

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ampicillina e Sulbactam IBI 500 mg + 250 mg/1,6 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene:

Ampicillina sodica	531,5 mg	equivalente a	Ampicillina	500 mg
Sulbactam sodico	273,5 mg	equivalente a	Sulbactam	250 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere di colore bianco o quasi bianco e solvente per soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'uso del medicinale è indicato per il trattamento delle infezioni causate da batteri sensibili ad Ampicillina e Sulbactam IBI e resistenti alla monoterapia con ampicillina, quali:

- infezioni delle vie respiratorie superiori ed inferiori
- infezioni dell'apparato urinario superiore ed inferiore, incluse le infezioni renali
- infezioni intra-addominali
- infezioni degli organi genitali
- infezioni della pelle e dei tessuti molli
- profilassi perioperatoria di infezioni gravi nella chirurgia intra-addominale

Nel prescrivere una terapia antibiotica si deve fare riferimento alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Pazienti adulti e adolescenti (sopra i 40 kg)

Nei pazienti adulti la dose raccomandata varia da 3 g (2 g di ampicillina + 1 g di sulbactam) a 12 g (8 g di ampicillina + 4 g di sulbactam) somministrati giornalmente in dosi divise ogni 8 o 6 ore.

La somministrazione in dosi divise ogni 12 ore può essere presa in considerazione nel caso di infezioni lievi e di pazienti ambulatoriali.

La scelta del dosaggio e dello schema di somministrazione dipendono dalla gravità dell'infezione:

Gravità dell'infezione	Dosaggio giornaliero Ampicillina/Sulbactam IM/EV (g)
Lieve	3 g (2 g di ampicillina + 1 g di sulbactam) (IM)
Moderata	Fino a 6 g (4 g di ampicillina + 2 g di sulbactam) (IM/EV)
Grave	Fino a 12 g (8 g di ampicillina + 4 g di sulbactam) (IM/EV)

Pazienti in età pediatrica

Per i bambini di età superiore a 2 anni la dose raccomandata è 150 mg/kg/giorno (100 mg/kg/giorno di ampicillina + 50 mg/kg/giorno di sulbactam). La dose terapeutica deve essere somministrata in tre o quattro dosi uguali.

Ampicillina e Sulbactam IBI non deve essere somministrato per via intramuscolare ai neonati, ai lattanti e ai bambini fino a 2 anni di età.

Ampicillina e Sulbactam IBI deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa secondo le seguenti indicazioni:

- Nei neonati dalla seconda settimana di vita in poi, lattanti e bambini fino a 2 anni la dose raccomandata è 150 mg/kg/giorno (100 mg/kg/giorno di ampicillina + 50 mg/kg/giorno di sulbactam). La dose terapeutica deve essere somministrata in tre o quattro dosi uguali
- Nei neonati nella prima settimana di vita la dose raccomandata è 75 mg/kg/giorno (corrispondenti a 50

mg/kg/giorno di ampicillina + 25 mg/kg/giorno di sulbactam). La dose terapeutica deve essere somministrata in due dosi uguali

- Nei neonati prematuri la dose raccomandata nelle prime quattro settimane e fino alla sesta settimana è di 75 mg/kg/giorno (corrispondenti a 50 mg/kg/giorno di ampicillina + 25 mg/kg/giorno di sulbactam). La dose terapeutica deve essere somministrata in due dosi uguali

Insufficienza renale

Nei pazienti con grave insufficienza renale la somministrazione di ampicillina e sulbactam deve essere stabilita e controllata e deve essere effettuata con una minore frequenza, secondo la seguente tabella:

Clearance della Creatinina (ml/min)	Intervallo tra le dosi raccomandato
≥ 30	6h-8h
15-29	12 h
5-14	24 h
< 5	48 h

Pazienti in dialisi

Sulbactam ed Ampicillina sono ugualmente eliminati dal sangue mediante emodialisi.

Pertanto la somministrazione di Ampicillina e Sulbactam IBI deve avvenire immediatamente dopo la dialisi e in seguito ad intervalli di 48 ore fino alla dialisi successiva.

Profilassi perioperatoria di infezioni gravi nella chirurgia intra-addominale

Per la profilassi delle infezioni chirurgiche devono essere somministrati da 1,5 (1 g di ampicillina + 500 mg di sulbactam) a 3 g (2 g di ampicillina + 1g di sulbactam) di Ampicillina e Sulbactam IBI al momento dell'induzione dell'anestesia e il dosaggio deve essere ripetuto ogni 6 - 8 ore. La somministrazione di Ampicillina e Sulbactam IBI viene generalmente terminata 24 ore dopo l'operazione, a meno che non sia indicato l'uso terapeutico.

Dosaggio durante la gravidanza

Si deve fare attenzione poiché la dose di ampicillina nel plasma delle donne in gravidanza diminuisce fino al 50%.

Durata della somministrazione

Il trattamento viene normalmente continuato fino a 48 ore dopo che la febbre e i segni anormali si sono risolti. Il trattamento viene generalmente somministrato da 5 a 14 giorni, ma può essere prolungato, oppure una dose aggiuntiva di ampicillina può essere somministrata in caso di infezioni molto gravi. La dose totale di sulbactam non deve superare i 4 g al giorno.

Nel trattamento di infezioni da streptococchi beta-emolitici è indicata una terapia di almeno 10 giorni in modo da prevenire complicazioni tardive (ad esempio, febbre reumatica, glomerulonefrite).

Somministrazione

La combinazione di ampicillina e sulbactam può essere somministrata sia per via intramuscolare che per via endovenosa.

Gli aminoglicosidi sono inattivati in vitro dall'ampicillina: quindi si deve evitare di mescolare gli aminoglicosidi con ampicillina e sulbactam nella soluzione da somministrare. Il limite di tempo fra due somministrazioni separate deve essere di almeno un'ora. Il sito di iniezione degli aminoglicosidi deve essere diverso da quello dell'Ampicillina e Sulbactam.

I seguenti farmaci devono essere somministrati separatamente poiché sono incompatibili con Ampicillina e Sulbactam: metronidazolo, derivati delle tetraciline, sodio tiopentale, prednisolone, procaina al 2%, suxametonio cloruro e noradrenalina.

Uso endovenoso

Ampicillina e Sulbactam IBI può essere ricostituito con il solvente annesso alla confezione (acqua per preparazioni iniettabili) o con soluzioni compatibili. Ampicillina e Sulbactam IBI può essere somministrato o in bolo per iniezione endovenosa in almeno 3 minuti o come infusione endovenosa in 15-30 minuti (vedere paragrafo 6.6).

Uso intramuscolare

La polvere sterile può essere disciolta nel solvente annesso alla confezione (acqua per preparazioni iniettabili) o in una soluzione di lidocaina cloridrato 5 mg/ml (0,5%) (vedere paragrafo 6.6).

Ampicillina e Sulbactam deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare profonda (per le controindicazioni vedere paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'ampicillina, al sulbactam, alle penicilline o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Infezioni causate da virus erpetici, nella mononucleosi infettiva e nella leucemia linfatica
- Ampicillina e Sulbactam IBI non deve essere somministrato per via intramuscolare ai neonati prematuri e a termine, ai lattanti e ai bambini fino a 2 anni di età
- La somministrazione di Ampicillina e Sulbactam IBI con lidocaina per iniezione intramuscolare è controindicata durante la gravidanza e l'allattamento (vedere il paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Sono state riferite in pazienti trattati con penicilline reazioni anafilattiche gravi e talvolta fatali.

Queste reazioni insorgono in soggetti con precedente ipersensibilità alle penicilline e/o ad altri allergeni. Sono stati segnalati casi di soggetti con un'anamnesi positiva per ipersensibilità alle penicilline che hanno manifestato gravi reazioni quando trattati con cefalosporine. Prima di iniziare un trattamento con una penicillina, si deve eseguire un'anamnesi accurata per evidenziare precedenti reazioni di ipersensibilità alle penicilline, cefalosporine e altri farmaci.

Se si verifica una reazione allergica, il trattamento deve essere sospeso e deve essere adottata una terapia appropriata.

Le reazioni anafilattiche gravi richiedono un trattamento di emergenza con adrenalina. Inoltre, quando richiesto, è necessario somministrare ossigeno, steroidi per via endovenosa e respirazione assistita, ivi inclusa l'intubazione.

Essendo la mononucleosi una malattia virale, gli antibiotici della classe dell'ampicillina non devono essere somministrati ai pazienti con questa infezione.

In una percentuale molto alta di pazienti affetti da mononucleosi, quando trattati con penicilline, si manifesta rash cutaneo.

Come con molti altri antibiotici, la possibilità di superinfezioni dovute ad organismi resistenti, inclusi i miceti, deve essere monitorata durante la terapia. In caso di superinfezione il farmaco deve essere sospeso e deve essere istituita una terapia appropriata.

Come per altri farmaci per uso sistemico, in caso di terapia prolungata (più di una e fino a due settimane) si consiglia di monitorare periodicamente la funzionalità dei principali sistemi e apparati, inclusi il sistema renale, il sistema epatico e il sistema ematopoietico. Il monitoraggio è molto importante nei neonati, specialmente nei prematuri, e nelle altre età pediatriche.

In pazienti con insufficienza renale, le cinetiche di eliminazione di ampicillina e sulbactam sono similmente influenzate, quindi il rapporto delle loro concentrazioni plasmatiche rimane costante.

In questi pazienti il dosaggio di ampicillina e sulbactam deve essere monitorato e somministrato con una minore frequenza, secondo la pratica usuale per l'ampicillina.

Nel trattamento di pazienti che devono assumere una limitata quantità di sodio, si deve considerare che la confezione da 500 mg di ampicillina e 250 mg di sulbactam contiene approssimativamente 57,5 mg (2,5 mmol) di sodio.

In presenza di diarrea grave e persistente, deve essere valutata la possibilità di colite pseudomembranosa correlata all'uso di antibiotici. Pertanto in tal caso la somministrazione di Ampicillina /Sulbactam deve essere immediatamente sospesa e deve essere adottata una terapia appropriata. E' controindicato in questi casi l'uso di farmaci inibitori della peristalsi.

Nei neonati l'emivita dei due principi attivi è prolungata ed è approssimativamente 7,9 ore per il sulbactam e

9,4 ore per l'ampicillina. In questi soggetti la dose terapeutica deve essere somministrata in due dosi divise, secondo la pratica usuale per l'ampicillina.

L'ampicillina riduce la fermentazione dei carboidrati a livello del colon ed una dieta ricca in carboidrati non assorbibili aumenta il rischio di diarrea associata agli antibiotici. Consultare un medico per conoscere quali sono le fonti di carboidrati non digeribili.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni

Effetti di altri medicinali

L'acido acetilsalicilico, l'indometacina e il fenilbutazone diminuiscono l'escrezione delle penicilline.

Allopurinolo

L'incidenza dei rash dovuti all'ampicillina è aumentata dalla somministrazione concomitante di allopurinolo ed ampicillina. Non è noto se il potenziamento dei casi di rash dell'ampicillina sia dovuto all'allopurinolo o all'iperuricemia presente in questi pazienti.

Contraccettivi ormonali orali

L'uso concomitante di aminopenicilline e contraccettivi orali è stato collegato alla possibilità di una diminuzione dei livelli plasmatici degli estrogeni e del progesterone, e può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali.

Le pazienti devono essere avvertite di usare misure contraccettive supplementari non-ormonali.

Metotressato

La somministrazione concomitante di metotressato può abbassare la clearance renale del metotressato stesso e può dar luogo ad un aumento della sua tossicità. I livelli sierici di metotressato devono essere strettamente monitorati.

Altri antibiotici o chemioterapici

Le aminopenicilline non devono essere usate in concomitanza con antibiotici batteriostatici. Esiste la possibilità che l'azione antibatterica dell'amoxicillina sia antagonizzata nella co-somministrazione con macrolidi, tetracicline, sulfonamidi o cloramfenicolo.

Gli aminoglicosidi sono inattivati in vitro dall'ampicillina: quindi si deve evitare di mescolare gli aminoglicosidi con ampicillina e sulbactam nella soluzione per l'infusione.

Anticoagulanti

Gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin, possono essere aumentati dall'uso concomitante di anticoagulanti cumarinici. Sono infatti stati osservati cambiamenti nell'aggregazione piastrinica e un prolungamento dei tempi di protrombina.

Probenecid

Il probenecid diminuisce la secrezione tubulare renale dell'ampicillina e sulbactam; di conseguenza l'uso concomitante può risultare in un incremento e prolungamento delle concentrazioni sieriche dell'ampicillina e sulbactam.

Influenza sulle analisi di laboratorio

Un'alta concentrazione di ampicillina nelle urine può generare falsi positivi di glicosuria specialmente quando vengono usati il Clinitest™, la Soluzione di Benedict o la Soluzione di Fehling. Si consiglia l'uso dei test del glucosio basati sulla reazione enzimatica di ossidazione del glucosio (Clinistix™ or Testape™).

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Dati su un numero limitato di donne in gravidanza esposte, non indicano effetti avversi dell'Ampicillina e Sulbactam nella gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Tuttavia, mancano i dati relativi all'assunzione del farmaco nel primo trimestre di esposizione. Non sono stati osservati effetti teratogeni durante gli esperimenti sugli animali (vedere il paragrafo 5.3). In gravidanza Ampicillina/Sulbactam non deve essere usato se non in caso di reale necessità.

Allattamento

L'ampicillina e il sulbactam vengono escreti nel latte umano. Sebbene l'escrezione di entrambi i farmaci sia bassa, nei bambini allattati si possono verificare diarrea, infezioni fungine delle mucose e sensibilizzazioni allergiche. Si deve decidere se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Ampicillina e Sulbactam IBI, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino ed il beneficio della terapia con Ampicillina e Sulbactam IBI per la donna.

Informazioni supplementari per la polvere per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

Ampicillina e sulbactam con lidocaina è controindicato durante la gravidanza. Non sono disponibili studi clinici controllati e dati su donne in gravidanza. I dati sugli animali non rivelano effetti indesiderati sulla riproduzione. Negli studi sugli animali il trattamento con lidocaina ha mostrato alcune evidenze di cambiamenti neuro-comportamentali, ma non sono stati osservati effetti embriotossici e teratogeni. La lidocaina passa in piccole quantità nel latte. L'ampicillina e sulbactam con lidocaina è controindicato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchine

Ampicillina/sulbactam non dovrebbe avere alcun effetto sulla capacità di guidare o di usare macchinari, ma ci sono indicazioni di alcuni effetti avversi (vedere il paragrafo 4.8), perciò prima di guidare o usare macchinari il paziente dovrebbe essere informato di eventuali sue reazioni al farmaco. Questi effetti possono essere aumentati dall'assunzione di alcool.

4.8 Effetti indesiderati

Molto comuni (> 1/10)

Comuni (> 1/100, <1/10)

Non comuni (>1/1000 <1/100)

Rari (> 1/10000, <1/1000)

Molto rari (< 1/10000)

Reazioni generali e in sede di iniezione

Molto comuni: dolore in sede dell'iniezione associato alla somministrazione intramuscolare.

