

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ampicilline/Sulbactam Aptapharma 1 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Ampicilline/Sulbactam Aptapharma 2 g/1 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ampicilline/Sulbactam Aptapharma 1 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Elke flacon bevat 1 g ampicilline (als ampicillinenatrium) en 0,5 g sulbactam (als sulbactamenatrium).

Ampicilline/Sulbactam Aptapharma 2 g/1 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Elke flacon bevat 2 g ampicilline (als ampicillinenatrium) en 1 g sulbactam (als sulbactamenatrium).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke flacon met Ampicilline/Sulbactam Aptapharma 1 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie bevat 115 mg (5 mmol) natrium.

Elke flacon met Ampicilline/Sulbactam Aptapharma 2 g/1 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie bevat 230 mg (10 mmol) natrium.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

Wit tot gebroken wit kristallijn poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Infecties veroorzaakt door gevoelige micro-organismen, in de volgende aandoeningen:

- bovenste en onderste luchtweginfecties (inclusief sinusitis, otitis media, epiglottitis; bacteriële pneumonie);
- urineweginfecties en pyelonefritis;
- intra-abdominale infecties (inclusief peritonitis en cholecystitis), gynaecologische infecties (endometritis en bekkencellulitis);
- infecties van huid en zachte weefsels;
- infecties van bot en gewrichten;
- voor of na de operatie om de incidentie van wondinfecties te verminderen bij patiënten die een buik- of bekkenoperatie ondergaan;
- behandeling van patiënten met bacteriëmie die optreedt in combinatie met, of vermoed wordt geassocieerd te zijn met, één van de bovenstaande infecties.

Er moet rekening gehouden worden met officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Het doseringsbereik van Ampicilline/Sulbactam AptaPharma is 1,5 g (1 g ampicilline + 0,5 g sulbactam) tot 12 g (8 g ampicilline + 4 g sulbactam) per dag in verdeelde doses om de 6 of 8 uur. De totale dosis sulbactam mag niet hoger zijn dan 4 g per dag.

Ernst van de infectie	Dagelijkse dosis van Ampicilline/Sulbactam AptaPharma (ampicilline + sulbactam) (g)
Mild	1,5- 3 (1 + 0,5 tot 2 + 1)
Matig	tot 6 (4 + 2)
Ernstig	tot 12 (8 + 4)

Aanpassing van de doseringsfrequentie kan aangewezen zijn, afhankelijk van de ernst van de ziekte en de nierfunctie van de patiënt.

De behandeling wordt gewoonlijk voortgezet tot 48 uur nadat de pyrexie en andere abnormale symptomen zijn verdwenen.

De behandeling wordt normaal gesproken gedurende 5 tot 14 dagen gegeven, maar de behandelingsperiode kan worden verlengd of er kan extra ampicilline worden toegediend in ernstig zieke gevallen.

Voor de profylaxe van chirurgische infecties moet 1,5 (1 g ampicilline + 0,5 g sulbactam) - 3 g (2 g ampicilline + 1 g sulbactam) Ampicilline/Sulbactam AptaPharma gegeven worden bij de inductie van anesthesie, waardoor er voldoende tijd is om effectieve serum- en weefselconcentraties te bereiken tijdens de procedure. De dosis kan om de 6-8 uur worden herhaald; de toediening wordt meestal 24 uur na de meerderheid van de chirurgische ingrepen stopgezet.

Pediatrische patiënten

De dosering voor de meeste infecties bij kinderen, zuigelingen en pasgeborenen is Ampicilline/Sulbactam AptaPharma 150 mg/kg/dag (wat overeenkomt met ampicilline 100 mg/kg/dag en sulbactam 50 mg/kg/dag), meestal om de 6 of 8 uur.

De dosis wordt elke 6 of 8 uur toegediend, met uitzondering van pasgeborenen tot de eerste week (vooral prematuren) waar de aanbevolen dosis Ampicilline/Sulbactam AptaPharma 75 mg/kg/dag is (overeenkomend met 50 mg/kg/dag ampicilline en 25 mg/kg/dag sulbactam) in verdeelde doses elke 12 uur.

Aanpassing van de dosering kan geïndiceerd zijn, afhankelijk van de ernst van de ziekte.

