ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АМПІПЛЮС

(AMPIPLUS)

Склад:

діюча речовина: ампіцилін/сульбактам;

1 флакон містить: 1000 мг ампіциліну (у формі ампіциліну натрію) та 500 мг сульбактаму (у формі сульбактаму натрію).

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін’єкцій або інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: флакони з кристалічним гігроскопічним порошком білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальний засіб для системного застосування. Ампіцилін та інгібітор ферменту. Код АТХ J01C R01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Механізм дії ампіциліну ґрунтується на інгібуванні синтезу бактеріальної клітинної стінки (у фазі росту) шляхом блокування пеніцилінзв’язуючих білків (ПЗБ), наприклад, транспептидаз. Це призводить до бактерицидного ефекту.

Інактивування ампіциліну, що здійснюється певними бета-лактамазами, інгібується при його застосуванні у комбінації з сульбактамом. Сульбактам захищає ампіцилін від розщеплення більшістю бета-лактамаз стафілококів, а також деякими бета-лактамазами, що кодуються плазмідами (наприклад, TEM, OXA, SHV, CTX-M) та певними бета-лактамазами, що кодуються хромосомами грамнегативних бактерій. Ці бета-лактамази присутні, наприклад, у *Escherichia coli*, видів роду *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* та *Haemophilus influenzae.* Спектр антибактеріальної дії ампіциліну поширюється на бактерії, бета-лактамази яких можуть інгібуватися сульбактамом.

Зв’язок між фармакокінетикою та фармакодинамікою

Ефективність переважно залежить від проміжку часу, протягом якого рівень діючої речовини (ампіциліну) перевищує мінімальну пригнічувальну концентрацію (МПК) для певного патогену.

Механізм резистентності

Резистентність до ампіциліну/сульбактаму може ґрунтуватися на наступних механізмах:

° Інактивація, зумовлена бета-лактамазами: ампіцилін/сульбактам не проявляють достатньої активності проти бактерій, які продукують бета-лактамази, що не інгібуються сульбактамом.

° Знижена афінність ПЗБ до ампіциліну: в основі набутої резистентності до ампіциліну/сульбактаму у пневмококів та інших стрептококів лежать зміни існуючих ПЗБ внаслідок мутації. Метицилін (оксацилін)-резистентні стафілококи є резистентними через продукування додаткових ПЗБ зі зниженою афінністю до ампіциліну та всіх інших бета-лактамних антибіотиків.

° У грамнегативних бактерій недостатнє проникнення ампіциліну через зовнішню клітинну стінку може призвести до недостатнього інгібування ПЗБ.

° Ампіцилін може активно транспортуватися з клітини за допомогою ефлюксних насосів.

Існує часткова або повна перехресна резистентність ампіциліну/сульбактаму з пеніцилінами, цефалоспоринами, а також іншими комбінаціями бета-лактамного антибіотика/інгібітора бета-лактамаз.

Зазвичай чутливі види мікроорганізмів

-Аеробні грампозитивні бактерії: *Enterococcus faecalis*°, *Gardnerella vaginalis*°, *Staphylococcus aureus* (метицилін-чутливий), *Streptococcus agalactiae*°, *Streptococcus pneumoniae*°, *Streptococcus pyogenes*°, стрептококи групи «Viridans»°[^].

-Аеробні грамнегативні бактерії: *Citrobacter koseri*°, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*[∞], *Neisseria gonorrhoeae*°.

-Анаеробні бактерії: *Bacteroides fragilis*°, *Fusobacterium nucleatum*°, *Prevotella spp.*°.

Види, які можуть набувати резистентності у поодиноких випадках

-Аеробні грампозитивні бактерії: *Enterococcus faecium*[†], *Staphylococcus aureus*[¦], *Staphylococcus epidermidis*[†], *Staphylococcus haemolyticus*[†], *Staphylococcus hominis*[†].

