begränsad information finns tillgänglig om den akuta toxiciteten av ampicillinnatrium och sulbaktamnatrium hos människor. Överdoser av läkemedlet förväntas huvudsakligen visa sig som mer allvarliga manifestationer av de biverkningar som rapporterats för produkten. Det faktum att höga CSF-koncentrationer av betalaktamantibiotika kan orsaka neurologiska effekter, inklusive kramper, bör beaktas.

### Behandling

Eftersom ampicillin och sulbaktam båda avlägsnas från cirkulation genom hemodialys kan sådana processer öka elimineringen av produkten från kroppen om överdoser inträffar hos patienter med nedsatt njurfunktion.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemiskt bruk, kombinationer av penicilliner, inklusive betalaktamshämmare  
ATC-kod: J01CR01

### Verkningsmekanism

Biokemiska studier med cellfria bakteriesystem har visat att sulbaktam är en irreversibel hämmare av de viktigaste betalaktamaserna som förekommer i penicillinresistenta organismer. Trots att sulbaktams antibakteriella aktivitet huvudsakligen är begränsad till *Neisseriaceae* bekräftades i helorganismstudier potentialen hos sulbaktamnatrium att förhindra destruktion av penicilliner och cefalosporiner av resistenta organismer med hjälp av resistenta stammar, där sulbaktamnatrium uppvisade markanta synergistiska effekter med penicilliner och cefalosporiner. Eftersom sulbaktam också binder till vissa penicillinbindande proteiner blir vissa känsliga stammar mer känsliga för kombinationen än för enbart betalaktamantibiotika.

Den baktericida komponenten i kombinationen är ampicillin som, liksom bensylpenicillin, verkar mot känsliga organismer under stadiet av aktiv multiplikation genom inhibering av biosyntes av cellväggsmukopeptid.

### Antibakteriellt spektrum

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma har en bredspektrumantibakteriell aktivitet mot nedanstående bakterier:

#### Grampositiva:

*Staphylococcus Aureus* (meticillinkänslig), *Staphylococcus epidermidis* (inklusive penicillinresistenta och vissa meticillinresistenta stammar); *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* och andra arter av *Streptococcus* ;

#### Gramnegativa:

*Haemophilus influenzae* och *parainfluenzae* (både betalaktamaspositiva och -negativa stammar);  
*Moraxella catarrhalis*,  
*Escherichia coli*,  
Klebsiella arter,  
Proteusarter (både indolpositiva och indolnegativa),

#### Anaeroba

*Bacteroides fragilis* och relaterade arter

### Resistenta stammar

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera mellan de olika arterna, länderna och institutionerna, och även mellan de olika avdelningarna på ett sjukhus.

Som vanliga betalaktamantibiotika är ampicillin/sulbaktam inte effektivt mot infektioner orsakade av Chlamydia-arter och Mycoplasma-arter.

### Brytpunkter

Kliniska brytpunkter för MIC-testning enligt European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) anges nedan.

### **EUCAST kliniska MIC-brytpunkter för ampicillin/sulbaktam (2021-01-01, v11.0)**

<b>Organism</b>	<b>Känslig (S) (mg/l)</b>	<b>Resistant (R) (mg/l)</b>
Enterobacteriaceae <sup>1</sup>	≤ 8	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Anmärkning <sup>2,3,4</sup>	Anmärkning <sup>2,3,4</sup>
<i>Enterococcus</i> <sup>1,5</sup>	≤ 4	> 8
<i>Streptococcus</i> -grupper A, B, C och G	Anmärkning <sup>6</sup>	Anmärkning <sup>6</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>7</sup>	Anmärkning <sup>8,9</sup>	Anmärkning <sup>8,9</sup>
<i>Viridansstreptokocker</i>	Anmärkning <sup>10,11</sup>	Anmärkning <sup>10,11</sup>
<i>Haemophilus influenza</i>	≤ 1 <sup>1,12</sup>	> 1 <sup>1,12</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 <sup>1,12</sup>	> 1 <sup>1,12</sup>
Grampositiva anaerober förutom <i>Clostridium difficile</i> <sup>1</sup>	≤ 4	> 8
Gramnegativa anaerober <sup>1</sup>	≤ 4	> 8
PK-PD (icke-artrelaterade) brytpunkter <sup>1</sup>	≤ 2	> 8

<sup>1</sup> För känslighetstestning fastställs koncentrationen av sulbaktam till 4 mg/l.