Intramusculaire toediening van Ampicilline/Sulbactam AptaPharma is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een ernstige stoornis in de nierfunctie (creatinineklaring <30 ml/min) wordt de eliminatiekinetiek van sulbactam en ampicilline op vergelijkbare wijze beïnvloed, waardoor de plasmaverhouding van de een ten opzichte van de ander constant blijft. De dosis van Ampicilline/Sulbactam AptaPharma dient bij dergelijke patiënten minder vaak te worden toegediend in overeenstemming met de gebruikelijke praktijk voor ampicilline.

Aanbevolen dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie	
Creatinineklaring (ml/min)	Doseringsinterval
>30	6 tot 8 uur
15 tot 30	12 uur
5 tot 14	24 uur
<5	48 uur

Sulbactam en ampicilline worden in dezelfde mate uit het bloed geëlimineerd door hemodialyse, daarom moet Ampicilline/Sulbactam AptaPharma direct na de dialyse en met tussenpozen van 48 uur tot de volgende dialyse worden toegediend.

Toedieningsmethode

Intraveneuze of intramusculaire toediening.

Voor intraveneuze toediening moet de injectieflacon worden gereconstitueerd en verdund met steriel water voor injectie of een andere compatibele oplossing (zie rubriek 6.3). Om zeker te zijn van volledige oplossing na reconstitutie, laat u de schuimvorming oplossen om visueel te inspecteren. De dosis kan worden toegediend door middel van een bolusinjectie gedurende minimaal 3 minuten of kan in grotere verdunningen (50 - 100 ml) worden gebruikt als een intraveneuze infusie gedurende 15-30 minuten.

Voor intramusculaire toediening wordt een diepe intramusculaire injectie aanbevolen. Om pijn te voorkomen, kan 0,5% steriele oplossing voor injectie van lidocaïnehydrochloride worden gebruikt voor reconstitutie van het poeder (3,2 ml 0,5% steriele oplossing voor injectie van lidocaïnehydrochloride voor sterkte 1 g/0,5 g ampicilline/sulbactam en 6,4 ml voor sterkte 2 g/1 g ampicilline/sulbactam).

Voor instructies over reconstitutie/verdunding van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 6.6 en 6.3.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen.
- Overgevoeligheid voor andere penicillines.
- Voorgeschiedenis van ernstige onmiddellijke overgevoeligheidsreacties (bijv. anafylaxie) op andere bèta-lactammen (bijv. cefalosporine, carbapenem of monobactam).
- Voorgeschiedenis van leverschade na ampicilline.

Bij intramusculaire toediening moeten de contra-indicaties voor lidocaïne in acht worden genomen.

Intramusculaire toediening van Ampicilline/Sulbactam AptaPharma is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 2 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties (anafylactisch) zijn gemeld bij patiënten die met penicilline werden behandeld, waaronder ampicilline/sulbactam. Deze reacties komen vaker voor bij personen met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor penicilline en/of overgevoeligheidsreacties op meerdere allergenen.

Er zijn meldingen geweest van personen met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor penicilline die ernstige reacties hebben ervaren bij behandeling met cefalosporines. Vóór behandeling met een penicilline moet zorgvuldig onderzoek worden gedaan naar eerdere overgevoeligheidsreacties op penicillines, cefalosporines en andere allergenen. Als er een allergische reactie optreedt, moet het geneesmiddel worden stopgezet en de juiste therapie worden ingesteld.

Ernstige anafylactische reacties vereisen onmiddellijke noodbehandeling met epinefrine (adrenaline). Zuurstof, intraveneuze steroïden en behandeling van de luchtwegen, inclusief intubatie, moeten worden toegediend zoals aangegeven.

Ernstige huidreacties, zoals toxische epidermale necrolyse (TEN), Stevens-Johnson syndroom (SJS), exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met ampicilline/sulbactam. Als een ernstige huidreactie optreedt, moet ampicilline/sulbactam worden gestaakt en moet een geschikte therapie worden gestart (zie rubriek 4.8).

Zoals bij elk antibioticum is constante observatie op tekenen van overgroei van niet-vatbare organismen, waaronder schimmels, essentieel. Als er superinfectie optreedt, moet het geneesmiddel worden gestaakt en/of een geschikte therapie worden ingesteld.

Clostridioides difficile geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, waaronder sulbactam natrium/ampicilline natrium, en kan in ernst variëren van milde diarree tot fatale colitis. Behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale flora van de dikke darm, wat leidt tot overgroei van *C. difficile*.

