

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ampiplus 1000 mg/500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă conține ampicilină 1000 mg sub formă de sare de sodiu și sulbactamă 500 mg sub formă de sare de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

Fiecare flacon de Ampiplus 1000 mg/500 mg conține sodiu aproximativ 5 mmol (115 mg).

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Pulbere cristalină de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ampiplus 1000 mg/500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă este indicată în infecțiile produse de microorganisme sensibile la această asociere (vezi pct. 5.1).

Indicațiile uzuale sunt:

- infecții ale căilor respiratorii superioare și inferioare; pneumonii bacteriene;
- infecții în sfera ORL: sinuzită, otită medie, epiglotită;
- infecții ale tractului urinar și pielonefrită;
- infecții intraabdominale, inclusiv peritonită; colecistită, apendicită, diverticulite;
- endometrită și celulită pelvină;
- septicemie bacteriană;
- infecții cutanate și ale țesuturilor moi;
- infecții osteo-articulare;
- infecții gonococice.

Ampiplus 1000 mg/500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă poate fi administrată preoperator, pentru a scădea frecvența infecțiilor postoperatorii la nivelul plăgii, la pacienții cu intervenții chirurgicale abdominale sau pelvine (caz în care există risc de infecție peritoneală).

De asemenea, la sfârșitul nașterii naturale sau prin cezariană se poate folosi profilactic pentru a scădea riscul infecțiilor postpartum.

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

Tratament curativ:

Doza uzuală este de 1,5-3 g Ampiplus 1000 mg/500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă pe zi, divizate în 3-4 prize (la 8 sau la 6 ore). Doza maximă zilnică este de 4 g sulbactamă. În infecțiile mai puțin severe, produsul se poate administra în două prize (la 12 ore). În funcție de severitatea infecției, se recomandă următoarele doze:

SEVERITATEA INFECȚIEI	DOZA ZILNICĂ DE AMPIPLUS (g) (doze sulbactamă + ampicilină)
Ușoară	1,5-3 (de la 0,5+1 la 1+2)
Moderată	Până la 6 (2+4)
Severă	Până la 12 (4+8)

În tratamentul gonoreei necomplicate, produsul se administrează în doză unică de 1,5-3 g Ampiplus 1000 mg/500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă. Concomitent, se va administra oral probenecid 1 g pentru a prelungi acțiunea medicamentului.

Tratament profilactic:

Pentru profilaxia infecțiilor chirurgicale, se administrează 1,5-3 g Ampiplus 1000 mg/500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă în timpul inducerii anesteziei, ceea ce acordă un timp suficient pentru obținerea unei concentrații plasmatice și tisulare active în timpul intervenției. Doza se poate repeta la 6-8 ore; administrarea se oprește în mod uzual după 24 de ore de la intervenție, cu excepția cazurilor în care Ampiplus 1000 mg/500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă este indicată ca tratament.

Copii, sugari și nou-născuți

În majoritatea infecțiilor la copii, sugari și nou-născuți doza recomandată de Ampiplus 1000 mg/500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă este de 150 mg/kg și zi (corespunzător unei doze de 50 mg/kg și zi sulbactamă și 100 mg/kg și zi ampicilină), administrată fracționat la intervale de 6 sau 8 ore (conform protocolului de la ampicilină).

La nou-născuții în prima săptămână de viață (îndeosebi la prematuri) se recomandă administrarea Ampiplus 1000 mg/500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă 75 mg/kg și zi (corespunzător unei doze de 25 mg/kg și zi sulbactamă și de 50 mg/kg și zi ampicilină – maxim 3 grame de ampicilină), la intervale de 12 ore.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei ≤ 30 ml/min), cinetica eliminării sulbactamei și ampicilinei este afectată similar, de aceea, raportul concentrațiilor lor plasmatice rămâne constant. La acești pacienți se vor mări intervalele dintre administrări, conform protocolului de administrare a ampicilinei (vezi tabelul de mai jos). La pacienții dializați se administrează o doză suplimentară după ședința de dializă.