-Аеробні грамнегативні бактерії: *Acinetobacter baumannii, E. coli*, *Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris*.

Природно резистентні мікроорганізми

-Аеробні грампозитивні бактерії: *Staphylococcus aureus* (метицилін-резистентні).

-Аеробні грамнегативні бактерії: *Citrobacter freundii, Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Legionella pneumophila, Morganella morganii, Serratia marcescens, Stenotrophomonas maltophilia.*

-Інші бактерії: *Chlamydia spp., Chlamydophila spp., Mycoplasma spp., Ureaplasma urealyticum.*

° На момент публікації даної інформації не було доступних оновлених даних. У первинній та

стандартній літературі та терапевтичних рекомендаціях чутливість зазначена як імовірна.

† Принаймні в одному регіоні ступінь резистентності перевищує 50 %.

^ Усереднені дані для гетерогенної групи видів стрептококів. Ступінь резистентності може змінюватися залежно від відповідних видів стрептококів.

∞ Немає доступних сучасних даних; у дослідженнях (проведених понад 5 років тому), пропорцію резистентності штамів надано як ˂ 10 %.

' В амбулаторних пацієнтів частота резистентності становить близько 10 %.

–

Контрольні показники

Тестування ампіциліну/сульбактаму здійснювалося з використанням ряду розчинів ампіциліну в присутності постійної концентрації 4 мг/л сульбактаму. Для чутливих і резистентних збудників було визначено такі контрольні показники мінімальної інгібуючої концентрації (контрольні показники EUCAST):

Збудник	Чутливий	Резистентний
Enterobacterales	£ 8 мг/л[N]	> 8 мг/л[N]
Staphylococcus spp. [1)]	- [1)]	- [1)]
Enterococcus spp.	£ 4 мг/л	> 8 мг/л
Streptococcus spp. (Групи A, B, C, G)[2)]	- [2)]	- [2)]
Streptococcus pneumoniae[2)]	- [2)]	- [2)]
Haemophilus influenzae	£ 1 мг/л	> 1 мг/л
Moraxella catarrhalis	£ 1 мг/л	> 1 мг/л
Анаеробні грамнегативні бактерії	£ 4 мг/л	> 8 мг/л
Анаеробні грампозитивні бактерії	£ 4 мг/л	> 8 мг/л
Невидоспецифічні контрольні показники [3)] *	£ 2 мг/л	> 8 мг/л

[N] Національний комітет з контролю чутливості антибіотиків Німеччини встановив граничне значення проміжного діапазону для ізолятів ентеробактерій без механізму резистентності (I) (дикого типу): *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Escherichia hermannii, Klebsiella spp., Proteus mirabilis, Proteus penneri, Proteus vulgaris, Raoultella spp., Salmonella spp., Shigella spp., Yersinia pseudotuberculosis.*

I: > 0,5 ≤ 8 мг/л.

Тобто лікування системних ентеробактеріальних інфекцій ампіциліном/сульбактамом вимагає вищої дози (наприклад, 3х3 г внутрішньовенно для пацієнтів без модифікуючих факторів).

[1)] Для *Staphylococcus spp.* було використано результати тестування цефокситину. Метицилін (цефокситин)-резистентні стафілококи вважаються стійкими незалежно від тесту.

[2)] Для *Streptococcus spp.* (групи A, B, C, G) та для *Streptococcus pneumoniae* було використано результати тесту на пеніцилін G.

[3)] Граничне значення оцінки рівня чутливості стосується внутрішньовенної добової дози по 3 г 3 рази на добу та граничне значення для оцінки проміжного рівня стосується добової внутрішньовенної дози по 4 г 3 рази на добу.

[*] В основному ґрунтуються на фармакокінетиці рівнів сироватки крові.