Comuni: dolore in sede dell'iniezione associato alla somministrazione endovenosa; flebite dopo somministrazione endovenosa; diarrea.

Reazioni della pelle e dei tessuti sottocutanei

Non comuni: rash cutaneo, prurito, ed altre reazioni della pelle.

La tipica reazione cutanea associata all'ampicillina, simile al morbilli (esantema associato all'ampicillina), che si manifesta da 5 a 11 giorni dopo l'inizio del trattamento, non preclude necessariamente successive terapie con derivati della penicillina.

Reazioni a carico del sistema nervoso

Non comuni: vertigini e mal di testa.

Reazioni neurotossiche (crampi) nei casi di meningite o epilessia, in particolare dopo la somministrazione di alte dosi o in presenza di disfunzione renale.

Reazioni a carico dell'apparato urinario e dei reni

Rare: nefriti interstiziali; cristalluria dovuta ad un alto dosaggio per via endovenosa.

Reazioni a carico del sangue e del sistema linfatico

Molto rare: alterazioni dei valori ematici, quali anemia reversibile, anemia emolitica, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia. Alterazioni della coagulazione del sangue.

Reazioni a carico dell'apparato epato-biliare

Molto rare: aumento transitorio e reversibile delle transaminasi (SGOT [ALT], SGPT [AST]), bilirubinemia, valori funzionali epatici alterati, itterizia.

Reazioni a carico dell'apparato muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa

Molto rare: aumento transitorio e di lieve entità della creatinfosfochinasi (CPK).

Reazioni a carico dell'apparato gastrointestinale

Si possono verificare nausea, vomito, meteorismo e diarrea. In presenza di diarrea grave e persistente, deve essere valutata la possibilità di colite pseudomembranosa correlata agli antibiotici, che può essere mortale. Pertanto in tal caso la somministrazione di Ampicillina/Sulbactam deve essere immediatamente sospesa e deve essere adottata una terapia appropriata (per es. 250 mg di vancomicina orale per quattro volte al giorno). È controindicato l'uso di farmaci inibitori della peristalsi.

Reazioni di ipersensibilità

Si possono verificare reazioni di ipersensibilità quali orticaria, febbre, eruzioni maculo-papulose. Se si verificano questi sintomi, bisogna sospendere il farmaco e consultare il medico curante.

Una reazione immediata sottoforma di orticaria indica in genere una effettiva allergia alla penicillina e richiede la sospensione del trattamento.

Si possono verificare reazioni di ipersensibilità gravi ed acute quali: edema facciale, rigonfiamento della lingua, rigonfiamento della laringe con restringimento delle vie respiratorie, gravi reazioni cutanee come eritema essudativo multiforme, sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi cutanea tossica (sindrome di Lyell), tachicardia, dispnea, febbre da farmaco, eosinofilia, malattia del siero, anemia emolitica, vasculite e nefrite allergica, ipotensione, reazioni anafilattoidi, shock anafilattico.

In presenza di tali reazioni, può essere necessaria l'immediata assistenza medica.

I funghi della pelle e le penicilline possono avere delle proprietà antigeniche in comune, di conseguenza le reazioni di ipersensibilità osservate dopo un secondo contatto, si possono verificare anche alla prima somministrazione di penicillina in una persona che è affetta o che è stata affetta da infezioni fungine cutanee.

Reazioni generali e in sede di iniezione

Rare: come per gli altri antibiotici parenterali, il dolore in sede di iniezione, in particolare associato alla via di somministrazione intramuscolare, è uno dei principali effetti avversi. In alcuni pazienti si possono verificare flebiti o reazioni in sede di iniezione.

Debolezza, sonnolenza.

Reazioni avverse generalmente associate alla sola ampicillina si possono verificare anche con ampicillina/sulbactam. Altre reazioni avverse che sono state riportate in casi rari per la sola ampicillina, quali artralgia, stomatiti, lingua nera, agranulocitosi, edema angioneurotico ereditario, dermatite esfoliativa ed eritema multiforme, come anche shock anafilattico dovuto a ipersensibilità alla penicillina, non possono essere del tutto escluse con l'uso di ampicillina/sulbactam.

4.9 Sovradosaggio

Trattamento di emergenza, sintomi e terapia

I sintomi da sovradosaggio sono simili a quelli descritti per gli effetti avversi di Ampicillina e Sulbactam IBI (vedere il paragrafo 4.8).

Queste reazioni in alcuni casi possono apparire in una forma più frequente e grave. Concentrazioni molto elevate di antibiotici beta-lattamici possono causare attacchi cerebrali (epilettici). In questi casi l'eliminazione di Ampicillina/Sulbactam può essere aumentata dall'emodialisi.

Lo shock anafilattico, che si verifica molto raramente anche se sempre in forma acuta, non deve essere considerato come un'intossicazione.

Terapia

Somministrazione di diazepam per sedare gli attacchi convulsivi dovuti a sovradosaggio.

In caso di shock anafilattico deve essere immediatamente adottata una terapia adeguata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo Farmacoterapeutico:

Antibatterico per uso sistemico - Codice ATC: J01CR01

Meccanismo di azione

L'ampicillina agisce attraverso l'inibizione della biosintesi del mucopeptide della parete cellulare.

L'ampicillina ha un ampio spettro di azione battericida verso molti batteri Gram-positivi e Gram-negativi aerobi e anaerobi, ma viene degradata dalle beta-lattamasi. Molte beta-lattamasi ritrovate in microrganismi resistenti alle penicilline e alle cefalosporine sono inibite in maniera irreversibile dal sulbactam, che da solo ha una scarsa attività battericida.

L'inibizione della beta-lattamasi da parte del sulbactam è un processo che avviene in due fasi. Inizialmente il sulbactam forma in modo reversibile con la beta-lattamasi un complesso inibitore dell'enzima inattivo. In dipendenza del tempo e della concentrazione il complesso evolve in una o più proteine inattivate irreversibilmente.

La capacità del sulbactam di proteggere i microrganismi resistenti dalla loro degradazione per opera delle penicilline e cefalosporine è stata confermata in tutti gli studi in vivo effettuati usando ceppi resistenti. In questi studi il sulbactam ha dimostrato un'attività sinergica con le penicilline e le cefalosporine. Dal momento che il sulbactam si lega agli stessi siti di legame delle proteine che legano le penicilline, alcuni ceppi sensibili sono ancora più sensibili a questa combinazione rispetto agli antibiotici beta-lattamici da soli.

Effetti farmacodinamici

Ampicillina e sulbactam è una combinazione di un antibiotico beta-lattamico (ampicillina) e di un inibitore irreversibile delle beta-lattamasi (sulbactam). Il sulbactam da solo, ha una scarsa attività antibatterica, che è molto poco utile eccetto contro le *Neisseriaceae*, l'*Acinobacter calcoaceticus*, *Bacteroides spp*, *Branhamella catarrhalis* e *Pseudomonas cepacia*, ma la combinazione con l'ampicillina ristabilisce l'attività dell'ampicillina contro i ceppi produttori di beta-lattamasi.

La combinazione, esclusivamente per uso parenterale, ha un ampio spettro di attività antibatterica nei confronti di batteri Gram-positivi e Gram-negativi, aerobi e anaerobi, inclusi i ceppi che producono β -lattamasi:

Breakpoints:

breakpoints secondo il CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie):

Batteri sensibili	Batteri resistenti
≤ 4 mg/l	≥ 16 mg/l

breakpoints secondo il CLSI (US Clinical Laboratory Standards Institute):

Batteri	sensibili**	resistenti**
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8/4 mg/l	≥ 32/16 mg/l
<i>Staphylococcus spp.*</i>	≤ 8/4 mg/l	≥ 32/16 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> and <i>H. parainfluenzae</i>	≤ 2/1 mg/l	≥ 4/2 mg/l

* Per *Staphylococcus spp.* possono essere utilizzati i risultati dei test da oxacillina. I ceppi di *Staphylococcus spp.* meticillina (oxacillina)-resistenti devono essere considerati resistenti, indipendentemente dai risultati dei test ottenuti

** I breakpoints indicati sono validi per le seguenti concentrazioni: ampicillina : sulbactam = 2 : 1

La prevalenza di resistenza acquisita per alcune specie selezionate può variare in funzione della geografia e del tempo ed è auspicabile che ci sia un'informazione locale sulla resistenza, specialmente per il trattamento di infezioni gravi.

In base alla necessità, il parere di un esperto deve essere richiesto quando la prevalenza locale di resistenza è tale che in alcuni tipi di infezioni è discutibile l'utilità dell'antibiotico.

Gli organismi sensibili ad ampicillina/sulbactam osservati in studi clinici europei condotti su pazienti adulti o bambini con vari tipi di infezioni e pubblicati dal 1991 al 2006, sono stati schematizzati nella seguente tabella.

Si deve considerare che questa informazione dà solo un'indicazione approssimativa sulla probabilità che un microrganismo sia sensibile ad Ampicillina e Sulbactam IBI.

Specie comunemente sensibili
<i>Microrganismi aerobi Gram-positivi</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (including penicillin-intermediate strains)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus of the viridans-group</i> [^]
<i>Microrganismi aerobi Gram-negativi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Anaerobic micro-organisms</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
Specie per le quali una resistenza acquisita può essere un problema
<i>Microrganismi aerobi Gram-positivi:</i>
<i>Enterococcus faecium</i> ⁺
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Microrganismi aerobi Gram-negativi</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
Organismi resistenti
<i>Microrganismi aerobi Gram-positivi</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant)
<i>Aerobic Gram-negative micro-organisms</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

<i>Other micro-organisms</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

* In alcune zone geografiche il tasso di resistenza è superiore al 50%

^ Gruppi eterogenei di alcune specie di *Streptococcus*. Il tasso di resistenza può variare tra specie diverse

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sia l'ampicillina che il sulbactam mostrano proprietà farmacocinetiche molto simili, in particolare dopo iniezione parenterale hanno gli stessi valori della concentrazione sierica massima, della clearance renale, dell'emivita e della biodisponibilità.

Biodisponibilità:

Dopo un'iniezione intramuscolare la biodisponibilità del sulbactam è totale e comparabile a quella dell'ampicillina.

Se i farmaci vengono somministrati singolarmente o in combinazione, la biodisponibilità è approssimativamente del 100%.

Distribuzione e diffusione:

Ampicillina e sulbactam hanno lo stesso volume di distribuzione (23L).

Si è visto che sia l'ampicillina che il sulbactam hanno un legame reversibile con le proteine plasmatiche umane, pari a circa il 28% per l'ampicillina ed a circa il 38% per il sulbactam.

Dopo un'iniezione endovenosa di 0.5 g di sulbactam ed 1 g di ampicillina, la concentrazione sierica massima riscontrata è pari a 30 mg/L per il sulbactam ed a 58 mg/L per l'ampicillina.

Dopo un'iniezione intramuscolare di 0.5 g di sulbactam ed 1 g di ampicillina, la concentrazione sierica massima riscontrata è pari a 13 mg/L per il sulbactam ed a 18 mg/L per l'ampicillina.

Sia il sulbactam che l'ampicillina penetrano rapidamente nella pelle e nel liquido peritoneale.

Ampicillina e sulbactam non raggiungono livelli efficaci nel liquido cerebrospinale, tranne in presenza di infiammazione delle meningi (concentrazione plasmatica di sulbactam pari al 20% e di ampicillina pari al 25-35%).

Ampicillina e sulbactam vengono assorbiti anche attraverso la barriera placentare.

Biotrasformazione:

Ampicillina e sulbactam non vengono metabolizzati.

Eliminazione:

Ampicillina e sulbactam vengono escreti nelle urine in forma attiva (75-85% di sulbactam ed 85% di ampicillina). L'emivita di eliminazione di entrambe i farmaci è approssimativamente di 1 ora.

L'eliminazione di ampicillina/sulbactam diminuisce in pazienti con insufficienza renale.

L'emivita aumenta, da 1 a 20 ore, quando la clearance renale diminuisce da 40 a 5 ml/min.

E' stata osservata una riduzione dell'escrezione renale relativa alla funzione renale del bambino:

T1/2 del sulbactam: 7.9 ore (con una variazione da 3 a 21 ore)

T1/2 dell'ampicillina: 9.4 ore (con una variazione da 2 a 21 ore)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non dimostrano un particolare rischio per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di tossicità e genotossicità di dosi ripetute. Non sono stati eseguiti studi a lungo termine per valutare il potenziale cancerogeno.

Negli studi di embriotossicità, la combinazione di ampicillina e sulbactam non ha dimostrato effetti teratogeni e in altri studi non sono stati osservati effetti sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Fiale di solvente per uso intramuscolare ed endovenoso: acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci eccetto quelli indicati al paragrafo 6.6

6.3 Validità

2 anni

Dopo la ricostituzione la soluzione deve essere usata immediatamente ed ogni residuo deve essere scartato

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna precauzione particolare per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ampicillina e Sulbactam IBI è disponibile nei seguenti confezionamenti:

- Astuccio di cartone contenente: 500 mg + 250 mg di Ampicillina/Sulbactam in polvere in un flaconcino di vetro da 20 ml; 1,6 ml di acqua per preparazioni iniettabili in una fiala solvente di vetro
- 1 flaconcino di polvere + 1 fiala solvente

6.6 Precauzioni particolari per l'uso, lo smaltimento e la manipolazione

Uso endovenoso

Iniezione endovenosa: la polvere sterile contenuta nel flaconcino deve essere ricostituita con la fiala solvente (acqua per preparazioni iniettabili) annessa alla confezione e somministrata in bolo in almeno 3 minuti, dopo completa dissoluzione (vedere paragrafo 4.2).

Infusione endovenosa: la polvere sterile contenuta nel flaconcino può essere ricostituita con la fiala solvente (acqua per preparazioni iniettabili) annessa alla confezione e poi ulteriormente diluita con 50/100 ml di una delle soluzioni compatibili o essere ricostituita direttamente con 50/100 ml di una delle soluzioni compatibili (non con acqua per preparazioni iniettabili) e somministrata in 15 - 30 minuti (vedere paragrafo 4.2).

Ampicillina e Sulbactam IBI è compatibile con le seguenti soluzioni solventi:

- soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0.9%)
- soluzione di sodio lattato
- soluzione di Ringer lattato
- soluzione per infusione di glucosio 50 mg/ml (5%)
- soluzione per infusione di saccarosio 100 mg/ml (10%)

Dopo la ricostituzione la soluzione deve essere usata immediatamente e ogni residuo deve essere eliminato.

Uso intramuscolare

La polvere sterile contenuta nel flaconcino deve essere ricostituita con la fiala solvente (acqua per preparazioni iniettabili) annessa alla confezione o con circa 2 ml di una soluzione di lidocaina cloridrato 0,5% (per le controindicazioni vedere paragrafo 4.3). La soluzione deve essere somministrata mediante iniezione intramuscolare profonda (vedere paragrafo 4.2).

Dopo la ricostituzione la soluzione deve essere usata immediatamente e ogni residuo deve essere eliminato.