Clearance-ul creatininei	Creatinina plasmatică	Doza de ampicilină
>30 ml/min	2 mg/100 ml	Doza uzuală
10-30ml/min	2-4 mg/100 ml	2/3 din doza uzuală recomandată, la interval de 12 ore
<10 ml/min	>4 mg/100 ml	1/2 din doza uzuală recomandată, la interval de 24 ore

Tratamentul cu Ampplus 1000 mg/500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă se continuă, de obicei, 48 de ore după dispariția febrei și a celorlalte semne de infecție. Obişnuit, tratamentul durează 5-14 zile, dar poate fi prelungit sau se poate administra adițional ampicilină în infecțiile severe.

Mod de administrare

Ampplus 1000 mg/500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă se administrează injectabil, intravenos sau intramuscular, utilizând ca solvent apă pentru preparate injectabile sau orice altă soluție compatibilă (vezi pct. 6.6).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la sulbactamă și/sau ampicilină.
- Hipersensibilitate la antibiotice beta-lactamice (precum peniciline, cefalosporine).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții tratați cu peniciline (inclusiv ampicilină) s-au semnalat reacții de hipersensibilitate severe și, uneori, letale (reacții anafilactice). Aceste reacții apar mai frecvent la persoanele cu antecedente de reacții de hipersensibilitate la penicilină și/sau la alergeni multipli. S-au raportat, de asemenea, cazuri de pacienți cu hipersensibilitate la penicilină în antecedente, care au prezentat reacții severe la tratamentul cu cefalosporine. Înainte de a începe tratamentul cu o penicilină, se va face anamneza atentă în ceea ce privește reacțiile anterioare de hipersensibilitate la peniciline, cefalosporine sau alți alergeni. În cazul apariției unei reacții alergice se va întrerupe imediat administrarea medicamentului și se va institui tratamentul adecvat. Reacțiile anafilactice grave (șoc anafilactic) necesită tratament de urgență cu adrenalină. Se vor administra, de asemenea, oxigen, glucocorticoizi intravenos, se vor monitoriza circulația și respirația, la nevoie va fi asistată respirația.

Pentru toate antibioticele, este foarte important să se urmărească apariția rezistenței la tratament precum și a infecțiilor fungice sau cu microorganisme condiționat patogene. În cazul apariției suprainfecțiilor, administrarea medicamentului va fi întreruptă și/sau se va institui tratamentul adecvat.

În cazul tratamentului prelungit cu Ampplus 1000 mg/500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă, este necesară monitorizarea funcțiilor renală, hepatică și hematopoietică, îndeosebi la prematuri, nou-născuți, sugari și copii.

În timpul tratamentului cu Ampplus 1000 mg/500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă poate să apară colită pseudomembranoasă (de la forme ușoare până la foarte grave, care pun viața în pericol), datorită dismicrobismului intestinal, cu dezvoltarea excesivă a *Clostridium difficile*. Toxina produsă de acest microorganism este cauza principală a colitei pseudomembranoase. Cazurile ușoare răspund, în general, la întreruperea administrării - ca unică măsură terapeutică. În formele moderate-severe sunt necesare reechilibrarea hidroelectrolitică, suplimentarea aportului proteic și administrarea unui chimioterapic antibacterian eficient în infecțiile cu *Clostridium difficile* (de exemplu vancomicină).

Nu se recomandă administrarea de ampicilină la pacienții cu mononucleoză infecțioasă sau la cei cu leucemie limfoidă, deoarece s-a observat asocierea dintre apariția erupțiilor cutanate și aceste condiții după administrarea de ampicilină.

În caz de insuficiență renală se va adapta doza în funcție de clearance-ul creatininei sau creatininemiei (vezi pct. 4.2).

În tratamentul pacienților cu dietă hiposodată, trebuie avut în vedere faptul că produsul conține aproximativ 115 mg sodiu (5 mmoli).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alopurinol: administrarea concomitentă de alopurinol și ampicilină crește substanțial incidența erupțiilor cutanate tranzitorii, comparativ cu pacienții tratați doar cu ampicilină.

Anticoagulante: penicilinele pot induce alterări ale agregării plachetare și testelor de coagulare. Aceste efecte pot fi aditive în cazul administrării concomitente de anticoagulante.

Bacteriostatice (cloramfenicol, eritromicină, sulfonamide și tetraciline): antibioticele bacteriostatice pot interfera cu efectul bactericid al penicinelor, de aceea, se recomandă evitarea administrării concomitente.