Рівень набутої резистентності може змінюватися залежно від географічного положення та часу, тому особливо для лікування тяжких інфекцій бажано володіти місцевою інформацією щодо резистентності для окремих видів. У разі необхідності слід звернутися за порадою до експерта, якщо місцевий рівень резистентності досягає таких розмірів, що користь від застосування препарату ставиться під сумнів. Під час лікування тяжких інфекцій або у випадку резистентності до терапії рекомендується встановити мікробіологічний діагноз, включаючи ідентифікацію патогену та визначення чутливості до ампіциліну/сульбактаму.

Фармакокінетика.

Як після внутрішньовенного, так і після внутрішньом'язового введення досягаються високі рівні ампіциліну/сульбактаму у сироватці крові. Результати фармакокінетичних досліджень у добровольців показують наступні концентрації у сироватці крові як функцію часу, дози та способу застосування.

Таблиця 1

Спосіб застосування	Доза	15 хв	30 хв	1 год	2 год	4 год	6 год	8 год
в/м	0,25 г сульб.	6	7	6	3	1	0,3	0,1
	0,5 г амп.	9	12	12	6	2	0,4	0,2
в/м	0,5 г сульб.	8	11	12	8	3	1	0,4
	1 г амп.	10	16	17	13	4	1	0,6
в/в	0,5 г сульб.	21	15	9	4	1	0,4	0,1
	1 г амп.	39	28	14	6	1	0,4	0,2
в/в	1 г сульб.	51	37	21	9	2	0,7	0,3
	2 г амп.	95	65	33	12	3	1	0,4

Середні концентрації у сироватці крові (мг/л)

Вищі максимальні рівні у сироватці крові досягаються після внутрішньовенного застосування ампіциліну/сульбактаму порівняно із застосуванням внутрішньом'язово. Біодоступність ампіциліну/сульбактаму після внутрішньом'язового введення є майже повною.

Крім того, ампіцилін та сульбактам швидко розподіляються у більшості тканин, рідин та секретів організму.

Період напіввиведення обох компонентів у молодих дорослих становить приблизно 1 годину, а у пацієнтів літнього віку – приблизно 2 години. Близько 80 % обох речовин виводиться у незмінному стані з сечею протягом 8 годин після введення разової дози ампіциліну/сульбактаму. Було показано, що одночасне застосування сульбактаму та ампіциліну не призводить до клінічно значущих відхилень від тих кінетичних параметрів цих обох речовин, які б спостерігалися при їх окремому застосуванні.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до компонентів препарату мікроорганізмами:

- інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів, у тому числі синусит, середній отит, епіглотит та бактеріальна пневмонія;

- інфекції сечових шляхів та пієлонефрит;

- внутрішньочеревні інфекції, у тому числі перитоніт, холецистит, ендометрит та запалення органів таза;

- бактеріальна септицемія;

- інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток та суглобів;

- гонококові інфекції.

Ампіплюс можна призначати у періопераційному періоді з метою зниження частоти виникнення післяопераційних інфекцій у пацієнтів, які перенесли операції у черевній та тазовій порожнинах та у яких може бути зараження у черевній порожнині. При кесаревому розтині або перериванні вагітності Ампіплюс можна застосувати з метою профілактики для зменшення випадків післяопераційного сепсису.

Слід брати до уваги, що ампіцилін/сульбактам неефективний проти *Pseudomonas aeruginosa*.

При застосуванні препарату Ампіплюс необхідно врахувати офіційні рекомендації щодо відповідного застосування протимікробних речовин.

Протипоказання.

Гіперчутливість до компонентів препарату.

Гіперчутливість до пеніцилінів та цефалоспоринів в анамнезі.

Інфекційний мононуклеоз або лімфатичний лейкоз (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Важливими є наступні взаємодії лікарських засобів між даним препаратом та іншими лікарськими препаратами:

Ацетилсаліцилова кислота, індометацин та фенілбутазон затримують елімінацію пеніцилінів.