La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per la presenza di particelle e la mancanza di colore prima della somministrazione. La soluzione ricostituita è limpida e incolore.

Per uso singolo soltanto. Le soluzioni non utilizzate ed i flaconcini devono essere adeguatamente smaltiti secondo le disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini S.p.A. - Via Fossignano 2 - Aprilia (LT) – Italy

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ampicillina e Sulbactam IBI 500 mg + 250 mg/1,6 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile -1
flaconcino polvere + 1 fiala solvente da 1,6 ml AIC N. 036624029

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2006/Agosto 2011

10. DATA DI REVISIONE DELTESTO

Luglio 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ampicillina e Sulbactam IBI 1 g + 500 mg/3,2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene:

Ampicillina sodica	1063 mg	equivalente a	Ampicillina	1000 mg
Sulbactam sodico	547 mg	equivalente a	Sulbactam	500 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere di colore bianco o quasi bianco e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'uso del medicinale è indicato per il trattamento delle infezioni causate da batteri sensibili ad Ampicillina e Sulbactam IBI e resistenti alla monoterapia con ampicillina, quali:

- infezioni delle vie respiratorie superiori ed inferiori
- infezioni dell'apparato urinario superiore ed inferiore, incluse le infezioni renali
- infezioni intra-addominali
- infezioni degli organi genitali
- infezioni della pelle e dei tessuti molli
- profilassi perioperatoria di infezioni gravi nella chirurgia intra-addominale

Nel prescrivere una terapia antibiotica si deve fare riferimento alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Pazienti adulti e adolescenti (sopra i 40 kg)

Nei pazienti adulti la dose raccomandata varia da 3 g (2 g di ampicillina + 1 g di sulbactam) a 12 g (8 g di ampicillina + 4 g di sulbactam) somministrati giornalmente in dosi divise ogni 8 o 6 ore.

La somministrazione in dosi divise ogni 12 ore può essere presa in considerazione nel caso di infezioni lievi e di pazienti ambulatoriali.

La scelta del dosaggio e dello schema di somministrazione dipendono dalla gravità dell'infezione:

Gravità dell'infezione	Dosaggio giornaliero Ampicillina/Sulbactam IM/EV (g)
Lieve	3 g (2 g di ampicillina + 1 g di sulbactam) (IM)
Moderata	Fino a 6 g (4 g di ampicillina + 2 g di sulbactam) (IM/EV)
Grave	Fino a 12 g (8 g di ampicillina + 4 g di sulbactam) (IM/EV)

Pazienti in età pediatrica

Ampicillina e Sulbactam IBI non deve essere somministrato per via intramuscolare ai neonati, ai lattanti e ai bambini fino a 2 anni di età.

Per i bambini di età superiore a 2 anni la dose raccomandata è 150 mg/kg/giorno (100 mg/kg/giorno di ampicillina + 50 mg/kg/giorno di sulbactam). La dose terapeutica deve essere somministrata in tre o quattro dosi uguali.

Insufficienza renale

Nei pazienti con grave insufficienza renale la somministrazione di ampicillina e sulbactam deve essere stabilita e controllata e deve essere effettuata con una minore frequenza, secondo la seguente tabella:

Clearance della Creatinina (ml/min)	Intervallo tra le dosi raccomandato
≥ 30	6h-8h
15-29	12 h
5-14	24 h
< 5	48 h

Pazienti in dialisi

Sulbactam ed Ampicillina sono ugualmente eliminati dal sangue mediante emodialisi.

Pertanto la somministrazione di Ampicillina e Sulbactam IBI deve avvenire immediatamente dopo la dialisi e in seguito ad intervalli di 48 ore fino alla dialisi successiva.

Profilassi perioperatoria di infezioni gravi nella chirurgia intra-addominale

Per la profilassi delle infezioni chirurgiche devono essere somministrati da 1,5 (1 g di ampicillina + 500 mg di sulbactam) a 3 g (2 g di ampicillina + 1g di sulbactam) di Ampicillina e Sulbactam IBI al momento dell'induzione dell'anestesia e il dosaggio deve essere ripetuto ogni 6 - 8 ore. La somministrazione di Ampicillina e Sulbactam IBI viene generalmente terminata 24 ore dopo l'operazione, a meno che non sia indicato l'uso terapeutico.

Dosaggio durante la gravidanza (vedere il paragrafo 4.3)

Si deve fare attenzione poiché la dose di ampicillina nel plasma delle donne in gravidanza diminuisce fino al 50%.

Durata della somministrazione

Il trattamento viene normalmente continuato fino a 48 ore dopo che la febbre e i segni anormali si sono risolti. Il trattamento viene generalmente somministrato da 5 a 14 giorni, ma può essere prolungato, oppure una dose aggiuntiva di ampicillina può essere somministrata in caso di infezioni molto gravi. La dose totale di sulbactam non deve superare i 4 g al giorno.

Nel trattamento di infezioni da streptococchi beta-emolitici è indicata una terapia di almeno 10 giorni in modo da prevenire complicazioni tardive (ad esempio, febbre reumatica, glomerulonefrite).

Somministrazione

La combinazione di ampicillina e sulbactam può essere somministrata solo per via intramuscolare.

Gli aminoglicosidi sono inattivati in vitro dall'ampicillina: quindi si deve evitare di mescolare gli aminoglicosidi con ampicillina e sulbactam nella soluzione da somministrare. Il limite di tempo fra due somministrazioni separate deve essere di almeno un'ora. Il sito di iniezione degli aminoglicosidi deve essere diverso da quello dell'Ampicillina e Sulbactam.

I seguenti farmaci devono essere somministrati separatamente poiché sono incompatibili con Ampicillina e Sulbactam: metronidazolo, derivati delle tetracicline, sodio tiopentale, prednisolone, procaina al 2%, suxametonio cloruro e noradrenalina.

Uso intramuscolare

La polvere sterile può essere disciolta nel solvente annesso alla confezione (soluzione di lidocaina cloridrato) (vedere paragrafo 6.6). Ampicillina e sulbactam può essere somministrato mediante iniezione intramuscolare profonda (per le controindicazioni vedere paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'ampicillina, al sulbactam, alle penicilline o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Infezioni causate da virus erpetici, nella mononucleosi infettiva e nella leucemia linfatica
- Ampicillina e Sulbactam IBI non deve essere somministrato per via intramuscolare ai neonati prematuri e

- a termine, ai lattanti e ai bambini fino a 2 anni di età
- La somministrazione di Ampicillina e Sulbactam IBI con lidocaina per iniezione intramuscolare è controindicata durante la gravidanza e l'allattamento (vedere il paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Sono state riferite in pazienti trattati con penicilline reazioni anafilattiche gravi e talvolta fatali.

Queste reazioni insorgono in soggetti con precedente ipersensibilità alle penicilline e/o ad altri allergeni. Sono stati segnalati casi di soggetti con un'anamnesi positiva per ipersensibilità alle penicilline che hanno manifestato gravi reazioni quando trattati con cefalosporine. Prima di iniziare un trattamento con una penicillina, si deve eseguire un'anamnesi accurata per evidenziare precedenti reazioni di ipersensibilità alle penicilline, cefalosporine e altri farmaci.

Se si verifica una reazione allergica, il trattamento deve essere sospeso e deve essere adottata una terapia appropriata.

Le reazioni anafilattiche gravi richiedono un trattamento di emergenza con adrenalina. Inoltre, quando richiesto, è necessario somministrare ossigeno, steroidi per via endovenosa e respirazione assistita, ivi inclusa l'intubazione.

Essendo la mononucleosi una malattia virale, gli antibiotici della classe dell'ampicillina non devono essere somministrati ai pazienti con questa infezione.

In una percentuale molto alta di pazienti affetti da mononucleosi, quando trattati con penicilline, si manifesta rash cutaneo.

Come con molti altri antibiotici, la possibilità di superinfezioni dovute ad organismi resistenti, inclusi i miceti, deve essere monitorata durante la terapia. In caso di superinfezione il farmaco deve essere sospeso e deve essere istituita una terapia appropriata.

Come per altri farmaci per uso sistemico, in caso di terapia prolungata (più di una e fino a due settimane) si consiglia di monitorare periodicamente la funzionalità dei principali sistemi e apparati, inclusi il sistema renale, il sistema epatico e il sistema ematopoietico. Il monitoraggio è molto importante nei neonati, specialmente nei prematuri, e nelle altre età pediatriche.

In pazienti con insufficienza renale, le cinetiche di eliminazione di ampicillina e sulbactam sono similmente influenzate, quindi il rapporto delle loro concentrazioni plasmatiche rimane costante.

In questi pazienti il dosaggio di ampicillina e sulbactam deve essere monitorato e somministrato con una minore frequenza, secondo la pratica usuale per l'ampicillina.

Nel trattamento di pazienti che devono assumere una limitata quantità di sodio, si deve considerare che la confezione da 1 g di ampicillina e 500 mg di sulbactam contiene approssimativamente 115 mg (5 mmol) di sodio.

In presenza di diarrea grave e persistente, deve essere valutata la possibilità di colite pseudomembranosa correlata all'uso di antibiotici. Pertanto in tal caso la somministrazione di Ampicillina /Sulbactam deve essere immediatamente sospesa e deve essere adottata una terapia appropriata. E' controindicato in questi casi l'uso di farmaci inibitori della peristalsi.

Nei neonati l'emivita dei due principi attivi è prolungata ed è approssimativamente 7,9 ore per il sulbactam e 9,4 ore per l'ampicillina. In questi soggetti la dose terapeutica deve essere somministrata in due dosi divise, secondo la pratica usuale per l'ampicillina.

L'ampicillina riduce la fermentazione dei carboidrati a livello del colon ed una dieta ricca in carboidrati non assorbibili aumenta il rischio di diarrea associata agli antibiotici. Consultare un medico per conoscere quali sono le fonti di carboidrati non digeribili.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni

Effetti di altri medicinali

L'acido acetilsalicilico, l'indometacina e il fenilbutazone diminuiscono l'escrezione delle penicilline.

Allopurinolo

L'incidenza dei rash dovuti all'ampicillina è aumentata dalla somministrazione concomitante di allopurinolo ed ampicillina. Non è noto se il potenziamento dei casi di rash dell'ampicillina sia dovuto all'allopurinolo o all'iperuricemia presente in questi pazienti.

Contraccettivi ormonali orali

L'uso concomitante di aminopenicilline e contraccettivi orali è stato collegato alla possibilità di una

diminuzione dei livelli plasmatici degli estrogeni e del progesterone, e può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali.

Le pazienti devono essere avvertite di usare misure contraccettive supplementari non-ormonali.

Metotressato

La somministrazione concomitante di metotressato può abbassare la clearance renale del metotressato stesso e può dar luogo ad un aumento della sua tossicità. I livelli sierici di metotressato devono essere strettamente monitorati.

Altri antibiotici o chemioterapici

Le aminopenicilline non devono essere usate in concomitanza con antibiotici batteriostatici. Esiste la possibilità che l'azione antibatterica dell'amoxicillina sia antagonizzata nella co-somministrazione con macrolidi, tetracicline, sulfonamidi o cloramfenicolo.

Gli aminoglicosidi sono inattivati in vitro dall'ampicillina: quindi si deve evitare di mescolare gli aminoglicosidi con ampicillina e sulbactam nella soluzione per l'infusione.

Anticoagulanti

Gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin, possono essere aumentati dall'uso concomitante di anticoagulanti cumarinici. Sono infatti stati osservati cambiamenti nell'aggregazione piastrinica e un prolungamento dei tempi di protrombina.

Probenecid

Il probenecid diminuisce la secrezione tubulare renale dell'ampicillina e sulbactam; di conseguenza l'uso concomitante può risultare in un incremento e prolungamento delle concentrazioni sieriche dell'ampicillina e sulbactam.

Influenza sulle analisi di laboratorio

Un'alta concentrazione di ampicillina nelle urine può generare falsi positivi di glicosuria specialmente quando vengono usati il Clinitest™, la Soluzione di Benedict o la Soluzione di Fehling. Si consiglia l'uso dei test del glucosio basati sulla reazione enzimatica di ossidazione del glucosio (Clinistix™ or Testape™).

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Dati su un numero limitato di donne in gravidanza esposte, non indicano effetti avversi dell'Ampicillina e Sulbactam nella gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Tuttavia, mancano i dati relativi all'assunzione del farmaco nel primo trimestre di esposizione. Non sono stati osservati effetti teratogeni durante gli esperimenti sugli animali (vedere il paragrafo 5.3). In gravidanza Ampicillina/Sulbactam non deve essere usato se non in caso di reale necessità.

Allattamento

L'ampicillina e il sulbactam vengono escreti nel latte umano. Sebbene l'escrezione di entrambi i farmaci sia bassa, nei bambini allattati si possono verificare diarrea, infezioni fungine delle mucose e sensibilizzazioni allergiche. Si deve decidere se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Ampicillina e Sulbactam IBI, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino ed il beneficio della terapia con Ampicillina e Sulbactam IBI per la donna.

Informazioni supplementari per la polvere per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

Ampicillina e sulbactam con lidocaina è controindicato durante la gravidanza. Non sono disponibili studi clinici controllati e dati su donne in gravidanza. I dati sugli animali non rivelano effetti indesiderati sulla riproduzione. Negli studi sugli animali il trattamento con lidocaina ha mostrato alcune evidenze di cambiamenti neuro-comportamentali, ma non sono stati osservati effetti embriotossici e teratogeni. La lidocaina passa in piccole quantità nel latte. L'ampicillina e sulbactam con lidocaina è controindicato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchine

Ampicillina/sulbactam non dovrebbe avere alcun effetto sulla capacità di guidare o di usare macchinari, ma

ci sono indicazioni di alcuni effetti avversi (vedere il paragrafo 4.8), perciò prima di guidare o usare macchinari il paziente dovrebbe essere informato di eventuali sue reazioni al farmaco. Questi effetti possono essere aumentati dall'assunzione di alcool.

4.8 Effetti indesiderati

Molto comuni (> 1/10)

Comuni (> 1/100, <1/10)

Non comuni (>1/1000 <1/100)

Rari (> 1/10000, <1/1000)

Molto rari (< 1/10000)

Reazioni generali e in sede di iniezione

Molto comuni: dolore in sede dell'iniezione associato alla somministrazione intramuscolare.

Comuni: diarrea.

Reazioni della pelle e dei tessuti sottocutanei

Non comuni: rash cutaneo, prurito, ed altre reazioni della pelle.

La tipica reazione cutanea associata all'ampicillina, simile al morbilli (esantema associato all'ampicillina), che si manifesta da 5 a 11 giorni dopo l'inizio del trattamento, non preclude necessariamente successive terapie con derivati della penicillina.

Reazioni a carico del sistema nervoso

Non comuni: vertigini e mal di testa.

Reazioni neurotossiche (crampi) nei casi di meningite o epilessia, in particolare dopo la somministrazione di alte dosi o in presenza di disfunzione renale.

Reazioni a carico dell'apparato urinario e dei reni

Rare: nefriti interstiziali; cristalluria dovuta ad un alto dosaggio per via endovenosa.