Contraceptive orale cu estrogeni: au fost raportate cazuri de diminuare a eficacității contraceptivelor orale la femeile tratate cu ampicilină, având ca rezultat instalarea sarcinii neplanificate. Deși această asociere este mică, pacientele trebuie sfătuite să utilizeze alte mijloace contraceptive sau măsuri suplimentare de contracepție în timpul tratamentului cu ampicilină.

Metotrexat: administrarea concomitentă a acestuia cu peniciline a dus la diminuarea clearance-ului metotrexatului și la creșterea consecutivă a toxicității metotrexatului. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție.

Probenecid: administrat concomitent, probenecidul diminuează secreția tubulară renală de ampicilină și sulbactamă; acest fapt duce la concentrații plasmatice crescute și prelungite, creșterea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare și creșterea riscului de intoxicație.

Clorochine: absorbția ampicilinei este redusă în cazul administrării concomitente cu clorochine.

Interacțiuni de laborator: în cazul folosirii de teste urinare cu reactiv Benedict sau Fehling au fost raportate glicozurii fals-pozitive.

După administrarea ampicilinei la gravide s-au semnalat scăderi tranzitorii ale concentrațiilor plasmatice ale estriolului conjugat total, estriolglucuronidei, estronei conjugate și estradiolului. S-au observat reacții fals pozitive ale testului Coombs.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile privind efectele asupra funcției de reproducere efectuate la animale nu au evidențiat afectarea fertilității sau efecte teratogene în cazul administrării asocierii sulbactamă/ampicilină. Sulbactama traversează bariera placentară. Siguranța utilizării medicamentului în timpul sarcinii nu a fost stabilită. De aceea, administrarea Ampiplus 1000 mg/500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă la gravide se va face numai după evaluarea raportului risc potențial fetal/beneficiu matern.

Alăptarea

Nu se recomandă administrarea de Ampiplus 1000 mg/500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă la femeile care alăptează. Concentrații mici de ampicilină și sulbactamă sunt excretate în laptele matern. Trebuie avut în vedere acest lucru în cazul nou-născuților care pot fi expuși, deoarece funcția renală nu este suficient de bine dezvoltată la aceștia.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ampiplus 1000 mg/500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Ca și în cazul altor antibiotice administrate parenteral, principala reacție adversă semnalată este durerea la locul injectării, mai ales în cazul administrării intramusculare. La un număr mic de pacienți a fost constatată

flebită sau o reacție locală în cazul administrării intravenoase. Nu este disponibilă o clasificare a reacțiilor adverse în funcție de frecvență. Acestea au fost clasificate astfel:

Tulburări hematologice: au fost raportate rar anemie, eozinofilie, anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie tranzitorie, prelungirea timpului de sângerare și a timpului de protrombină. Aceste reacții sunt reversibile la întreruperea tratamentului. La copii s-au raportat cazuri de limfocitoză atipică.

Tulburări ale sistemului imunitar: urticarie, prurit, eozinofilie, dispnee, febră, angioedem, excepțional șoc anafilactic.

Tulburări ale sistemului nervos: rar au fost raportate convulsii.

Tulburări gastro-intestinale: anorexie, greață, vărsături, diaree, distensie abdominală și dureri abdominale, enterocolită, ocazional colită pseudomembranoasă sau colită hemoragică, candidoză, flatulență, dispepsie, gastrită, stomatită.

Tulburări hepato-biliare: creșteri moderate și tranzitorii ale transaminazelor hepatice; foarte rar au fost raportate hepatită și icter colestatic.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate, purpură. Reacțiile adverse cutanate au fost raportate mai frecvent la pacienții cu mononucleoză infecțioasă sau leucemie limfoidă acută sau cronică. Rar s-au raportat erupții cutanate precum sindrom Steven Johnson, eritem polimorf și necroliză epidermică toxică.

Tulburări renale și ale căilor urinare: nefrită interstițială.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: oboseală, cefalee, amețeli, dureri în piept, durere la locul de injectare, edeme, epistaxis și sângerări ale mucoaselor.

Investigații diagnostice: creșterea fosfatazei alcaline, scăderea albuminelor serice și al nivelului seric al proteinelor totale. S-a observat apariția cilindrilor hialini și a hematiilor în urină, precum și creșterea creatininei și a ureei.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj cu beta-lactamine pot să apară reacții adverse gastro-intestinale precum greață, vărsături și diaree; se recomandă tratament simptomatic. De asemenea pot apărea și reacții neurologice, precum convulsii. Atât ampicilina cât și sulbactama pot fi eliminate din circulație prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: combinație de peniciline, inclusiv inhibitori de beta-lactamaze, codul ATC: J01CR01.