Clostridioides difficile produceert toxines A en B die bijdragen aan de ontwikkeling van CDAD. Hypertoxineproducerende stammen van *Clostridioides difficile* veroorzaken een verhoogde morbiditeit en mortaliteit, aangezien deze infecties refractair kunnen zijn voor antimicrobiële therapie en colectomie kunnen vereisen. CDAD moet worden overwogen bij alle patiënten die diarree hebben na gebruik van antibiotica. Een zorgvuldige medische voorgeschiedenis is noodzakelijk omdat CDAD meer dan 2 maanden na de toediening van antibacteriële middelen kan optreden.

Zoals bij elke uitgebreide behandeling, is het raadzaam om tijdens de behandeling met Ampicilline/Sulbactam Aptapharma periodiek te controleren op disfunctie van de nier-, lever- en hematopoëtische systemen, vooral bij pasgeborenen, prematuren en andere zuigelingen.

Leverbeschadiging door geneesmiddelen zoals cholestatische hepatitis en geelzucht zijn in verband gebracht met het gebruik van ampicilline/sulbactam. Patiënten moet worden geadviseerd om contact op te nemen met hun arts als zich tekenen en symptomen van leveraandoeningen voordoen.

Aangezien infectieuze mononucleose van virale oorsprong is, mag ampicilline/sulbactam niet gebruikt worden voor de behandeling. Een hoog percentage van patiënten met mononucleosis die ampicilline kregen, ontwikkelden huiduitslag. Ampicilline uitslag komt vaak ook voor bij patiënten met lymfatische leukemie.

Ampicilline/Sulbactam Aptapharma 1 g/0,5 g:

Dit geneesmiddel bevat 115 mg (5 mmol) natrium per flacon. Dit komt overeen met 5,75% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Ampicilline/Sulbactam Aptapharma 2 g/1 g:

Dit geneesmiddel bevat 230 mg (10 mmol) natrium per flacon. Dit komt overeen met 11,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Een maximale dagelijkse dosis van 12 g (8 g ampicilline en 4 g sulbactam) (zie rubriek 4.2) zou resulteren in een natriuminname van 920,8 mg, wat overeenkomt met 46% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse natriuminname. Dit medicijn wordt beschouwd als natriumrijk. Het natriumgehalte van dit geneesmiddel moet vooral in acht worden genomen door patiënten die een gecontroleerd natriumdiet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Allopurinol:

De gelijktijdige toediening van allopurinol en ampicilline verhoogt de incidentie van huiduitslag aanzienlijk bij patiënten die beide producten krijgen in vergelijking met patiënten die alleen ampicilline krijgen.

Aminoglycosiden:

Het mengen van ampicilline met aminoglycosiden *in vitro* heeft geresulteerd in aanzienlijke wederzijdse inactivatie; als deze groepen antibacteriële middelen gelijktijdig moeten worden toegediend, moeten ze op afzonderlijke locaties worden toegediend met een tussenpoos van ten minste 1 uur (zie rubriek 6.2).

Anticoagulantia:

Parenterale penicillines kunnen veranderingen veroorzaken in bloedplaatjesaggregatie en stollingstesten. Deze effecten kunnen additief zijn met anticoagulantia.

Bacteriostatische geneesmiddelen (chlooramfenicol, erytromycine, sulfonamiden en tetracyclinen):

Bacteriostatische geneesmiddelen kunnen het bactericide effect van penicillines verstoren; het is het beste om gelijktijdige therapie te vermijden.

Methotrexaat:

Gelijktijdig gebruik met penicillines heeft geleid tot een verminderde klaring van methotrexaat en dit effect resulteert in een verhoogde toxiciteit van methotrexaat. Patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden. Het kan nodig zijn om de dosering van leucovorine te verhogen en langer toe te dienen.

Probenecide:

Probenecide vermindert de renale tubulaire secretie van ampicilline en sulbactam bij gelijktijdig gebruik; dit effect resulteert in verhoogde en verlengde serumconcentraties, verlengde eliminatiehalfwaardetijd en een verhoogd risico op toxiciteit.

Interacties met laboratoriumtests:

Vals-positieve glycosurie kan worden waargenomen bij urineonderzoek met Benedict-reagens, Fehling-reagens en Clinitest. Na toediening van ampicilline aan zwangere vrouwen is een voorbijgaande daling van de plasmaconcentratie van totaal geconjugeerd oestriol, oestriol-glucuronide, geconjugeerd oestron en oestradiol waargenomen. Dit effect kan ook optreden bij toediening van Ampicilline/Sulbactam AptaPharma.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Voortplantingsstudies bij dieren hebben geen foetotoxische effecten van ampicilline of sulbactam aangetoond. Sulbactam en ampicilline passeren de placentabarrière.