Reazioni a carico del sangue e del sistema linfatico

Molto rare: alterazioni dei valori ematici, quali anemia reversibile, anemia emolitica, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia. Alterazioni della coagulazione del sangue.

Reazioni a carico dell'apparato epato-biliare

Molto rare: aumento transitorio e reversibile delle transaminasi (SGOT [ALT], SGPT [AST]), bilirubinemia, valori funzionali epatici alterati, itterizia.

Reazioni a carico dell'apparato muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa

Molto rare: aumento transitorio e di lieve entità della creatinfosfochinasi (CPK).

Reazioni a carico dell'apparato gastrointestinale

Si possono verificare nausea, vomito, meteorismo e diarrea. In presenza di diarrea grave e persistente, deve essere valutata la possibilità di colite pseudomembranosa correlata agli antibiotici, che può essere mortale. Pertanto in tal caso la somministrazione di Ampicillina/Sulbactam deve essere immediatamente sospesa e deve essere adottata una terapia appropriata (per es. 250 mg di vancomicina orale per quattro volte al giorno). È controindicato l'uso di farmaci inibitori della peristalsi.

Reazioni di ipersensibilità

Si possono verificare reazioni di ipersensibilità quali orticaria, febbre, eruzioni maculo-papulose.

Se si verificano questi sintomi, bisogna sospendere il farmaco e consultare il medico curante.

Una reazione immediata sottoforma di orticaria indica in genere una effettiva allergia alla penicillina e richiede la sospensione del trattamento.

Si possono verificare reazioni di ipersensibilità gravi ed acute quali: edema facciale, rigonfiamento della lingua, rigonfiamento della laringe con restringimento delle vie respiratorie, gravi reazioni cutanee come eritema essudativo multiforme, sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi cutanea tossica (sindrome di Lyell),

tachicardia, dispnea, febbre da farmaco, eosinofilia, malattia del siero, anemia emolitica, vasculite e nefrite allergica, ipotensione, reazioni anafilattoidi, shock anafilattico.

In presenza di tali reazioni, può essere necessaria l'immediata assistenza medica.

I funghi della pelle e le penicilline possono avere delle proprietà antigeniche in comune, di conseguenza le reazioni di ipersensibilità osservate dopo un secondo contatto, si possono verificare anche alla prima somministrazione di penicillina in una persona che è affetta o che è stata affetta da infezioni fungine cutanee.

Reazioni generali e in sede di iniezione

Rare: come per gli altri antibiotici parenterali, il dolore in sede di iniezione, in particolare associato alla via di somministrazione intramuscolare, è uno dei principali effetti avversi. In alcuni pazienti si possono verificare flebiti o reazioni in sede di iniezione.

Debolezza, sonnolenza.

Reazioni avverse generalmente associate alla sola ampicillina si possono verificare anche con ampicillina/sulbactam. Altre reazioni avverse che sono state riportate in casi rari per la sola ampicillina, quali artralgia, stomatiti, lingua nera, agranulocitosi, edema angioneurotico ereditario, dermatite esfoliativa ed eritema multiforme, come anche shock anafilattico dovuto a ipersensibilità alla penicillina, non possono essere del tutto escluse con l'uso di ampicillina/sulbactam.

4.9 Sovradosaggio

Trattamento di emergenza, sintomi e terapia

I sintomi da sovradosaggio sono simili a quelli descritti per gli effetti avversi di Ampicillina e Sulbactam IBI (vedere il paragrafo 4.8).

Queste reazioni in alcuni casi possono apparire in una forma più frequente e grave. Concentrazioni molto elevate di antibiotici beta-lattamici possono causare attacchi cerebrali (epilettici). In questi casi l'eliminazione di Ampicillina/Sulbactam può essere aumentata dall'emodialisi.

Lo shock anafilattico, che si verifica molto raramente anche se sempre in forma acuta, non deve essere considerato come un'intossicazione.

Terapia

Somministrazione di diazepam per sedare gli attacchi convulsivi dovuti a sovradosaggio.

In caso di shock anafilattico deve essere immediatamente adottata una terapia adeguata.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo Farmacoterapeutico:

Antibatterico per uso sistemico - Codice ATC: J01CR01

Meccanismo di azione

L'ampicillina agisce attraverso l'inibizione della biosintesi del mucopeptide della parete cellulare. L'ampicillina ha un ampio spettro di azione battericida verso molti batteri Gram-positivi e Gram-negativi aerobi e anaerobi, ma viene degradata dalle beta-lattamasi. Molte beta-lattamasi ritrovate in microrganismi resistenti alle penicilline e alle cefalosporine sono inibite in maniera irreversibile dal sulbactam, che da solo ha una scarsa attività battericida.

L'inibizione della beta-lattamasi da parte del sulbactam è un processo che avviene in due fasi. Inizialmente il sulbactam forma in modo reversibile con la beta-lattamasi un complesso inibitore dell'enzima inattivo. In dipendenza del tempo e della concentrazione il complesso evolve in una o più proteine inattivate irreversibilmente.

La capacità del sulbactam di proteggere i microrganismi resistenti dalla loro degradazione per opera delle penicilline e cefalosporine è stata confermata in tutti gli studi in vivo effettuati usando ceppi resistenti. In questi studi il sulbactam ha dimostrato un'attività sinergica con le penicilline e le cefalosporine. Dal momento che il sulbactam si lega agli stessi siti di legame delle proteine che legano le penicilline, alcuni ceppi sensibili sono ancora più sensibili a questa combinazione rispetto agli antibiotici beta-lattamici da soli.

Effetti farmacodinamici

Ampicillina e sulbactam è una combinazione di un antibiotico beta-lattamico (ampicillina) e di un inibitore irreversibile delle beta-lattamasi (sulbactam). Il sulbactam da solo, ha una scarsa attività antibatterica, che è molto poco utile eccetto contro le *Neisseriaceae*, l'*Acinobacter calcoaceticus*, *Bacteroides spp.*, *Branhamella catarrhalis* e *Pseudomonas cepacia*, ma la combinazione con l'ampicillina ristabilisce l'attività dell'ampicillina contro i ceppi produttori di beta-lattamasi.

La combinazione, esclusivamente per uso parenterale, ha un ampio spettro di attività antibatterica nei confronti di batteri Gram-positivi e Gram-negativi, aerobi e anaerobi, inclusi i ceppi che producono β -lattamasi:

Breakpoints:

breakpoints secondo il CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie):

Batteri sensibili	Batteri resistenti
≤ 4 mg/l	≥ 16 mg/l

breakpoints secondo il CLSI (US Clinical Laboratory Standards Institute):

Batteri	sensibili**	resistenti**
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 8/4$ mg/l	$\geq 32/16$ mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.*	$\leq 8/4$ mg/l	$\geq 32/16$ mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> and <i>H. parainfluenzae</i>	$\leq 2/1$ mg/l	$\geq 4/2$ mg/l

* Per *Staphylococcus* spp. possono essere utilizzati i risultati dei test da oxacillina. I ceppi di *Staphylococcus* spp. meticillina (oxacillina)-resistenti devono essere considerati resistenti, indipendentemente dai risultati dei test ottenuti

** I breakpoints indicati sono validi per le seguenti concentrazioni: ampicillina : sulbactam = 2 : 1

La prevalenza di resistenza acquisita per alcune specie selezionate può variare in funzione della geografia e del tempo ed è auspicabile che ci sia un'informazione locale sulla resistenza, specialmente per il trattamento di infezioni gravi.

In base alla necessità, il parere di un esperto deve essere richiesto quando la prevalenza locale di resistenza è tale che in alcuni tipi di infezioni è discutibile l'utilità dell'antibiotico.

Gli organismi sensibili ad ampicillina/sulbactam osservati in studi clinici europei condotti su pazienti adulti o bambini con vari tipi di infezioni e pubblicati dal 1991 al 2006, sono stati schematizzati nella seguente tabella.

Si deve considerare che questa informazione dà solo un'indicazione approssimativa sulla probabilità che un microorganismo sia sensibile ad Ampicillina e Sulbactam IBI.

Specie comunemente sensibili
Microrganismi aerobi Gram-positivi
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (including penicillin-intermediate strains)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus of the viridans-group</i> [^]
Microrganismi aerobi Gram-negativi
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Anaerobic micro-organisms
<i>Bacteroides fragilis</i>

<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
Specie per le quali una resistenza acquisita può essere un problema
<i>Microrganismi aerobi Gram-positivi:</i>
<i>Enterococcus faecium</i> ⁺
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Microrganismi aerobi Gram-negativi</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumonia</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
Organismi resistenti
<i>Microrganismi aerobi Gram-positivi</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant)
<i>Aerobic Gram-negative micro-organisms</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Other micro-organisms</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

⁺ In alcune zone geografiche il tasso di resistenza è superiore al 50%

[^] Gruppi eterogenei di alcune specie di *Streptococcus*. Il tasso di resistenza può variare tra specie diverse

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sia l'ampicillina che il sulbactam mostrano proprietà farmacocinetiche molto simili, in particolare dopo iniezione parenterale hanno gli stessi valori della concentrazione sierica massima, della clearance renale, dell'emivita e della biodisponibilità.

Biodisponibilità:

Dopo un'iniezione intramuscolare la biodisponibilità del sulbactam è totale e comparabile a quella dell'ampicillina.

Se i farmaci vengono somministrati singolarmente o in combinazione, la biodisponibilità è approssimativamente del 100%.

Distribuzione e diffusione:

Ampicillina e sulbactam hanno lo stesso volume di distribuzione (23L).

Si è visto che sia l'ampicillina che il sulbactam hanno un legame reversibile con le proteine plasmatiche umane, pari a circa il 28% per l'ampicillina ed a circa il 38% per il sulbactam.

Dopo un'iniezione endovenosa di 0.5 g di sulbactam ed 1 g di ampicillina, la concentrazione sierica massima riscontrata è pari a 30 mg/L per il sulbactam ed a 58 mg/L per l'ampicillina.

Dopo un'iniezione intramuscolare di 0.5 g di sulbactam ed 1 g di ampicillina, la concentrazione sierica massima riscontrata è pari a 13 mg/L per il sulbactam ed a 18 mg/L per l'ampicillina.

Sia il sulbactam che l'ampicillina penetrano rapidamente nella pelle e nel liquido peritoneale.

Ampicillina e sulbactam non raggiungono livelli efficaci nel liquido cerebrospinale, tranne in presenza di infiammazione delle meningi (concentrazione plasmatica di sulbactam pari al 20% e di ampicillina pari al 25-35%).

Ampicillina e sulbactam vengono assorbiti anche attraverso la barriera placentare.

Biotrasformazione:

Ampicillina e sulbactam non vengono metabolizzati.

Eliminazione:

Ampicillina e sulbactam vengono escreti nelle urine in forma attiva (75-85% di sulbactam ed 85% di ampicillina). L'emivita di eliminazione di entrambe i farmaci è approssimativamente di 1 ora.

L'eliminazione di ampicillina/sulbactam diminuisce in pazienti con insufficienza renale.

L'emivita aumenta, da 1 a 20 ore, quando la clearance renale diminuisce da 40 a 5 ml/min.

E' stata osservata una riduzione dell'escrezione renale relativa alla funzione renale del bambino:

T_{1/2} del sulbactam: 7.9 ore (con una variazione da 3 a 21 ore)

T_{1/2} dell'ampicillina: 9.4 ore (con una variazione da 2 a 21 ore)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non dimostrano un particolare rischio per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di tossicità e genotossicità di dosi ripetute. Non sono stati eseguiti studi a lungo termine per valutare il potenziale cancerogeno.

Negli studi di embriotossicità, la combinazione di ampicillina e sulbactam non ha dimostrato effetti teratogeni e in altri studi non sono stati osservati effetti sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Fiale di solvente per uso intramuscolare: soluzione di lidocaina cloridrato per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci eccetto quelli indicati al paragrafo 6.6

6.3 Validità

2 anni

Dopo la ricostituzione la soluzione deve essere usata immediatamente ed ogni residuo deve essere scartato

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna precauzione particolare per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ampicillina e Sulbactam IBI è disponibile nei seguenti confezionamenti:

- Astuccio di cartone contenente: 1g + 500 mg di Ampicillina/Sulbactam in polvere in un flaconcino di vetro da 20 ml; 3,2 ml di soluzione di lidocaina cloridrato allo 0,5% in una fiala solvente di vetro
- 1 flaconcino di polvere + 1 fiala solvente

6.6 Precauzioni particolari per l'uso, lo smaltimento e la manipolazione

Ampicillina e sulbactam è compatibile con la seguente soluzione solvente: soluzione di lidocaina cloridrato 5 mg/ml (0,5%)

Uso intramuscolare

la polvere sterile contenuta nel flaconcino deve essere ricostituita con la fiala solvente (lidocaina cloridrato 0,5%) annessa alla confezione (per le controindicazioni vedere paragrafo 4.3) o con circa 3 ml di acqua per preparazioni iniettabili. La soluzione deve essere somministrata mediante iniezione intramuscolare profonda (vedere paragrafo 4.2).

Dopo la ricostituzione la soluzione deve essere usata immediatamente e ogni residuo deve essere eliminato.

La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per la presenza di particelle e la mancanza di colore prima della somministrazione. La soluzione ricostituita è limpida e incolore.

Per uso singolo soltanto. Le soluzioni non utilizzate ed i flaconcini devono essere adeguatamente smaltiti secondo le disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini S.p.A. - Via di Fossignano 2 - Aprilia (LT) – Italy

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ampicillina e Sulbactam IBI 1g + 500 mg/3,2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare – 1 flaconcino + 1 fiala solvente AIC n. 036624017

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2006/Agosto 2011

10. DATA DI REVISIONE DELTESTO

Luglio 2012

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ampicillina e Sulbactam IBI 1 g + 500 mg polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene:

Ampicillina sodica	1063 mg	equivalente a	Ampicillina	1000 mg
Sulbactam sodico	547 mg	equivalente a	Sulbactam	500 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile di colore bianco o quasi bianco

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'uso del medicinale è indicato per il trattamento delle infezioni causate da batteri sensibili ad Ampicillina e Sulbactam IBI e resistenti alla monoterapia con ampicillina, quali:

- infezioni delle vie respiratorie superiori ed inferiori
- infezioni dell'apparato urinario superiore ed inferiore, incluse le infezioni renali
- infezioni intra-addominali
- infezioni degli organi genitali
- infezioni della pelle e dei tessuti molli
- profilassi perioperatoria di infezioni gravi nella chirurgia intra-addominale

Nel prescrivere una terapia antibiotica si deve fare riferimento alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Pazienti adulti e adolescenti (sopra i 40 kg)

Nei pazienti adulti la dose raccomandata varia da 3 g (2 g di ampicillina + 1 g di sulbactam) a 12 g (8 g di ampicillina + 4 g di sulbactam) somministrati giornalmente in dosi divise ogni 8 o 6 ore.

La somministrazione in dosi divise ogni 12 ore può essere presa in considerazione nel caso di infezioni lievi e di pazienti ambulatoriali.