Sulbactama este un derivat penicilinic puțin eficace ca antibacterian (cu excepția *Neisseria* sp.), dar inhibitor puternic al majorității penicilinazelor, protejând astfel ampicilina.

Sulbactama nu scade activitatea ampicilinei împotriva tulpinilor sensibile la acest antibiotic.

Ampicilina este o aminopenicilină obținută prin semisinteză. Are un spectru antibacterian largit, dar este inactivă față de stafilococii secretori de penicilinază.

Componenta bactericidă a asocierii este ampicilina care, ca și benzilpenicilina, acționează împotriva germenilor sensibili, aflați în stadiul de multiplicare, prin inhibarea biosintezei mucoptidelor peretelui celular.

Ampiplus are un spectru largit de acțiune antibacteriană care cuprinde: bacterii gram-pozitiv și gram-negativ.

Specii sensibile:

-Aerobi gram-pozitiv: *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecalis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, stafilococi metilino-sensibili, streptococi, *Streptococcus pneumoniae* (30-70%).

-Aerobi gram-negativ: *Bordetella pertussis*, *Branhamella catarrhalis*, *Citrobacter koseri*, *Eikenella*, *Escherichia coli* (20-40%), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella* (0-30%), *Neisseria gonorrhoeae* (0-40%), *Shigella* (0-30%), *Streptobacillus moniliformis*, *Vibrio cholerae*.

-Anaerobi: *Actinomyces*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Propionibacterium acnes*.

-Altele: *Bartonella*, *Borrelia*, *Leptospira*, *Treponema*.

Specii moderat sensibile (cu sensibilitate intermediară în vitro):

-Aerobi gram-pozitiv: *Enterococcus faecium*.

Specii rezistente:

-Aerobi gram-pozitiv: *Staphylococcus metilino-rezistent*.

-Aerobi gram-negativ: *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Campylobacter sp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Legionella*, *Morganella morganii*, *Proteus rettgeri*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Pseudomonas sp.*, *Serratia*, *Yersinia enterocolitica*.

-Altele: *Chlamidia*, *Coxiella*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica ampicilinei și sulbactamei este similară la copii și la adulți.

Atât ampicilina, cât și sulbactama au demonstrat caracteristici farmacocinetice foarte asemănătoare: concentrațiile maxime după injectare, volumul de distribuție, clearance, timp de înjumătățire a eliminării și biodisponibilitate.

Absorbție/Distribuție:

În urma administrării intramusculare, biodisponibilitatea absolută a sulbactamei este totală, comparabilă cu cea a ampicilinei. Biodisponibilitatea absolută a fiecărui constituent este de aproape 100%, fie că produșii sunt administrați separat sau în asociere.

Volumul de distribuție este identic, atât pentru sulbactamă, cât și pentru ampicilină (23 litri). Sulbactama se fixează de proteinele plasmatică în proporție de 38%, iar ampicilina 28%. După administrarea intravenoasă a 0,5 mg de sulbactamă se obține o concentrație serică maximă de 30 mg/l, iar după administrarea a 1g de ampicilină, nivelul seric maxim este de 58 mg/l. După administrarea intramusculară a 0,5 g de sulbactamă, se obține un nivel seric maxim de 0,5 g, iar după 1g ampicinină, de 18 mg/l.

Sulbactama și ampicilina difuzează rapid în țesutul subcutanat și în lichidul peritoneal. Penetrarea la nivelul LCR este slabă, cu excepția situației când meningele este inflamă (20% din concentrația plasmatică a sulbactamei și 25-35% din concentrația plasmatică a ampicilinei).

Atât sulbactama, cât și ampicilina traversează bariera placentară.

Metabolizare:

Aproximativ 15-20% din cele două componente sunt metabolizate.

Eliminare:

Componentele ca atare și metabolizii acestora sunt excretați prin urină (75-85% din doză pentru sulbactamă, 80-85% pentru ampicilină. O mică parte din doză se excretă în laptele matern.