De veiligheid voor gebruik tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. **Daarom mag Ampicilline/Sulbactam AptaPharma niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's.**

Borstvoeding

Ampicilline en sulbactam worden in lage concentraties (respectievelijk 0,11-3 mg/l en 0,13-2,8 mg/l) in de moedermelk uitgescheiden.

Bij moeders die borstvoeding geven, kan het gebruik van ampicilline en sulbactam diarree bij de baby veroorzaken.

Ampicilline en sulbactam mogen alleen tijdens de borstvoeding worden gebruikt als het potentiële voordeel het potentiële risico rechtvaardigt.

Vruchtbaarheid

Uit voortplantingsstudies bij dieren is niet gebleken dat sulbactam en ampicilline een schadelijk effect hebben op de vruchtbaarheid.

4.7 Effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Ampicilline/Sulbactam AptaPharma heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid, convulsies en slaperigheid kunnen echter optreden na toediening van Ampicilline/Sulbactam AptaPharma, daarom moet patiënten worden geadviseerd niet te rijden of machines te bedienen als zij deze ongewenste effecten ervaren.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden vermeld volgens de systeem/orgaanklassen van MedDRA en worden gerangschikt naar hun frequenties. De frequentiecategorieën voor elke bijwerking zijn gebaseerd op de volgende conventie: *zeer vaak* ($\geq 1/10$), *vaak* ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), *soms* ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), *zelden* ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), *zeer zelden* ($< 1/10.000$), *niet bekend* (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen in verband met het gebruik van ampicilline alleen kunnen worden waargenomen met Ampicilline/Sulbactam AptaPharma.

Systeemorgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Frequentie niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie Trombocytopenie Eosinofilie	Leukopenie Neutropenie		Hemolytische anemie Agranulocytose Trombocytopenische purpura
Immuunsysteemaandoeningen				Anafylactische shock Anafylactische reactie Anafylactoïde shock Anafylactoïde reactie Kounis-syndroom Hypersensitiviteit
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn		Stuip trekkingen Duizeligheid Slaperigheid
Bloedvataandoeningen	Flebitis			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree	Braken	Buikpijn Misselijkheid Glossitis	Pseudomembraneuze colitis Enterocolitis Melena Stomatitis Verkleuring van de tong
Lever- en galaandoeningen	Hyperbilirubinemie			Cholestatische hepatitis Cholestase Abnormale leverfunctie Geelzucht

Systeemorgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Frequentie niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag Pruritus		Stevens-Johnson syndroom Toxische epidermale necrolyse Erythema multiforme Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose Exfoliatieve dermatitis (zie rubriek 4.4) Angio-oedeem Erythema Urticaria
Nier- en urineweg-aandoeningen				Interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen	Pijn op de plaats van de injectie	Vermoeidheid, malaise		Reactie op de plaats van de injectie
Onderzoeken	Verhoogde alanine-aminotransferase Verhoogde aspartaataminotransferase			

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is beperkte informatie beschikbaar over de acute toxiciteit van ampicilline natrium en sulbactame natrium bij mensen. Overdosering van het geneesmiddel zal naar verwachting verschijnselen veroorzaken die voornamelijk een uitbreiding zijn van de bijwerkingen die bij het product zijn gemeld. Er moet rekening worden gehouden met het feit dat hoge CSF-concentraties van bèta-lactamantibiotica neurologische effecten, waaronder toevallen, kunnen veroorzaken.

Therapie

Omdat ampicilline en sulbactam beide uit de circulatie worden verwijderd door hemodialyse, kunnen deze procedures de eliminatie van het product uit het lichaam bevorderen als overdosering optreedt bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, Combinaties van penicillines, incl. bèta-lactamaseremmers
ATC code: J01CR01

Werkingsmechanisme

Biochemische studies met celvrije bacteriële systemen hebben aangetoond dat sulbactam een onomkeerbare remmer is van de meeste belangrijke bèta-lactamasen die voorkomen in penicillineresistente organismen. Hoewel de antibacteriële activiteit van sulbactam voornamelijk

beperkt is tot *Neisseriaceae*, werd het potentieel van sulbactam natrium in het voorkomen van de vernietiging van penicillines en cefalosporines door resistente organismen bevestigd in studies met hele organismen met resistente stammen, waarin sulbactam natrium duidelijke synergetische effecten vertoonde met penicillines en cefalosporines. Aangezien sulbactam ook bindt aan bepaalde penicillinebindende eiwitten, worden sommige gevoelige stammen gevoeliger voor de combinatie dan voor het bèta-lactam antibioticum alleen.