La scelta del dosaggio e dello schema di somministrazione dipendono dalla gravità dell'infezione:

Gravità dell'infezione	Dosaggio giornaliero Ampicillina/Sulbactam IM/EV (g)
Lieve	3 g (2 g di ampicillina + 1 g di sulbactam) (IM)
Moderata	Fino a 6 g (4 g di ampicillina + 2 g di sulbactam) (IM/EV)
Grave	Fino a 12 g (8 g di ampicillina + 4 g di sulbactam) (IM/EV)

Pazienti in età pediatrica

Per i bambini di età superiore a 2 anni la dose raccomandata è 150 mg/kg/giorno (100 mg/kg/giorno di ampicillina + 50 mg/kg/giorno di sulbactam). La dose terapeutica deve essere somministrata in tre o quattro dosi uguali.

Ampicillina e Sulbactam IBI non deve essere somministrato per via intramuscolare ai neonati, ai lattanti e ai bambini fino a 2 anni di età.

Ampicillina e Sulbactam IBI deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa secondo le seguenti indicazioni:

- Nei neonati dalla seconda settimana di vita in poi, lattanti e bambini fino a 2 anni la dose raccomandata è 150 mg/kg/giorno (100 mg/kg/giorno di ampicillina + 50 mg/kg/giorno di sulbactam). La dose terapeutica deve essere somministrata in tre o quattro dosi uguali

- Nei neonati nella prima settimana di vita la dose raccomandata è 75 mg/kg/giorno (corrispondenti a 50 mg/kg/giorno di ampicillina + 25 mg/kg/giorno di sulbactam). La dose terapeutica deve essere somministrata in due dosi uguali
- Nei neonati prematuri la dose raccomandata nelle prime quattro settimane e fino alla sesta settimana è di 75 mg/kg/giorno (corrispondenti a 50 mg/kg/giorno di ampicillina + 25 mg/kg/giorno di sulbactam). La dose terapeutica deve essere somministrata in due dosi uguali

Insufficienza renale

Nei pazienti con grave insufficienza renale la somministrazione di ampicillina e sulbactam deve essere stabilita e controllata e deve essere effettuata con una minore frequenza, secondo la seguente tabella:

Clearance della Creatinina (ml/min)	Intervallo tra le dosi raccomandato
≥ 30	6h-8h
15-29	12 h
5-14	24 h
< 5	48 h

Pazienti in dialisi

Sulbactam ed Ampicillina sono ugualmente eliminati dal sangue mediante emodialisi.

Pertanto la somministrazione di Ampicillina e Sulbactam IBI deve avvenire immediatamente dopo la dialisi e in seguito ad intervalli di 48 ore fino alla dialisi successiva.

Profilassi perioperatoria di infezioni gravi nella chirurgia intra-addominale

Per la profilassi delle infezioni chirurgiche devono essere somministrati da 1,5 (1 g di ampicillina + 500 mg di sulbactam) a 3 g (2 g di ampicillina + 1g di sulbactam) di Ampicillina e Sulbactam IBI al momento dell'induzione dell'anestesia e il dosaggio deve essere ripetuto ogni 6 - 8 ore. La somministrazione di Ampicillina e Sulbactam IBI viene generalmente terminata 24 ore dopo l'operazione, a meno che non sia indicato l'uso terapeutico.

Dosaggio durante la gravidanza

Si deve fare attenzione poiché la dose di ampicillina nel plasma delle donne in gravidanza diminuisce fino al 50%.

Durata della somministrazione

Il trattamento viene normalmente continuato fino a 48 ore dopo che la febbre e i segni anormali si sono risolti. Il trattamento viene generalmente somministrato da 5 a 14 giorni, ma può essere prolungato, oppure una dose aggiuntiva di ampicillina può essere somministrata in caso di infezioni molto gravi. La dose totale di sulbactam non deve superare i 4 g al giorno.

Nel trattamento di infezioni da streptococchi beta-emolitici è indicata una terapia di almeno 10 giorni in modo da prevenire complicazioni tardive (ad esempio, febbre reumatica, glomerulonefrite).

Somministrazione

La combinazione di ampicillina e sulbactam può essere somministrata sia per via intramuscolare che per via endovenosa.

Gli aminoglicosidi sono inattivati in vitro dall'ampicillina: quindi si deve evitare di mescolare gli aminoglicosidi con ampicillina e sulbactam nella soluzione da somministrare. Il limite di tempo fra due somministrazioni separate deve essere di almeno un'ora. Il sito di iniezione degli aminoglicosidi deve essere diverso da quello dell'Ampicillina e Sulbactam.

I seguenti farmaci devono essere somministrati separatamente poiché sono incompatibili con Ampicillina e Sulbactam: metronidazolo, derivati delle tetraciline, sodio tiopentale, prednisolone, procaina al 2%,

suxametonio cloruro e noradrenalina.

Uso endovenoso

Ampicillina e Sulbactam può essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili o con soluzioni compatibili. Ampicillina e Sulbactam può essere somministrato o in bolo per iniezione endovenosa in almeno 3 minuti o come infusione endovenosa in 15-30 minuti (vedere paragrafo 6.6).

Uso intramuscolare

La polvere sterile può essere disciolta in acqua per preparazioni iniettabili o in una soluzione di lidocaina cloridrato 5 mg/ml (0,5%) (vedere paragrafo 6.6).

Ampicillina e Sulbactam deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare profonda (per le controindicazioni vedere il paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'ampicillina, al sulbactam, alle penicilline o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Infezioni causate da virus erpetici, nella mononucleosi infettiva e nella leucemia linfatica
- Ampicillina e Sulbactam IBI non deve essere somministrato per via intramuscolare ai neonati prematuri e a termine, ai lattanti e ai bambini fino a 2 anni di età
- La somministrazione di Ampicillina e Sulbactam IBI con lidocaina per iniezione intramuscolare è controindicata durante la gravidanza e l'allattamento (vedere il paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Sono state riferite in pazienti trattati con penicilline reazioni anafilattiche gravi e talvolta fatali.

Queste reazioni insorgono in soggetti con precedente ipersensibilità alle penicilline e/o ad altri allergeni. Sono stati segnalati casi di soggetti con un'anamnesi positiva per ipersensibilità alle penicilline che hanno manifestato gravi reazioni quando trattati con cefalosporine. Prima di iniziare un trattamento con una penicillina, si deve eseguire un'anamnesi accurata per evidenziare precedenti reazioni di ipersensibilità alle penicilline, cefalosporine e altri farmaci.

Se si verifica una reazione allergica, il trattamento deve essere sospeso e deve essere adottata una terapia appropriata.

Le reazioni anafilattiche gravi richiedono un trattamento di emergenza con adrenalina. Inoltre, quando richiesto, è necessario somministrare ossigeno, steroidi per via endovenosa e respirazione assistita, ivi inclusa l'intubazione.

Essendo la mononucleosi una malattia virale, gli antibiotici della classe dell'ampicillina non devono essere somministrati ai pazienti con questa infezione.

In una percentuale molto alta di pazienti affetti da mononucleosi, quando trattati con penicilline, si manifesta rash cutaneo.

Come con molti altri antibiotici, la possibilità di superinfezioni dovute ad organismi resistenti, inclusi i miceti, deve essere monitorata durante la terapia. In caso di superinfezione il farmaco deve essere sospeso e deve essere istituita una terapia appropriata.

Come per altri farmaci per uso sistemico, in caso di terapia prolungata (più di una e fino a due settimane) si consiglia di monitorare periodicamente la funzionalità dei principali sistemi e apparati, inclusi il sistema renale, il sistema epatico e il sistema ematopoietico. Il monitoraggio è molto importante nei neonati, specialmente nei prematuri, e nelle altre età pediatriche.

In pazienti con insufficienza renale, le cinetiche di eliminazione di ampicillina e sulbactam sono similmente influenzate, quindi il rapporto delle loro concentrazioni plasmatiche rimane costante.

In questi pazienti il dosaggio di ampicillina e sulbactam deve essere monitorato e somministrato con una minore frequenza, secondo la pratica usuale per l'ampicillina.

Nel trattamento di pazienti che devono assumere una limitata quantità di sodio, si deve considerare che la confezione da 1 g di ampicillina e 500 mg di sulbactam contiene approssimativamente 115 mg (5 mmol) di sodio.

In presenza di diarrea grave e persistente, deve essere valutata la possibilità di colite pseudomembranosa correlata all'uso di antibiotici. Pertanto in tal caso la somministrazione di Ampicillina /Sulbactam deve essere immediatamente sospesa e deve essere adottata una terapia appropriata. E' controindicato in questi casi l'uso di farmaci inibitori della peristalsi.

Nei neonati l'emivita dei due principi attivi è prolungata ed è approssimativamente 7,9 ore per il sulbactam e

9,4 ore per l'ampicillina. In questi soggetti la dose terapeutica deve essere somministrata in due dosi divise, secondo la pratica usuale per l'ampicillina.

L'ampicillina riduce la fermentazione dei carboidrati a livello del colon ed una dieta ricca in carboidrati non assorbibili aumenta il rischio di diarrea associata agli antibiotici. Consultare un medico per conoscere quali sono le fonti di carboidrati non digeribili.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni

Effetti di altri medicinali

L'acido acetilsalicilico, l'indometacina e il fenilbutazone diminuiscono l'escrezione delle penicilline.

Allopurinolo

L'incidenza dei rash dovuti all'ampicillina è aumentata dalla somministrazione concomitante di allopurinolo ed ampicillina. Non è noto se il potenziamento dei casi di rash dell'ampicillina sia dovuto all'allopurinolo o all'iperuricemia presente in questi pazienti.

Contraccettivi ormonali orali

L'uso concomitante di aminopenicilline e contraccettivi orali è stato collegato alla possibilità di una diminuzione dei livelli plasmatici degli estrogeni e del progesterone, e può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali.

Le pazienti devono essere avvertite di usare misure contraccettive supplementari non-ormonali.

Metotressato

La somministrazione concomitante di metotressato può abbassare la clearance renale del metotressato stesso e può dar luogo ad un aumento della sua tossicità. I livelli sierici di metotressato devono essere strettamente monitorati.

Altri antibiotici o chemioterapici

Le aminopenicilline non devono essere usate in concomitanza con antibiotici batteriostatici. Esiste la possibilità che l'azione antibatterica dell'amoxicillina sia antagonizzata nella co-somministrazione con macrolidi, tetracicline, sulfonamidi o cloramfenicolo.

Gli aminoglicosidi sono inattivati in vitro dall'ampicillina: quindi si deve evitare di mescolare gli aminoglicosidi con ampicillina e sulbactam nella soluzione per l'infusione.

Anticoagulanti

Gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin, possono essere aumentati dall'uso concomitante di anticoagulanti cumarinici. Sono infatti stati osservati cambiamenti nell'aggregazione piastrinica e un prolungamento dei tempi di protrombina.

Probenecid

Il probenecid diminuisce la secrezione tubulare renale dell'ampicillina e sulbactam; di conseguenza l'uso concomitante può risultare in un incremento e prolungamento delle concentrazioni sieriche dell'ampicillina e sulbactam.

Influenza sulle analisi di laboratorio

Un'alta concentrazione di ampicillina nelle urine può generare falsi positivi di glicosuria specialmente quando vengono usati il Clinitest™, la Soluzione di Benedict o la Soluzione di Fehling. Si consiglia l'uso dei test del glucosio basati sulla reazione enzimatica di ossidazione del glucosio (Clinistix™ or Testape™).

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Dati su un numero limitato di donne in gravidanza esposte, non indicano effetti avversi dell'Ampicillina e Sulbactam nella gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Tuttavia, mancano i dati relativi all'assunzione del farmaco nel primo trimestre di esposizione. Non sono stati osservati effetti teratogeni durante gli esperimenti sugli animali (vedere il paragrafo 5.3). In gravidanza Ampicillina/Sulbactam non deve essere usato se non in caso di reale necessità.

Allattamento

L'ampicillina e il sulbactam vengono escreti nel latte umano. Sebbene l'escrezione di entrambi i farmaci sia bassa, nei bambini allattati si possono verificare diarrea, infezioni fungine delle mucose e sensibilizzazioni allergiche. Si deve decidere se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Ampicillina e Sulbactam IBI, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino ed il beneficio della terapia con Ampicillina e Sulbactam IBI per la donna.

Informazioni supplementari per la polvere per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

Ampicillina e sulbactam con lidocaina è controindicato durante la gravidanza. Non sono disponibili studi clinici controllati e dati su donne in gravidanza. I dati sugli animali non rivelano effetti indesiderati sulla riproduzione. Negli studi sugli animali il trattamento con lidocaina ha mostrato alcune evidenze di cambiamenti neuro-comportamentali, ma non sono stati osservati effetti embriotossici e teratogeni. La lidocaina passa in piccole quantità nel latte. L'ampicillina e sulbactam con lidocaina è controindicato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchine

Ampicillina/sulbactam non dovrebbe avere alcun effetto sulla capacità di guidare o di usare macchinari, ma ci sono indicazioni di alcuni effetti avversi (vedere il paragrafo 4.8), perciò prima di guidare o usare macchinari il paziente dovrebbe essere informato di eventuali sue reazioni al farmaco. Questi effetti possono essere aumentati dall'assunzione di alcol.

4.8 Effetti indesiderati

Molto comuni (> 1/10)

Comuni (> 1/100, <1/10)

Non comuni (>1/1000 <1/100)

Rari (> 1/10000, <1/1000)

Molto rari (< 1/10000)

Reazioni generali e in sede di iniezione

Molto comuni: dolore in sede dell'iniezione associato alla somministrazione intramuscolare.

Comuni: dolore in sede dell'iniezione associato alla somministrazione endovenosa; flebite dopo somministrazione endovenosa; diarrea.

Reazioni della pelle e dei tessuti sottocutanei

Non comuni: rash cutaneo, prurito, ed altre reazioni della pelle.

La tipica reazione cutanea associata all'ampicillina, simile al morbilli (esantema associato all'ampicillina), che si manifesta da 5 a 11 giorni dopo l'inizio del trattamento, non preclude necessariamente successive terapie con derivati della penicillina.

Reazioni a carico del sistema nervoso

Non comuni: vertigini e mal di testa.

Reazioni neurotossiche (crampi) nei casi di meningite o epilessia, in particolare dopo la somministrazione di alte dosi o in presenza di disfunzione renale.

Reazioni a carico dell'apparato urinario e dei reni

Rare: nefriti interstiziali; cristalluria dovuta ad un alto dosaggio per via endovenosa.

Reazioni a carico del sangue e del sistema linfatico

Molto rare: alterazioni dei valori ematici, quali anemia reversibile, anemia emolitica, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia. Alterazioni della coagulazione del sangue.

Reazioni a carico dell'apparato epato-biliare

Molto rare: aumento transitorio e reversibile delle transaminasi (SGOT [ALT], SGPT [AST]), bilirubinemia, valori funzionali epatici alterati, itterizia.

Reazioni a carico dell'apparato muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa

Molto rare: aumento transitorio e di lieve entità della creatinfosfochinasi (CPK).