Timpul de înjumătățire a eliminării pentru ambii constituenți este de aproximativ 1 oră. O creștere a acestuia se observă în caz de insuficiență renală (de la o oră la 20 de ore, în timp ce clearance-ul creatininei scade de la 40 la 5 ml pe minut). Timpul de înjumătățire a eliminării este crescut și la nou-născut, fiind în legătură cu funcția renală redusă: T_{1/2} sulbactamă: aproximativ 8 ore (între 3-21 ore); T_{1/2} ampicilină: aproximativ 9 ore (între 2-21 ore).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate după doze repetate

Ampicilina a fost administrată oral la câini și pisici, în doze de 11-22 mg/kg de 2-3 ori pe zi. Reacțiile adverse au fost raportate la 5 din 266 câini și la 2 din 160 pisici; 83% din animalele tratate au avut un

răspuns terapeutic de la bun la excelent. Doze mai mari de 50 mg/kg administrate intramuscular au fost bine tolerate de câini.

Pentru sulbactamă, studiile demonstrează că administrarea intraperitoneală de 45500mg/kg/26 zile la șobolani determină modificarea greutateii ficatului, iar administrarea intravenoasă de 18gm/kg/30 zile la șobolani determină modificarea greutateii și structurii ficatului, modificări gastro-intestinale.

Genotoxicitate

Mecanismul de bază al inactivării beta-lactamazelor se bazează pe învingerea rezistenței agenților patogeni la antibioticele beta-lactamice.

S-a utilizat mutagenеза PCR a genelor TEM-1 din beta-lactamaze și secvențierea lor în 20 mutații care s-au dezvoltat în prezența ampicilinei și a unui inhibitor de beta-lactamaze. 11 gene mutante diferite conțineau de la 1 la 10 mutații. Fiecare avea de la 1 la 4 rearanjări ale resturilor de Met69, Ser130, Arg244 și Asn276, aceste substituții fiind responsabile de rezistență. Niciuna din enzimele mutante cu multiple substituții de aminoacizi nu a dovedit un nivel crescut de rezistență la ampicilina singură sau cu inhibitori ai beta-lactamazelor.

Din cele 4 enzime cu o singură mutație (Ser130Gly, Arg244Cys, Arg244Ser sau Asn276Asp) beta-lactamaza cu mutația Asn276Asp a determinat o rezistență crescută la ampicilină și cel mai mare nivel al rezistenței la ampicilină în prezența inhibitorilor beta-lactamazelor.

Prin mutagenеза PCR nu s-au găsit noi gene mutante TEM care să confere un nivel mai mare al rezistenței la ampicilină plus inhibitori de beta-lactamaze decât cel produs de enzima cu o singură mutație, deja cunoscută. Datele din literatura de specialitate demonstrează faptul că ampicilina nu induce aberații cromozomiale în fibroblaștii umani după 50 ore de la tratamentul ce determină concentrații de 4000 μg/ml.

Ampicilina nu a determinat mutații în locusul tk al celulelor limfatice la șoareci în prezența sau absența unui sistem metabolic exogen la concentrații de până la 5000 μg/ml.

Nu s-a observat creșterea frecvenței modificărilor cromatidelor în celulele CHO ale hamsterilor de China la concentrații de 1500 μg/ml în prezența sau în absența unui sistem metabolic exogen.

De asemenea, una sau două doze orale de ampicilină, de 5 mg/kg, nu au determinat apariția micronucleilor la șobolani.

Condițiile generale de producere a rezistenței la antibioticele beta-lactamice a fost cercetată prin PCR mutagenеза la 160 tulpini de *Escherichia coli* și *Salmonella*, ampicilino-rezistente, recoltate de la animale sănătoase sau cu boli digestive din Danemarca. Secvențierea a dezvăluit 3 variante diferite de gene bla (TEM-1), din care gena bla TEM-1b a fost cel mai frecvent detectată (la 80 tulpini de *E.coli* și 47 de *Salmonella*), urmată de gena bla TEM-1a (la 8 tulpini de *E.coli* și 1 de *Salmonella*) și gena bla TEM-1c (la 7 tulpini de *E.coli*).

Doar la câteva tulpini izolate s-au găsit gene OXA, TEM-30 sau PSE.