Het bacteriedodende bestanddeel van de combinatie is ampicilline dat, net als benzylpenicilline, werkt tegen gevoelige organismen tijdens de fase van actieve vermenigvuldiging door de biosynthese van celwand mucopeptide te remmen.

Antibacterieel spectrum

Ampicilline/Sulbactam Aptapharma heeft een breedspectrum antibacteriële activiteit tegen de onderstaande bacteriën:

Gram-positief:

Staphylococcus Aureus (gevoelig voor methicilline), *Staphylococcus epidermidis* (inclusief penicillineresistente en sommige methicillineresistente stammen); *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* en andere soorten Streptococcus;

Gram-negatief:

Haemophilus influenzae en *parainfluenzae* (zowel bèta-lactamase positieve als negatieve stammen); *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, Klebsiella soorten, Proteus-soorten (zowel indool-positief als indool-negatief),

Anaëroben

Bacteroides fragilis en aanverwante soorten

Resistente stammen

De prevalentie van verworven resistentie kan variëren tussen de verschillende diersoorten, landen en instellingen, en zelfs tussen de verschillende afdelingen van een ziekenhuis.

Zoals meestal het geval is bij bèta-lactam antibiotica, is ampicilline/sulbactam niet effectief bij infecties veroorzaakt door Chlamydia soorten en Mycoplasma soorten.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)* heeft voor ampicilline/sulbactam interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Ampicilline/sulbactam diffundeert gemakkelijk in de meeste lichaamsweefsels en -vloeistoffen. Penetratie in hersen- en ruggenmergvloeistof is laag, behalve wanneer hersenvliezen ontstoken zijn. Hoge concentraties sulbactam en ampicilline worden bereikt in het bloed na intraveneuze of intramusculaire toediening.

Eliminatie

Beide componenten hebben een halfwaardetijd van ongeveer 1 uur. Het grootste deel van het product wordt onveranderd uitgescheiden in de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De acute toxiciteit van sultamicilline (een oraal prodrug dat ampicilline en sulbactam afgeeft na *in vivo* hydrolyse) is laag. LD₅₀ van sultamicilline-tozilaat in knaagdieren was 7 g/kg na *per os* behandeling. Sulbactam alleen resulteerde in LD₅₀ >10 g/kg bij muizen na *per os* behandeling, terwijl deze waarde ongeveer 3,6 g/kg was na intraveneuze toediening. De overeenkomstige waarden bij ratten waren respectievelijk >4 g/kg en 3,4 g/kg.

Toxiciteit werd bepaald door herhaalde dosering van sultamicilline, sulbactam of een combinatie van sulbactam-ampicilline gedurende maximaal 6 maanden bij ratten en honden.

In de bovengenoemde toxiciteitsstudies werden effecten op de lever waargenomen na toediening van sultamicilline of sulbactam. Naast verhoogde leverenzymen (GOT, GPT, LDH, AP) werd ook dosis- en tijdafhankelijke glycogeenopslag in de lever gedetecteerd, die reversibel bleek te zijn na stopzetting van het geneesmiddel. Deze glycogeenopslag is niet geïdentificeerd met een bekende glycogeenopslagziekte.

In deze studies veroorzaakte sulbactam geen significante verandering in het glucosemetabolisme. Er werd geen klinisch relevant effect op de beschikbaarheid van glucose waargenomen bij patiënten met diabetes mellitus die langer dan 2 weken met sulbactam / ampicilline werden behandeld.

Glycogeenopslag wordt niet verwacht bij mensen na behandeling met sultamicilline in therapeutische doses vanwege de bereikte plasmaspiegels.

Naast de verwachte gebruikelijke reacties op antibioticatherapie (milde diarree of braken) werd geen verder bewijs van toxiciteit gedetecteerd.

Er zijn geen langetermijnstudies bij dieren uitgevoerd om de carcinogeniteit te evalueren.

In een groot aantal studies vertoonden noch sulbactam noch ampicilline significante mutagene effecten.