<sup>2</sup> De flesta *S. aureus* är penicillinasproducenter och vissa är meticillinresistenta. Endera mekanismen gör dem resistenta mot bensylpenicillin, fenoximetylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin och ticarcillin. Isolat som uppvisar känslighet för bensylpenicillin och cefoxitin kan rapporteras som känsliga för alla penicilliner. Isolat som uppvisar resistens mot bensylpenicillin men känslighet för cefoxitin är känsliga för β-laktam β-laktamashämmarkombinationer, isoxazolympenicillinerna (oxacillin, kloxacillin, dicloxacillin och flukloxacillin) och nafcillin. För agenser som ges oralt bör försiktighet iaktas för att uppnå tillräcklig exponering på infektionsstället. Isolat som uppvisar resistens mot cefoxitin är resistenta mot alla penicilliner

<sup>3</sup> De flesta koagulasnegativa stafylokocker är penicillinasproducenter och vissa är meticillinresistenta. Endera mekanismen gör dem resistenta mot bensylpenicillin, fenoximetylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin och ticarcillin. Ingen för närvarande tillgänglig metod kan tillförlitligt detektera penicillinasproduktion i koagulasnegativa stafylokocker, men meticillinresistens kan detekteras med cefoxitin enligt beskrivningen

<sup>4</sup> Ampicillinkänsliga *S. saprophyticus* är *mecA-negativa* och känsliga för ampicillin, amoxicillin och piperacillin (med eller utan en beta-laktamashämmare).

<sup>5</sup> Känslighet för ampicillin, amoxicillin och piperacillin (med eller utan betalaktamashämmare) kan härledas från ampicillin. Ampicillinresistens är ovanlig i *E. faecalis* (bekräfta med MIC) men vanlig i *E. faecium*.

<sup>6</sup> Känsligheten hos streptococcus-grupper A, B, C och G för penicilliner härleds från bensylpenicillinkänsligheten (andra indikationer än meningit) med undantag för fenoximetylpenicillin och isoxazolympenicilliner för streptococcus-grupp B.

<sup>7</sup> Tillägg av en beta-laktamashämmare tillför ingen klinisk nytta.

<sup>8</sup> Oxacillin 1 µg lapptest eller ett bensylpenicillin MIC-test ska utföras för att utesluta mekanismer för beta-laktamresistens. När testet är negativt (oxacillininhiberingszon ≥20 mm, eller bensylpenicillin MIC ≤0,06 mg/l) kan alla betalaktamagenser för vilka kliniska brytpunkter finns tillgängliga, inklusive de med "Anmärkning" rapporteras som känsliga utan ytterligare tester, med undantag för cefaklor, vilka, om de rapporteras, bör rapporteras som "känslig, ökad exponering" (I). När testet är positivt (inhiberingszon <20 mm, eller bensylpenicillin MIC >0,06 mg/l), bör känslighet rapporteras om Oxacillin-zon ≥8 mm, om Oxacillin-zon ≤8 mm leder till känslighet från ampicillin.

<sup>9</sup> Känslighet härledd från ampicillin (andra indikationer än meningit).

<sup>10</sup> Bensylpenicillin (MIC eller diskdiffusion) kan användas för att testa för betalaktamresistens hos viridansstreptokocker. Isolat som kategoriseras som testnegativa kan rapporteras som känsliga för

betalaktamagenser för vilka kliniska brytpunkter anges (inklusive de med "Anmärkning"). Isolat som kategoriseras som testpositiva bör testas för känslighet för enskilda agenser.

<sup>11</sup> För isolat som testas negativa för bensylpenicillin (inhiberingszon  $\geq 18$  mm eller MIC  $\leq 0,25$  mg/l) kan känslighet härledas från bensylpenicillin eller ampicillin. För isolat som testas positiva för bensylpenicillin (inhiberingszon  $< 18$  mm eller MIC  $> 0,25$  mg/l) härleds känslighet från ampicillin.

<sup>12</sup> Känslighet kan härledas från amoxicillin-klavulansyra iv.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Distribution

Ampicillin/sulbaktam diffunderar lätt in i de flesta kroppsvävnader och vätskor.

Penetrationen i hjärnan och ryggmärgsvätskan är låg förutom när hjärnhinnorna är inflammerade.

Höga koncentrationer av sulbaktam och ampicillin uppnås i blodet efter intravenös eller intramuskulär administrering.

### Eliminering

Båda komponenterna har en halveringstid på cirka 1 timme. Större delen av produkten utsöndras oförändrad i urinen.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten hos sultamicillin (en oral prodrog som frigör ampicillin och sulbaktam efter *in vivo*-hydrolysis) är låg. LD<sub>50</sub> av sultamicillin-tozilat hos gnagare var 7 g/kg efter *per os*-behandling. Enbart sulbaktam resulterade i LD<sub>50</sub>  $> 10$  g/kg hos möss efter *per os*-behandling, medan detta värde var ca. 3,6 g/kg efter intravenös administrering. Motsvarande värden hos råttor var  $> 4$  g/kg respektive 3,4 g/kg.

Toxicitet fastställdes genom upprepad dosering av sultamicillin, sulbaktam eller en kombination av sulbaktam och ampicillin i upp till 6 månader hos råttor och hundar.