Mutațiile în AMPc promotor au condus la creșterea producerii de AMPc, demonstrată la 11 tulpini de *E.coli* rezistente la cefoxitin. 9 din aceste izolate nu conțineau nici o genă bla (TEM).

Au fost detectate 2 noi variante de genă bla (TEM-127 și TEM-128). În TEM-127, la aminoacidul 158, a fost substituit His cu Asn, în timp ce în TEM-128, la aminoacidul 157 a fost substituit Asp cu Glu.

În concordanță cu determinările concentrațiilor minime inhibitorii, aceste noi enzime nu au activitate împotriva antibioticelor beta-lactamice cu spectru larg.

Studiile *in vitro* cu ampicilină demonstrează că doze de 28 μg/ml induc aberații cromozomiale în limfocitele periferice umane, dar concentrații de până la 10 μg/ml nu determină același efect.

În cadrul studiilor efectuate pentru *Escherichia coli* și *Salmonella typhimurium*, ampicilina nu a determinat efecte mutagene în prezența sau absența unui sistem metabolic exogen.

Carcinogenicitate

Administrarea de ampicilină în doze de 100-500 mg/kg/zi, 12 săptămâni la șobolani nu a determinat anormalități biochimice, hematologice sau histologice.

Toxicitate asupra dezvoltării și asupra procesului de reproducere

Datele din literatura de specialitate dovedesc faptul că ampicilina și sulbactama nu influențează fertilitatea și dezvoltarea embrionică precoce.

Studiile pe șoareci, șobolani și iepuri cărora li s-a administrat de 10 ori doza maximă umană demonstrează că ampicilina cu sulbactamă nu influențează fertilitatea și dezvoltarea fetoșilor.

Studiile efectuate pe femele de porci de guinea gestante arată că administrarea intravenoasă scade tonusul uterin, frecvența, intensitatea și durata contracțiilor.

Administrarea intravenoasă a 13500mg/kg la femele de șobolani în zilele 17-22 după concepție sau la 21 zile după naștere nu au influențat dezvoltarea fetoșilor sau a nou-năcuților.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu conține excipienți.

6.2 Incompatibilități

Ampicilina este incompatibilă fizic și chimic cu aminoglicozidele.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Soluția preparată se va utiliza imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, închis cu dop din cauciuc și capsă din Al, prevăzută cu disc din material plastic, conținând pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 50 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc și capsă din Al, prevăzută cu disc din material plastic, conținând pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc și capsă din Al, prevăzută cu disc din material plastic, conținând pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 25 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc și capsă din Al, prevăzută cu disc din material plastic, conținând pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Pentru injectare intramusculară, soluția se prepară în flacon utilizând 3,2 ml apă pentru preparate injectabile. Flaconul se agită energic și se așteaptă până la dispariția spumei, pentru a vizualiza dizolvarea completă a pulberii. Soluția obținută se folosește în decurs de o oră de la reconstituire. Pentru a reduce durerea, se poate folosi la reconstituire soluție de lidocaină 0,5%.

Pentru injectarea intravenoasă, doza se va administra în bolus (în minimum 3 minute) sau în perfuzie, în timp de 15-30 minute. Timpul de utilizare diferă după cum urmează, în funcție de solventul folosit și de concentrația în care se administrează produsul:

Tabelul 1.

Solvent	Concentrația de ampicilină+sulbactamă	Timp de utilizare (ore)	
		25 °C	4 °C
Apă pentru preparate injectabile	- până la 45 mg/ml	8	48
	- până la 30 mg/ml	-	72
Soluție izotonă de clorură de sodiu	- până la 45 mg/ml	8	48
	- până la 30 mg/ml	-	72
Soluție lactat de sodiu M/6	- până la 45 mg/ml	8	8
Dextroză 5% în apă pentru	-15-30 mg/ml	2	-

preparate injectabile	- până la 3 mg/ml - până la 30 mg/ml	4 -	- 4
Dextroză 5% în NaCl 0,45%	- până la 3 mg/ml - până la 15 mg/ml	4 -	- 4
Glucoză 10% în apă pentru preparate injectabile	- până la 3 mg/ml - până la 30 mg/ml	4 -	- 3
Soluție Ringer lactat	- până la 45 mg/ml	8	24

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ANTIBIOTICE S.A.,
Str. Valea Lupului nr.1, 707410, Iași, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

4772/2012/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației: Iulie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie, 2018