In voortplantingsstudies bij muizen en ratten werd sultamicilline gebruikt boven de menselijke dosis en toonde het geen bewijs van verminderde vruchtbaarheid of foetale schade.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Ampicilline/Sulbactam AptaPharma injectie en aminoglycosiden moeten afzonderlijk worden gereconstitueerd en toegediend, vanwege de *in vitro* inactivering van aminoglycosiden door een van de aminopenicillinen.

Ampicilline natrium is minder stabiel in oplossingen die glucose en andere koolhydraten bevatten en mag niet worden gemengd met bloedderivaten of eiwithydrolysaten.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Gereconstitueerde oplossing

De geconcentreerde oplossing voor intramusculaire toediening (gereconstitueerd met 0,5% lidocaïne en bewaard bij 25 °C) moet binnen 1 uur na reconstitutie worden gebruikt.

De chemische en fysieke stabiliteit tijdens gebruik voor gebruik met verschillende verdunningsmiddelen voor intraveneuze infusie is als volgt:

Verduunningsmiddel	Concentratie	Gebruiksperioden (in uren)	
		25°C	4°C
steriel water voor injectie	tot 30 mg/ml (20 mg ampicilline + 10 mg sulbactam)/ml		72
	tot 45 mg/ml (30 mg ampicilline + 15 mg sulbactam)/ml	8	48
natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)	tot 30 mg/ml (20 mg ampicilline + 10 mg sulbactam)/ml		72
	tot 45 mg/ml (30 mg ampicilline + 15 mg sulbactam)/ml	8	48
natriumlactaat	tot 45 mg/ml (30 mg ampicilline + 15 mg sulbactam)/ml	8	8
glucoseoplossing 50 mg/ml (5%)	tot 3 mg/ml (2 mg ampicilline + 1 mg sulbactam)/ml	4	
	tot 30 mg/ml (20 mg ampicilline + 10 mg sulbactam)/ml	2	4
glucoseoplossing 50 mg/ml (5%) in NaCl 4,5 mg/ml (0,45%)	tot 3 mg/ml (2 mg ampicilline + 1 mg sulbactam)/ml	4	
	tot 15 mg/ml (10 mg ampicilline + 5 mg sulbactam)/ml		4
invertsuiker 100 mg/ml (10%) in water	tot 3 mg/ml (2 mg ampicilline + 1 mg sulbactam)/ml	4	
	tot 30 mg/ml (20 mg ampicilline + 10 mg sulbactam)/ml		3
Ringer's lactaatoplossing	tot 45 mg/ml (30 mg ampicilline + 15 mg sulbactam)/ml	8	24

Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van openen/restitutie/verduunning het risico op microbiologische contaminatie uitsluit. Als dat niet gebeurt, vallen de bewaartijden en -condities tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na restitutie/verduunning zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampicilline/Sulbactam Aptapharma 1 g/0,5 g: heldere kleurloze glazen flacons van type I met een capaciteit van 20 ml met een stop van type I broombutylrubber met een diameter van 20 mm en een blauwe aluminium flip-off sluiting.

Ampicilline/Sulbactam Aptapharma 2 g/1 g: heldere kleurloze glazen flacons van type I met een capaciteit van 20 ml met een stop van type I broombutylrubber met een diameter van 20 mm en een oranje aluminium flip-off sluiting.

Geleverd in verpakkingen van 10 flacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik alleen gereconstitueerde/verdunde oplossingen die helder of melkachtig is en vrij van deeltjes. Voor eenmalig gebruik.

De volgende verdunningsmiddelvolumes kunnen worden gebruikt voor reconstitutie voor intramusculaire toediening of voor i.v. bolustoediening of voor intraveneuze toediening na verdere verdunning:

Totale dosis (g)	Gelijkwaardige dosering van ampicilline/sulbactam (g)	Grootte van de flacon	Verdunningsmiddelvolume (ml)	Onttrekkingsvolume * (ml)	Maximale eindconcentratie van ampicilline/sulbactam (mg/ml)
1,5	1,0/0,5	20 ml	3,2	4,0	250/125
3,0	2,0/1,0	20 ml	6,4	8,0	250/125

* Er is voldoende overschot aanwezig om het opzuigen en toedienen van de genoemde volumes mogelijk te maken.

Zie ook rubriek 4.2 en 6.3 voor compatibele verdunningsmiddelen.

Zie rubriek 6.2 voor gevallen van onverenigbaarheid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ampicilline/Sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie – RVG 132360
Ampicilline/Sulbactam AptaPharma 2 g/1 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie – RVG 132361

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 mei 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2 en 5.1: 10 april 2025