Reazioni a carico dell'apparato gastrointestinale

Si possono verificare nausea, vomito, meteorismo e diarrea. In presenza di diarrea grave e persistente, deve essere valutata la possibilità di colite pseudomembranosa correlata agli antibiotici, che può essere mortale. Pertanto in tal caso la somministrazione di Ampicillina/Sulbactam deve essere immediatamente sospesa e deve essere adottata una terapia appropriata (per es. 250 mg di vancomicina orale per quattro volte al giorno). È controindicato l'uso di farmaci inibitori della peristalsi.

Reazioni di ipersensibilità

Si possono verificare reazioni di ipersensibilità quali orticaria, febbre, eruzioni maculo-papulose. Se si verificano questi sintomi, bisogna sospendere il farmaco e consultare il medico curante.

Una reazione immediata sottoforma di orticaria indica in genere una effettiva allergia alla penicillina e richiede la sospensione del trattamento.

Si possono verificare reazioni di ipersensibilità gravi ed acute quali: edema facciale, rigonfiamento della lingua, rigonfiamento della laringe con restringimento delle vie respiratorie, gravi reazioni cutanee come eritema essudativo multiforme, sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi cutanea tossica (sindrome di Lyell), tachicardia, dispnea, febbre da farmaco, eosinofilia, malattia del siero, anemia emolitica, vasculite e nefrite allergica, ipotensione, reazioni anafilattoidi, shock anafilattico.

In presenza di tali reazioni, può essere necessaria l'immediata assistenza medica.

I funghi della pelle e le penicilline possono avere delle proprietà antigeniche in comune, di conseguenza le reazioni di ipersensibilità osservate dopo un secondo contatto, si possono verificare anche alla prima somministrazione di penicillina in una persona che è affetta o che è stata affetta da infezioni fungine cutanee.

Reazioni generali e in sede di iniezione

Rare: come per gli altri antibiotici parenterali, il dolore in sede di iniezione, in particolare associato alla via di somministrazione intramuscolare, è uno dei principali effetti avversi. In alcuni pazienti si possono verificare flebiti o reazioni in sede di iniezione.

Debolezza, sonnolenza.

Reazioni avverse generalmente associate alla sola ampicillina si possono verificare anche con ampicillina/sulbactam. Altre reazioni avverse che sono state riportate in casi rari per la sola ampicillina, quali artralgia, stomatiti, lingua nera, agranulocitosi, edema angioneurotico ereditario, dermatite esfoliativa ed eritema multiforme, come anche shock anafilattico dovuto a ipersensibilità alla penicillina, non possono essere del tutto escluse con l'uso di ampicillina/sulbactam.

4.9 Sovradosaggio

Trattamento di emergenza, sintomi e terapia

I sintomi da sovradosaggio sono simili a quelli descritti per gli effetti avversi di Ampicillina e Sulbactam IBI (vedere il paragrafo 4.8).

Queste reazioni in alcuni casi possono apparire in una forma più frequente e grave. Concentrazioni molto elevate di antibiotici beta-lattamici possono causare attacchi cerebrali (epilettici). In questi casi l'eliminazione di Ampicillina/Sulbactam può essere aumentata dall'emodialisi.

Lo shock anafilattico, che si verifica molto raramente anche se sempre in forma acuta, non deve essere considerato come un'intossicazione.

Terapia

Somministrazione di diazepam per sedare gli attacchi convulsivi dovuti a sovradosaggio.

In caso di shock anafilattico deve essere immediatamente adottata una terapia adeguata.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo Farmacoterapeutico:

Antibatterico per uso sistemico - Codice ATC: J01CR01

Meccanismo di azione

L'ampicillina agisce attraverso l'inibizione della biosintesi del mucopeptide della parete cellulare.

L'ampicillina ha un ampio spettro di azione battericida verso molti batteri Gram-positivi e Gram-negativi aerobi e anaerobi, ma viene degradata dalle beta-lattamasi. Molte beta-lattamasi ritrovate in microrganismi resistenti alle penicilline e alle cefalosporine sono inibite in maniera irreversibile dal sulbactam, che da solo ha una scarsa attività battericida.

L'inibizione della beta-lattamasi da parte del sulbactam è un processo che avviene in due fasi. Inizialmente il sulbactam forma in modo reversibile con la beta-lattamasi un complesso inibitore dell'enzima inattivo. In dipendenza del tempo e della concentrazione il complesso evolve in una o più proteine inattivate irreversibilmente.

La capacità del sulbactam di proteggere i microrganismi resistenti dalla loro degradazione per opera delle penicilline e cefalosporine è stata confermata in tutti gli studi in vivo effettuati usando ceppi resistenti. In questi studi il sulbactam ha dimostrato un'attività sinergica con le penicilline e le cefalosporine. Dal momento che il sulbactam si lega agli stessi siti di legame delle proteine che legano le penicilline, alcuni ceppi sensibili sono ancora più sensibili a questa combinazione rispetto agli antibiotici beta-lattamici da soli.

Effetti farmacodinamici

Ampicillina e sulbactam è una combinazione di un antibiotico beta-lattamico (ampicillina) e di un inibitore irreversibile delle beta-lattamasi (sulbactam). Il sulbactam da solo, ha una scarsa attività antibatterica, che è molto poco utile eccetto contro le *Neisseriaceae*, l'*Acinobacter calcoaceticus*, *Bacteroides spp*, *Branhamella catarrhalis* e *Pseudomonas cepacia*, ma la combinazione con l'ampicillina ristabilisce l'attività dell'ampicillina contro i ceppi produttori di beta-lattamasi.

La combinazione, esclusivamente per uso parenterale, ha un ampio spettro di attività antibatterica nei confronti di batteri Gram-positivi e Gram-negativi, aerobi e anaerobi, inclusi i ceppi che producono β -lattamasi:

Breakpoints:

breakpoints secondo il CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie):

Batteri sensibili	Batteri resistenti
≤ 4 mg/l	≥ 16 mg/l

breakpoints secondo il CLSI (US Clinical Laboratory Standards Institute):

Batteri	sensibili**	resistenti**
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8/4 mg/l	≥ 32/16 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> *	≤ 8/4 mg/l	≥ 32/16 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> and <i>H. parainfluenzae</i>	≤ 2/1 mg/l	≥ 4/2 mg/l

* Per *Staphylococcus spp.* possono essere utilizzati i risultati dei test da oxacillina. I ceppi di *Staphylococcus spp.* meticcillina (oxacillina)-resistenti devono essere considerati resistenti, indipendentemente dai risultati dei test ottenuti

** I breakpoints indicati sono validi per le seguenti concentrazioni: ampicillina : sulbactam = 2 : 1

La prevalenza di resistenza acquisita per alcune specie selezionate può variare in funzione della geografia e del tempo ed è auspicabile che ci sia un'informazione locale sulla resistenza, specialmente per il trattamento di infezioni gravi.

In base alla necessità, il parere di un esperto deve essere richiesto quando la prevalenza locale di resistenza è tale che in alcuni tipi di infezioni è discutibile l'utilità dell'antibiotico.

Gli organismi sensibili ad ampicillina/sulbactam osservati in studi clinici europei condotti su pazienti adulti o bambini con vari tipi di infezioni e pubblicati dal 1991 al 2006, sono stati schematizzati nella seguente tabella.

Si deve considerare che questa informazione dà solo un'indicazione approssimativa sulla probabilità che un microrganismo sia sensibile ad Ampicillina e Sulbactam IBI.

Specie comunemente sensibili
<i>Microrganismi aerobi Gram-positivi</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (including penicillin-intermediate strains)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus of the viridans-group</i> [^]
<i>Microrganismi aerobi Gram-negativi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Anaerobic micro-organisms</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
Specie per le quali una resistenza acquisita può essere un problema
<i>Microrganismi aerobi Gram-positivi:</i>
<i>Enterococcus faecium</i> ⁺
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Microrganismi aerobi Gram-negativi</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
Organismi resistenti
<i>Microrganismi aerobi Gram-positivi</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant)
<i>Aerobic Gram-negative micro-organisms</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

<i>Other micro-organisms</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

* In alcune zone geografiche il tasso di resistenza è superiore al 50%

^ Gruppi eterogenei di alcune specie di *Streptococcus*. Il tasso di resistenza può variare tra specie diverse

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sia l'ampicillina che il sulbactam mostrano proprietà farmacocinetiche molto simili, in particolare dopo iniezione parenterale hanno gli stessi valori della concentrazione sierica massima, della clearance renale, dell'emivita e della biodisponibilità.

Biodisponibilità:

Dopo un'iniezione intramuscolare la biodisponibilità del sulbactam è totale e comparabile a quella dell'ampicillina.

Se i farmaci vengono somministrati singolarmente o in combinazione, la biodisponibilità è approssimativamente del 100%.

Distribuzione e diffusione:

Ampicillina e sulbactam hanno lo stesso volume di distribuzione (23L).

Si è visto che sia l'ampicillina che il sulbactam hanno un legame reversibile con le proteine plasmatiche umane, pari a circa il 28% per l'ampicillina ed a circa il 38% per il sulbactam.

Dopo un'iniezione endovenosa di 0.5 g di sulbactam ed 1 g di ampicillina, la concentrazione sierica massima riscontrata è pari a 30 mg/L per il sulbactam ed a 58 mg/L per l'ampicillina.

Dopo un'iniezione intramuscolare di 0.5 g di sulbactam ed 1 g di ampicillina, la concentrazione sierica massima riscontrata è pari a 13 mg/L per il sulbactam ed a 18 mg/L per l'ampicillina.

Sia il sulbactam che l'ampicillina penetrano rapidamente nella pelle e nel liquido peritoneale.

Ampicillina e sulbactam non raggiungono livelli efficaci nel liquido cerebrospinale, tranne in presenza di infiammazione delle meningi (concentrazione plasmatica di sulbactam pari al 20% e di ampicillina pari al 25-35%).

Ampicillina e sulbactam vengono assorbiti anche attraverso la barriera placentare.

Biotrasformazione:

Ampicillina e sulbactam non vengono metabolizzati

Eliminazione:

Ampicillina e sulbactam vengono escreti nelle urine in forma attiva (75-85% di sulbactam ed 85% di ampicillina). L'emivita di eliminazione di entrambe i farmaci è approssimativamente di 1 ora.

L'eliminazione di ampicillina/sulbactam diminuisce in pazienti con insufficienza renale.

L'emivita aumenta, da 1 a 20 ore, quando la clearance renale diminuisce da 40 a 5 ml/min.

E' stata osservata una riduzione dell'escrezione renale relativa alla funzione renale del bambino:

T1/2 del sulbactam: 7.9 ore (con una variazione da 3 a 21 ore)

T1/2 dell'ampicillina: 9.4 ore (con una variazione da 2 a 21 ore)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non dimostrano un particolare rischio per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di tossicità e genotossicità di dosi ripetute. Non sono stati eseguiti studi a lungo termine per valutare il potenziale cancerogeno.

Negli studi di embriotossicità, la combinazione di ampicillina e sulbactam non ha dimostrato effetti teratogeni e in altri studi non sono stati osservati effetti sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Non applicabile

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci eccetto quelli indicati al paragrafo 6.6

6.3 Validità

2 anni

Dopo la ricostituzione la soluzione deve essere usata immediatamente ed ogni residuo deve essere scartato

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna precauzione particolare per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ampicillina e Sulbactam IBI è disponibile nei seguenti confezionamenti:

- Astuccio di cartone contenente: 1g + 500 mg di Ampicillina/Sulbactam in polvere in un flaconcino di vetro da 50 ml;
1 flaconcino di polvere oppure 10 flaconi di polvere
- Astuccio di cartone contenente: 1g + 500 mg di Ampicillina/Sulbactam in polvere in un flaconcino di vetro da 20 ml;
1 flaconcino di polvere oppure 10 flaconi di polvere

6.6 Precauzioni particolari per l'uso, lo smaltimento e la manipolazione

Uso endovenoso

Iniezione endovenosa: la polvere sterile contenuta nel flaconcino deve essere ricostituita con circa 3 ml di acqua per preparazioni iniettabili e somministrata in bolo in almeno 3 minuti, dopo completa dissoluzione (vedere paragrafo 4.2).

Infusione endovenosa: la polvere sterile contenuta nel flaconcino può essere ricostituita con 50/100 ml di una delle soluzioni compatibili (non con acqua per preparazioni iniettabili) e somministrata in 15 - 30 minuti (vedere paragrafo 4.2).

Ampicillina e Sulbactam IBI è compatibile con le seguenti soluzioni solventi:

- soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0.9%)
- soluzione di sodio lattato
- soluzione di Ringer lattato
- soluzione per infusione di glucosio 50 mg/ml (5%)
- soluzione per infusione di saccarosio 100 mg/ml (10%)

Dopo la ricostituzione la soluzione deve essere usata immediatamente e ogni residuo deve essere eliminato.

Uso intramuscolare

La polvere sterile contenuta nel flaconcino deve essere ricostituita con circa 3 ml di acqua per preparazioni iniettabili o di una soluzione di lidocaina cloridrato 0,5% (per le controindicazioni vedere paragrafo 4.3). La soluzione deve essere somministrata mediante iniezione intramuscolare profonda (vedere paragrafo 4.2).

Dopo la ricostituzione la soluzione deve essere usata immediatamente e ogni residuo deve essere eliminato.

La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per la presenza di particelle e la mancanza di colore prima della somministrazione. La soluzione ricostituita è limpida e incolore.

Per uso singolo soltanto. Le soluzioni non utilizzate ed i flaconcini devono essere adeguatamente smaltiti secondo le disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini S.p.A. - Via Fossignano 2 - Aprilia (LT) – Italy

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ampicillina e Sulbactam IBI 1g + 500 mg polvere per soluzione iniettabile – 1 flaconcino 20 ml	AIC n. 036624031
Ampicillina e Sulbactam IBI 1g + 500 mg polvere per soluzione iniettabile – 1 flaconcino 50 ml	AIC n. 036624043
Ampicillina e Sulbactam IBI 1g + 500 mg polvere per soluzione iniettabile – 10 flaconcini 20 ml	AIC n. 036624070

Ampicillina e Sulbactam IBI 1g + 500 mg polvere per soluzione iniettabile – 10 flaconcini 50 ml AIC n. 036624082

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2006/Agosto 2011

10. DATA DI REVISIONE DELTESTO

Luglio 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ampicillina e Sulbactam IBI 2 g + 1 g polvere per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene:

Ampicillina sodica	2132 mg	equivalente a	Ampicillina	2000 mg
Sulbactam sodico	1099 mg	equivalente a	Sulbactam	1000 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile di colore bianco o quasi bianco

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'uso del medicinale è indicato per il trattamento delle infezioni causate da batteri sensibili ad Ampicillina e Sulbactam IBI e resistenti alla monoterapia con ampicillina, quali:

- infezioni delle vie respiratorie superiori ed inferiori
- infezioni dell'apparato urinario superiore ed inferiore, incluse le infezioni renali
- infezioni intra-addominali
- infezioni degli organi genitali
- infezioni della pelle e dei tessuti molli
- profilassi perioperatoria di infezioni gravi nella chirurgia intra-addominale

Nel prescrivere una terapia antibiotica si deve fare riferimento alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Pazienti adulti e adolescenti (sopra i 40 kg)

Nei pazienti adulti la dose raccomandata varia da 3 g (2 g di ampicillina + 1 g di sulbactam) a 12 g (8 g di ampicillina + 4 g di sulbactam) somministrati giornalmente in dosi divise ogni 8 o 6 ore.