I de ovan nämnda toxicitetsstudierna observerades effekter på levern efter administrering av sultamicillin eller sulbaktam. Förutom förhöjda leverenzymmer (GOT, GPT, LDH, AP) detekterades även dos- och tidsberoende glykogenlagring i levern, vilket visade sig vara reversibelt efter utsättning av läkemedlet. Denna glykogenlagring har inte identifierats med någon känd glykogenlagringssjukdom.

I dessa studier orsakade sulbaktam inte någon signifikant förändring av glukosmetabolismen. Ingen kliniskt relevant effekt på glukostillgänglighet observerades hos patienter med diabetes mellitus som behandlats med sulbaktam/ampicillin i mer än 2 veckor.

Glykogenlagring förväntas inte hos människor efter behandling med sultamicillin vid terapeutiska doser på grund av de uppnådda plasmanivåerna.

Förutom de förväntade vanliga reaktionerna på antibiotikabehandling (mild diarré eller kräkningar) detekterades inga ytterligare tecken på toxicitet.

Inga långsiktiga djurstudier har utförts för att utvärdera karcinogenicitet.

I ett stort antal studier visade varken sulbaktam eller ampicillin signifikanta mutagena effekter.

I reproduktionsstudier på möss och råttor användes sultamicillin utöver den humana dosen och visade inga tecken på minskad fertilitet eller fosterskada.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma-injektion och aminoglykosider ska rekonstitueras och administreras separat, på grund av *in vitro*-inaktivering av aminoglykosider av någon av aminopenicillinerna.

Ampicillinnatrium är mindre stabilt i lösningar som innehåller glukos och andra kolhydrater och får inte blandas med blodderivat eller proteinhydrolysat.

### 6.3 Hållbarhet

3 år

Rekonstituerad lösning:

Den koncentrerade lösningen för intramuskulär administrering (rekonstituerad med 5 mg/ml (0,5 %) lidokain och förvarad vid 25 °C) ska användas inom 1 timme efter rekonstituering.

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning med olika spädningsvätskor för intravenös infusion är följande:

Spädningsvätskor	Koncentration	Användningsperioder (i timmar)	
		25°C	4°C
sterilt vatten för injektion	upp till 30 mg/ml		72
	upp till 45 mg/ml	8	48
natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)	upp till 30 mg/ml		72
	upp till 45 mg/ml	8	48
natriumlaktat	upp till 45 mg/ml	8	8
glukoslösning 50 mg/ml (5 %)	upp till 3 mg/ml	4	
	upp till 30 mg/ml	2	4
glukoslösning 50 mg/ml (5 %) i NaCl 4,5 mg/ml (0,45 %)	upp till 3 mg/ml	4	
	upp till 15 mg/ml		4
invertsocker 100 mg/ml (10 %) i vatten	upp till 3 mg/ml	4	
	upp till 30 mg/ml		3
Ringer-laktatlösning	upp till 45 mg/ml	8	24

Om inte metoden för öppning/beredning/spädning utesluter risken för mikrobiologisk kontaminering, bör läkemedlet ur ett mikrobiologiskt perspektiv användas omgående. Om det inte används omgående är förvaringstiden och förvaringsförhållandena användarens ansvar.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Den här medicinska produkten kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning/spädning finns i avsnitt 6.3.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g: klara färglösa injektionsflaskor av glas typ I med en kapacitet på 20 ml proppade med bromobutylgummiproppar av typ I med en diameter på 20 mm och blått flip-off-lock av aluminium.

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 2 g/1 g: klara färglösa injektionsflaskor av glas typ I med en kapacitet på 20 ml proppade med bromobutylgummiproppar av typ I med en diameter på 20 mm och orange flip-off-lock av aluminium.

Levereras i förpackningar om 10 injektionsflaskor.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Använd endast en rekonstituerad och klar eller opalescent lösning fri från partiklar.  
Endast för engångsbruk.

Följande spädningsvätskevolymerna kan användas vid rekonstituering för intramuskulär administrering eller för intravenös bolusadministrering eller för intravenös administrering efter ytterligare spädning:

Total dosering (g)	Ekvivalent dosering av sulbaktam/ampicillin (g)	Injektionsflaskans storlek	Spädningsvätskans volym (ml)	Utdragningsvolym* (ml)	Maximal slutlig koncentration av sulbaktam/ampicillin (mg/ml)
1,5	0,5/1	20 ml	3,2	4	125/250
3	1/2	20 ml	6,4	8	125/250

\*Det finns tillräckligt med överskott för att möjliggöra uttag och administration av de angivna volymerna.

Se även avsnitt 4.2 och 6.3 för kompatibla spädningsvätskor.

Se avsnitt 6.2 för inkompatibiliteter.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43048  
43049

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.06.2024