La somministrazione in dosi divise ogni 12 ore può essere presa in considerazione nel caso di infezioni lievi e di pazienti ambulatoriali.

La scelta del dosaggio e dello schema di somministrazione dipendono dalla gravità dell'infezione:

Gravità dell'infezione	Dosaggio giornaliero Ampicillina/Sulbactam IM/EV (g)
Lieve	3 g (2 g di ampicillina + 1 g di sulbactam) (IM)
Moderata	Fino a 6 g (4 g di ampicillina + 2 g di sulbactam) (IM/EV)
Grave	Fino a 12 g (8 g di ampicillina + 4 g di sulbactam) (IM/EV)

Pazienti in età pediatrica

Per i bambini di età superiore a 2 anni la dose raccomandata è 150 mg/kg/giorno (100 mg/kg/giorno di ampicillina + 50 mg/kg/giorno di sulbactam). La dose terapeutica deve essere somministrata in tre o quattro dosi uguali.

Ampicillina e Sulbactam IBI non deve essere somministrato per via intramuscolare ai neonati, ai lattanti e ai bambini fino a 2 anni di età.

Ampicillina e Sulbactam IBI deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa secondo le seguenti indicazioni:

- Nei neonati dalla seconda settimana di vita in poi, lattanti e bambini fino a 2 anni la dose raccomandata è 150 mg/kg/giorno (100 mg/kg/giorno di ampicillina + 50 mg/kg/giorno di sulbactam). La dose terapeutica deve essere somministrata in tre o quattro dosi uguali.

- Nei neonati nella prima settimana di vita la dose raccomandata è 75 mg/kg/giorno (corrispondenti a 50 mg/kg/giorno di ampicillina + 25 mg/kg/giorno di sulbactam). La dose terapeutica deve essere somministrata in due dosi uguali.
- Nei neonati prematuri la dose raccomandata nelle prime quattro settimane e fino alla sesta settimana è di 75 mg/kg/giorno (corrispondenti a 50 mg/kg/giorno di ampicillina + 25 mg/kg/giorno di sulbactam). La dose terapeutica deve essere somministrata in due dosi uguali.

Insufficienza renale

Nei pazienti con grave insufficienza renale la somministrazione di ampicillina e sulbactam deve essere stabilita e controllata e deve essere effettuata con una minore frequenza, secondo la seguente tabella:

Clearance della Creatinina (ml/min)	Intervallo tra le dosi raccomandato
≥ 30	6h-8h
15-29	12 h
5-14	24 h
< 5	48 h

Pazienti in dialisi

Sulbactam ed Ampicillina sono ugualmente eliminati dal sangue mediante emodialisi.

Pertanto la somministrazione di Ampicillina e Sulbactam IBI deve avvenire immediatamente dopo la dialisi e in seguito ad intervalli di 48 ore fino alla dialisi successiva.

Profilassi perioperatoria di infezioni gravi nella chirurgia intra-addominale

Per la profilassi delle infezioni chirurgiche devono essere somministrati da 1,5 (1 g di ampicillina + 500 mg di sulbactam) a 3 g (2 g di ampicillina + 1g di sulbactam) di Ampicillina e Sulbactam IBI al momento dell'induzione dell'anestesia e il dosaggio deve essere ripetuto ogni 6 - 8 ore. La somministrazione di Ampicillina e Sulbactam IBI viene generalmente terminata 24 ore dopo l'operazione, a meno che non sia indicato l'uso terapeutico.

Dosaggio durante la gravidanza

Si deve fare attenzione poiché la dose di ampicillina nel plasma delle donne in gravidanza diminuisce fino al 50%.

Durata della somministrazione

Il trattamento viene normalmente continuato fino a 48 ore dopo che la febbre e i segni anormali si sono risolti. Il trattamento viene generalmente somministrato da 5 a 14 giorni, ma può essere prolungato, oppure una dose aggiuntiva di ampicillina può essere somministrata in caso di infezioni molto gravi. La dose totale di sulbactam non deve superare i 4 g al giorno.

Nel trattamento di infezioni da streptococchi beta-emolitici è indicata una terapia di almeno 10 giorni in modo da prevenire complicazioni tardive (ad esempio, febbre reumatica, glomerulonefrite).

Somministrazione

La combinazione di ampicillina e sulbactam può essere somministrata sia per via intramuscolare che per via endovenosa.

Gli aminoglicosidi sono inattivati in vitro dall'ampicillina: quindi si deve evitare di mescolare gli aminoglicosidi con ampicillina e sulbactam nella soluzione da somministrare. Il limite di tempo fra due somministrazioni separate deve essere di almeno un'ora. Il sito di iniezione degli aminoglicosidi deve essere diverso da quello dell'Ampicillina e Sulbactam.

I seguenti farmaci devono essere somministrati separatamente poiché sono incompatibili con Ampicillina e Sulbactam: metronidazolo, derivati delle tetraciline, sodio tiopentale, prednisolone, procaina al 2%,

suxametonio cloruro e noradrenalina.

Uso endovenoso

Ampicillina e Sulbactam può essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili o con soluzioni compatibili. Ampicillina e Sulbactam può essere somministrato o in bolo per iniezione endovenosa in almeno 3 minuti o come infusione endovenosa in 15-30 minuti (vedere il paragrafo 6.6).

Uso intramuscolare

La polvere sterile può essere disciolta in acqua per preparazioni iniettabili o in una soluzione di lidocaina cloridrato 5 mg/ml (0,5%) (vedere paragrafo 6.6).

Ampicillina e Sulbactam deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare profonda (per le controindicazioni vedere paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'ampicillina, al sulbactam, alle penicilline o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Infezioni causate da virus erpetici, nella mononucleosi infettiva e nella leucemia linfatica.
- Ampicillina e Sulbactam IBI non deve essere somministrato per via intramuscolare ai neonati prematuri e a termine, ai lattanti e ai bambini fino a 2 anni di età.
- La somministrazione di Ampicillina e Sulbactam IBI con lidocaina per iniezione intramuscolare è controindicata durante la gravidanza e l'allattamento (vedere il paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Sono state riferite in pazienti trattati con penicilline reazioni anafilattiche gravi e talvolta fatali.

Queste reazioni insorgono in soggetti con precedente ipersensibilità alle penicilline e/o ad altri allergeni. Sono stati segnalati casi di soggetti con un'anamnesi positiva per ipersensibilità alle penicilline che hanno manifestato gravi reazioni quando trattati con cefalosporine. Prima di iniziare un trattamento con una penicillina, si deve eseguire un'anamnesi accurata per evidenziare precedenti reazioni di ipersensibilità alle penicilline, cefalosporine e altri farmaci.

Se si verifica una reazione allergica, il trattamento deve essere sospeso e deve essere adottata una terapia appropriata.

Le reazioni anafilattiche gravi richiedono un trattamento di emergenza con adrenalina. Inoltre, quando richiesto, è necessario somministrare ossigeno, steroidi per via endovenosa e respirazione assistita, ivi inclusa l'intubazione.

Essendo la mononucleosi una malattia virale, gli antibiotici della classe dell'ampicillina non devono essere somministrati ai pazienti con questa infezione.

In una percentuale molto alta di pazienti affetti da mononucleosi, quando trattati con penicilline, si manifesta rash cutaneo.

Come con molti altri antibiotici, la possibilità di superinfezioni dovute ad organismi resistenti, inclusi i miceti, deve essere monitorata durante la terapia. In caso di superinfezione il farmaco deve essere sospeso e deve essere istituita una terapia appropriata.

Come per altri farmaci per uso sistemico, in caso di terapia prolungata (più di una e fino a due settimane) si consiglia di monitorare periodicamente la funzionalità dei principali sistemi e apparati, inclusi il sistema renale, il sistema epatico e il sistema ematopoietico. Il monitoraggio è molto importante nei neonati, specialmente nei prematuri, e nelle altre età pediatriche.

In pazienti con insufficienza renale, le cinetiche di eliminazione di ampicillina e sulbactam sono similmente influenzate, quindi il rapporto delle loro concentrazioni plasmatiche rimane costante.

In questi pazienti il dosaggio di ampicillina e sulbactam deve essere monitorato e somministrato con una minore frequenza, secondo la pratica usuale per l'ampicillina.

Nel trattamento di pazienti che devono assumere una limitata quantità di sodio, si deve considerare che la confezione da 2 g di ampicillina e 1 g di sulbactam contiene approssimativamente 230 mg (10 mmol) di sodio.

In presenza di diarrea grave e persistente, deve essere valutata la possibilità di colite pseudomembranosa correlata all'uso di antibiotici. Pertanto in tal caso la somministrazione di Ampicillina /Sulbactam deve essere immediatamente sospesa e deve essere adottata una terapia appropriata. E' controindicato in questi casi l'uso di farmaci inibitori della peristalsi.

Nei neonati l'emivita dei due principi attivi è prolungata ed è approssimativamente 7,9 ore per il sulbactam e 9,4 ore per l'ampicillina. In questi soggetti la dose terapeutica deve essere somministrata in due dosi divise, secondo la pratica usuale per l'ampicillina.

L'ampicillina riduce la fermentazione dei carboidrati a livello del colon ed una dieta ricca in carboidrati non assorbibili aumenta il rischio di diarrea associata agli antibiotici. Consultare un medico per conoscere quali sono le fonti di carboidrati non digeribili.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni

Effetti di altri medicinali

L'acido acetilsalicilico, l'indometacina e il fenilbutazone diminuiscono l'escrezione delle penicilline.

Allopurinolo

L'incidenza dei rash dovuti all'ampicillina è aumentata dalla somministrazione concomitante di allopurinolo ed ampicillina. Non è noto se il potenziamento dei casi di rash dell'ampicillina sia dovuto all'allopurinolo o all'iperuricemia presente in questi pazienti.

Contraccettivi ormonali orali

L'uso concomitante di aminopenicilline e contraccettivi orali è stato collegato alla possibilità di una diminuzione dei livelli plasmatici degli estrogeni e del progesterone, e può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali.

Le pazienti devono essere avvertite di usare misure contraccettive supplementari non-ormonali.

Metotressato

La somministrazione concomitante di metotressato può abbassare la clearance renale del metotressato stesso e può dar luogo ad un aumento della sua tossicità. I livelli sierici di metotressato devono essere strettamente monitorati.

Altri antibiotici o chemioterapici

Le aminopenicilline non devono essere usate in concomitanza con antibiotici batteriostatici. Esiste la possibilità che l'azione antibatterica dell'amoxicillina sia antagonizzata nella co-somministrazione con macrolidi, tetraciline, sulfonamidi o cloramfenicolo.

Gli aminoglicosidi sono inattivati in vitro dall'ampicillina: quindi si deve evitare di mescolare gli aminoglicosidi con ampicillina e sulbactam nella soluzione per l'infusione.

Anticoagulanti

Gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin, possono essere aumentati dall'uso concomitante di anticoagulanti cumarinici. Sono infatti stati osservati cambiamenti nell'aggregazione piastrinica e un prolungamento dei tempi di protrombina.

Probenecid

Il probenecid diminuisce la secrezione tubulare renale dell'ampicillina e sulbactam; di conseguenza l'uso concomitante può risultare in un incremento e prolungamento delle concentrazioni sieriche dell'ampicillina e sulbactam.

Influenza sulle analisi di laboratorio

Un'alta concentrazione di ampicillina nelle urine può generare falsi positivi di glicosuria specialmente quando vengono usati il Clinitest™, la Soluzione di Benedict o la Soluzione di Fehling. Si consiglia l'uso dei test del glucosio basati sulla reazione enzimatica di ossidazione del glucosio (Clinistix™ or Testape™).

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Dati su un numero limitato di donne in gravidanza esposte, non indicano effetti avversi dell'Ampicillina e Sulbactam nella gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Tuttavia, mancano i dati relativi all'assunzione del farmaco nel primo trimestre di esposizione. Non sono stati osservati effetti teratogeni durante gli esperimenti sugli animali (vedere il paragrafo 5.3). In gravidanza Ampicillina/Sulbactam non deve essere usato se non in caso di reale necessità.

Allattamento

L'ampicillina e il sulbactam vengono escreti nel latte umano. Sebbene l'escrezione di entrambi i farmaci sia bassa, nei bambini allattati si possono verificare diarrea, infezioni fungine delle mucose e sensibilizzazioni allergiche. Si deve decidere se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Ampicillina e Sulbactam IBI, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino ed il beneficio della terapia con Ampicillina e Sulbactam IBI per la donna.

Informazioni supplementari per la polvere per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

Ampicillina e sulbactam con lidocaina è controindicato durante la gravidanza. Non sono disponibili studi clinici controllati e dati su donne in gravidanza. I dati sugli animali non rivelano effetti indesiderati sulla riproduzione. Negli studi sugli animali il trattamento con lidocaina ha mostrato alcune evidenze di cambiamenti neuro-comportamentali, ma non sono stati osservati effetti embriotossici e teratogeni. La lidocaina passa in piccole quantità nel latte. L'ampicillina e sulbactam con lidocaina è controindicato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchine

Ampicillina/sulbactam non dovrebbe avere alcun effetto sulla capacità di guidare o di usare macchinari, ma ci sono indicazioni di alcuni effetti avversi (vedere il paragrafo 4.8), perciò prima di guidare o usare macchinari il paziente dovrebbe essere informato di eventuali sue reazioni al farmaco. Questi effetti possono essere aumentati dall'assunzione di alcool.

4.8 Effetti indesiderati

Molto comuni (> 1/10)

Comuni (> 1/100, <1/10)

Non comuni (>1/1000 <1/100)

Rari (> 1/10000, <1/1000)

Molto rari (< 1/10000)

Reazioni generali e in sede di iniezione

Molto comuni: dolore in sede dell'iniezione associato alla somministrazione intramuscolare.

Comuni: dolore in sede dell'iniezione associato alla somministrazione endovenosa; flebite dopo somministrazione endovenosa; diarrea.

Reazioni della pelle e dei tessuti sottocutanei

Non comuni: rash cutaneo, prurito, ed altre reazioni della pelle.

La tipica reazione cutanea associata all'ampicillina, simile al morbilli (esantema associato all'ampicillina), che si manifesta da 5 a 11 giorni dopo l'inizio del trattamento, non preclude necessariamente successive terapie con derivati della penicillina.

Reazioni a carico del sistema nervoso

Non comuni: vertigini e mal di testa.

Reazioni neurotossiche (crampi) nei casi di meningite o epilessia, in particolare dopo la somministrazione di alte dosi o in presenza di disfunzione renale.

Reazioni a carico dell'apparato urinario e dei reni

Rare: nefriti interstiziali; cristalluria dovuta ad un alto dosaggio per via endovenosa.

Reazioni a carico del sangue e del sistema linfatico

Molto rare: alterazioni dei valori ematici, quali anemia reversibile, anemia emolitica, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia. Alterazioni della coagulazione del sangue.

Reazioni a carico dell'apparato epato-biliare

Molto rare: aumento transitorio e reversibile delle transaminasi (SGOT [ALT], SGPT [AST]), bilirubinemia, valori funzionali epatici alterati, itterizia.

Reazioni a carico dell'apparato muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa

Molto rare: aumento transitorio e di lieve entità della creatinfosfochinasi (CPK).

Reazioni a carico dell'apparato gastrointestinale

Si possono verificare nausea, vomito, meteorismo e diarrea. In presenza di diarrea grave e persistente, deve essere valutata la possibilità di colite pseudomembranosa correlata agli antibiotici, che può essere mortale. Pertanto in tal caso la somministrazione di Ampicillina/Sulbactam deve essere immediatamente sospesa e deve essere adottata una terapia appropriata (per es. 250 mg di vancomicina orale per quattro volte al giorno). È controindicato l'uso di farmaci inibitori della peristalsi.

Reazioni di ipersensibilità

Si possono verificare reazioni di ipersensibilità quali orticaria, febbre, eruzioni maculo-papulose.

Se si verificano questi sintomi, bisogna sospendere il farmaco e consultare il medico curante.

Una reazione immediata sottoforma di orticaria indica in genere una effettiva allergia alla penicillina e richiede la sospensione del trattamento.

Si possono verificare reazioni di ipersensibilità gravi ed acute quali: edema facciale, rigonfiamento della lingua, rigonfiamento della laringe con restringimento delle vie respiratorie, gravi reazioni cutanee come eritema essudativo multiforme, sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi cutanea tossica (sindrome di Lyell), tachicardia, dispnea, febbre da farmaco, eosinofilia, malattia del siero, anemia emolitica, vasculite e nefrite allergica, ipotensione, reazioni anafilattoidi, shock anafilattico.

In presenza di tali reazioni, può essere necessaria l'immediata assistenza medica.

I funghi della pelle e le penicilline possono avere delle proprietà antigeniche in comune, di conseguenza le reazioni di ipersensibilità osservate dopo un secondo contatto, si possono verificare anche alla prima somministrazione di penicillina in una persona che è affetta o che è stata affetta da infezioni fungine cutanee.

Reazioni generali e in sede di iniezione

Rare: come per gli altri antibiotici parenterali, il dolore in sede di iniezione, in particolare associato alla via di somministrazione intramuscolare, è uno dei principali effetti avversi. In alcuni pazienti si possono verificare flebiti o reazioni in sede di iniezione.

Debolezza, sonnolenza.

Reazioni avverse generalmente associate alla sola ampicillina si possono verificare anche con ampicillina/sulbactam. Altre reazioni avverse che sono state riportate in casi rari per la sola ampicillina, quali artralgia, stomatiti, lingua nera, agranulocitosi, edema angioneurotico ereditario, dermatite esfoliativa ed eritema multiforme, come anche shock anafilattico dovuto a ipersensibilità alla penicillina, non possono essere del tutto escluse con l'uso di ampicillina/sulbactam.

4.9 Sovradosaggio

Trattamento di emergenza, sintomi e terapia

I sintomi da sovradosaggio sono simili a quelli descritti per gli effetti avversi di Ampicillina e Sulbactam IBI (vedere il paragrafo 4.8).

Queste reazioni in alcuni casi possono apparire in una forma più frequente e grave. Concentrazioni molto elevate di antibiotici beta-lattamici possono causare attacchi cerebrali (epilettici). In questi casi l'eliminazione di Ampicillina/Sulbactam può essere aumentata dall'emodialisi.

Lo shock anafilattico, che si verifica molto raramente anche se sempre in forma acuta, non deve essere considerato come un'intossicazione.

Terapia

Somministrazione di diazepam per sedare gli attacchi convulsivi dovuti a sovradosaggio.

In caso di shock anafilattico deve essere immediatamente adottata una terapia adeguata.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo Farmacoterapeutico:

Antibatterico per uso sistemico - Codice ATC: J01CR01

Meccanismo di azione

L'ampicillina agisce attraverso l'inibizione della biosintesi del mucopeptide della parete cellulare. L'ampicillina ha un ampio spettro di azione battericida verso molti batteri Gram-positivi e Gram-negativi aerobi e anaerobi, ma viene degradata dalle beta-lattamasi. Molte beta-lattamasi ritrovate in microrganismi resistenti alle penicilline e alle cefalosporine sono inibite in maniera irreversibile dal sulbactam, che da solo ha una scarsa attività battericida.

L'inibizione della beta-lattamasi da parte del sulbactam è un processo che avviene in due fasi. Inizialmente il sulbactam forma in modo reversibile con la beta-lattamasi un complesso inibitore dell'enzima inattivo. In dipendenza del tempo e della concentrazione il complesso evolve in una o più proteine inattivate irreversibilmente.

La capacità del sulbactam di proteggere i microrganismi resistenti dalla loro degradazione per opera delle penicilline e cefalosporine è stata confermata in tutti gli studi in vivo effettuati usando ceppi resistenti. In questi studi il sulbactam ha dimostrato un'attività sinergica con le penicilline e le cefalosporine. Dal momento che il sulbactam si lega agli stessi siti di legame delle proteine che legano le penicilline, alcuni ceppi sensibili sono ancora più sensibili a questa combinazione rispetto agli antibiotici beta-lattamici da soli.

Effetti farmacodinamici

Ampicillina e sulbactam è una combinazione di un antibiotico beta-lattamico (ampicillina) e di un inibitore irreversibile delle beta-lattamasi (sulbactam). Il sulbactam da solo, ha una scarsa attività antibatterica, che è molto poco utile eccetto contro le *Neisseriaceae*, l'*Acinobacter calcoaceticus*, *Bacteroides spp*, *Branhamella catarrhalis* e *Pseudomonas cepacia*, ma la combinazione con l'ampicillina ristabilisce l'attività dell'ampicillina contro i ceppi produttori di beta-lattamasi.

La combinazione, esclusivamente per uso parenterale, ha un ampio spettro di attività antibatterica nei confronti di batteri Gram-positivi e Gram-negativi, aerobi e anaerobi, inclusi i ceppi che producono β -lattamasi:

Breakpoints:

breakpoints secondo il CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie):

Batteri sensibili	Batteri resistenti
$\leq 4 \text{ mg/l}$	$\geq 16 \text{ mg/l}$

breakpoints secondo il CLSI (US Clinical Laboratory Standards Institute):

Batteri	sensibili**	resistenti**
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 8/4 \text{ mg/l}$	$\geq 32/16 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.*</i>	$\leq 8/4 \text{ mg/l}$	$\geq 32/16 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> and <i>H. parainfluenzae</i>	$\leq 2/1 \text{ mg/l}$	$\geq 4/2 \text{ mg/l}$

* Per *Staphylococcus spp.* possono essere utilizzati i risultati dei test da oxacillina. I ceppi di *Staphylococcus spp.* meticillina (oxacillina)-resistenti devono essere considerati resistenti, indipendentemente dai risultati dei test ottenuti.

** I breakpoints indicati sono validi per le seguenti concentrazioni:
ampicillina : sulbactam = 2 : 1

La prevalenza di resistenza acquisita per alcune specie selezionate può variare in funzione della geografia e del tempo ed è auspicabile che ci sia un'informazione locale sulla resistenza, specialmente per il trattamento di infezioni gravi.

In base alla necessità, il parere di un esperto deve essere richiesto quando la prevalenza locale di resistenza è tale che in alcuni tipi di infezioni è discutibile l'utilità dell'antibiotico.

Gli organismi sensibili ad ampicillina/sulbactam osservati in studi clinici europei condotti su pazienti adulti o bambini con vari tipi di infezioni e pubblicati dal 1991 al 2006, sono stati schematizzati nella seguente tabella.

Si deve considerare che questa informazione dà solo un'indicazione approssimativa sulla probabilità che un microrganismo sia sensibile ad Ampicillina e Sulbactam IBI.

Specie comunemente sensibili
<i>Microrganismi aerobi Gram-positivi</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (including penicillin-intermediate strains)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus of the viridans-group</i> [^]
<i>Microrganismi aerobi Gram-negativi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Anaerobic micro-organisms</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
Specie per le quali una resistenza acquisita può essere un problema
<i>Microrganismi aerobi Gram-positivi:</i>
<i>Enterococcus faecium</i> ⁺
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Microrganismi aerobi Gram-negativi</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
Organismi resistenti
<i>Microrganismi aerobi Gram-positivi</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant)
<i>Aerobic Gram-negative micro-organisms</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Other micro-organisms</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

* In alcune zone geografiche il tasso di resistenza è superiore al 50%.

^ Gruppi eterogenei di alcune specie di *Streptococcus*. Il tasso di resistenza può variare tra specie diverse.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sia l'ampicillina che il sulbactam mostrano proprietà farmacocinetiche molto simili, in particolare dopo iniezione parenterale hanno gli stessi valori della concentrazione sierica massima, della clearance renale, dell'emivita e della biodisponibilità.

Biodisponibilità:

Dopo un'iniezione intramuscolare la biodisponibilità del sulbactam è totale e comparabile a quella dell'ampicillina.

Se i farmaci vengono somministrati singolarmente o in combinazione, la biodisponibilità è approssimativamente del 100%.

Distribuzione e diffusione

Ampicillina e sulbactam hanno lo stesso volume di distribuzione (23L).

Si è visto che sia l'ampicillina che il sulbactam hanno un legame reversibile con le proteine plasmatiche umane, pari a circa il 28% per l'ampicillina ed a circa il 38% per il sulbactam.

Dopo un'iniezione endovenosa di 0.5 g di sulbactam ed 1 g di ampicillina, la concentrazione sierica massima riscontrata è pari a 30 mg/L per il sulbactam ed a 58 mg/L per l'ampicillina.

Dopo un'iniezione intramuscolare di 0.5 g di sulbactam ed 1 g di ampicillina, la concentrazione sierica massima riscontrata è pari a 13 mg/L per il sulbactam ed a 18 mg/L per l'ampicillina.

Sia il sulbactam che l'ampicillina penetrano rapidamente nella pelle e nel liquido peritoneale.

Ampicillina e sulbactam non raggiungono livelli efficaci nel liquido cerebrospinale, tranne in presenza di infiammazione delle meningi (concentrazione plasmatica di sulbactam pari al 20% e di ampicillina pari al 25-35%).

Ampicillina e sulbactam vengono assorbiti anche attraverso la barriera placentare.

Biotrasformazione

Ampicillina e sulbactam non vengono metabolizzati.

Eliminazione

Ampicillina e sulbactam vengono escreti nelle urine in forma attiva (75-85% di sulbactam ed 85% di ampicillina). L'emivita di eliminazione di entrambe i farmaci è approssimativamente di 1 ora.

L'eliminazione di ampicillina/sulbactam diminuisce in pazienti con insufficienza renale.

L'emivita aumenta, da 1 a 20 ore, quando la clearance renale diminuisce da 40 a 5 ml/min.

E' stata osservata una riduzione dell'escrezione renale relativa alla funzione renale del bambino:

T1/2 del sulbactam: 7.9 ore (con una variazione da 3 a 21 ore)

T1/2 dell'ampicillina: 9.4 ore (con una variazione da 2 a 21 ore)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non dimostrano un particolare rischio per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di tossicità e genotossicità di dosi ripetute. Non sono stati eseguiti studi a lungo termine per valutare il potenziale cancerogeno.

Negli studi di embriotossicità, la combinazione di ampicillina e sulbactam non ha dimostrato effetti teratogeni e in altri studi non sono stati osservati effetti sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Non applicabile

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci eccetto quelli indicati al paragrafo 6.6.

6.3 Validità

2 anni

Dopo la ricostituzione la soluzione deve essere usata immediatamente ed ogni residuo deve essere scartato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna precauzione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ampicillina e Sulbactam IBI è disponibile nei seguenti confezionamenti:

- Astuccio di cartone contenente: 2 g + 1 g di Ampicillina/Sulbactam in polvere in un flaconcino di vetro da 100 ml - 1 flaconcino di polvere oppure 10 flaconi di polvere
- Astuccio di cartone contenente: 2 g + 1 g di Ampicillina/Sulbactam in polvere in un flaconcino di vetro da 20 ml - 1 flaconcino di polvere oppure 10 flaconi di polvere

6.6 Precauzioni particolari per l'uso, lo smaltimento e la manipolazione

Uso endovenoso **Iniezione endovenosa:** la polvere sterile contenuta nel flaconcino deve essere sciolta con 6-7 ml di acqua per preparazioni iniettabili e somministrata in bolo in almeno 3 minuti, dopo completa dissoluzione (vedere paragrafo 4.2).

Infusione endovenosa: la polvere sterile contenuta nel flaconcino può essere ricostituita con 100 ml di una delle soluzioni compatibili (non con acqua per preparazioni iniettabili) e somministrata in 15 - 30 minuti (vedere paragrafo 4.2).

Ampicillina e Sulbactam IBI è compatibile con le seguenti soluzioni solventi:

- soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%)
- soluzione di sodio lattato
- soluzione di Ringer lattato
- soluzione per infusione di glucosio 50 mg/ml (5%)
- soluzione per infusione di saccarosio 100 mg/ml (10%)

Dopo la ricostituzione la soluzione deve essere usata immediatamente e ogni residuo deve essere eliminato.

Uso intramuscolare

La polvere sterile contenuta nel flaconcino deve essere ricostituita con 6-7 ml di acqua per preparazioni iniettabili o di una soluzione di lidocaina cloridrato 0,5% (per le controindicazioni vedere paragrafo 4.3). La soluzione deve essere somministrata mediante iniezione intramuscolare profonda (vedere paragrafo 4.2).

Dopo la ricostituzione la soluzione deve essere usata immediatamente e ogni residuo deve essere eliminato.

La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per la presenza di particelle e la mancanza di colore prima della somministrazione. La soluzione ricostituita è limpida e incolore.

Per uso singolo soltanto. Le soluzioni non utilizzate ed i flaconcini devono essere adeguatamente smaltiti secondo le disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini S.p.A. - Via Fossignano 2 - Aprilia (LT) – Italy

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ampicillina e Sulbactam IBI 2 g + 1 polvere per soluzione iniettabile - 1 flaconcino da 20 ml	AIC n. 036624056
Ampicillina e Sulbactam IBI 2 g + 1 polvere per soluzione iniettabile - 1 flaconcino da 100 ml	AIC n. 036624068
Ampicillina e Sulbactam IBI 2 g + 1 polvere per soluzione iniettabile - 10 flaconcini da 20 ml	AIC n. 036624094
Ampicillina e Sulbactam IBI 2 g + 1 polvere per soluzione iniettabile - 10 flaconcini da 100 ml	AIC n. 036624106

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2006/Agosto 2011

10. DATA DI REVISIONE DELTESTO

Luglio 2012

Agenzia Italiana del Farmaco