Інші антибіотики або хіміотерапевтичні препарати

Сульбактам/ампіцилін не слід застосовувати одночасно з іншими бактеріостатичними

хіміотерапевтичними препаратами або антибіотиками, такими як тетрацикліни, еритроміцин, сульфаніламідні препарати або хлорамфенікол, оскільки можливе зниження ефективності препарату.

Алопуринол

Пацієнти з подагрою, які отримують алопуринол, мають підвищений ризик розвитку шкірних реакцій при одночасному застосуванні ампіциліну/сульбактаму.

Аміноглікозиди

Змішування ампіциліну з аміноглікозидами *in vitro* призводить до взаємної інактивації; якщо ці групи антибактеріальних препаратів застосовувати одночасно, то вводити їх потрібно у різні місця з інтервалом щонайменше в 1 годину (див. розділ «Несумісність»).

Антикоагулянти

Парентеральні пеніциліни можуть спричинити порушення агрегації тромбоцитів та зміну протромбінового часу. При одночасному застосуванні антикоагулянтів ці ефекти можуть мати адитивний характер.

Метотрексат

Одночасне застосування метотрексату з пеніцилінами призводило до зниження кліренсу метотрексату та токсичності метотрексату. Необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами. Може знадобитися підвищення дози кальцію фолінату та його застосування впродовж більш тривалих періодів часу.

Пробенецид

Одночасне застосування пробенециду призводить до підвищення та подовження рівнів ампіциліну та сульбактаму в сироватці крові та концентрацій ампіциліну в жовчі, а також до подовження періоду напіввиведення та підвищення ризику токсичності у результаті інгібування ниркової екскреції (канальцевої секреції).

Гормональні контрацептиви

У поодиноких випадках терапія амінопеніцилінами може ставити під питання ефективність контрацепції при застосуванні гормональних контрацептивів. Таким чином, рекомендується застосовувати додатково негормональні методи контрацепції.

Вплив на лабораторні показники

Псевдопозитивний результат щодо глюкозурії може бути виявленим при визначенні цукру в сечі (за допомогою реактиву Бенедикта, Фелінга та Клінітесту). У таких випадках визначення глюкози слід проводити ферментативним шляхом. Може впливати на показники уробіліногену.

При призначенні ампіциліну вагітним жінкам спостерігалося тимчасове зниження у плазмі крові рівнів кон’югованих естрогенів, естріол глюкуроніду, кон’югованого естрону та естрадіолу. Подібні ефекти можливі і при застосуванні препарату Ампіплюс.

Особливості застосування.

У пацієнтів зі встановленими алергічними реакціями, такими як сінна гарячка, кропив'янка або бронхіальна астма, ризик реакцій гіперчутливості підвищений.

Реакції гіперчутливості тяжкого ступеня, інколи з летальним наслідком (анафілактичні реакції) спостерігалися у пацієнтів, які застосовували пеніцилін, у тому числі ампіцилін/сульбактам внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Такі реакції частіше виникають у пацієнтів з гіперчутливістю до пеніцилінів, а також цефалоспоринів та/або чисельних алергенів в анамнезі. При виникненні алергічних реакцій слід припинити терапію антибіотиком та вжити відповідних терапевтичних заходів. Гострі реакції гіперчутливості тяжкого ступеня вимагають невідкладного лікування епінефрином, призначення кисню, внутрішньовенного застосування стероїдів та забезпечення прохідності дихальних шляхів, у деяких випадках - зовнішнього дихання шляхом інтубації (відновлення прохідності дихальних шляхів).

Із запобіжних міркувань, під час терапії протягом більше одного тижня слід здійснювати моніторинг рівнів печінкових ферментів та метаболізму вуглеводів, хоча при застосуванні препарату Ампіплюс у пацієнтів із цукровим діабетом будь-яких клінічно значущих ефектів на доступність глюкози виявлено не було.

Слід здійснювати періодичний моніторинг результатів загального аналізу крові та функції нирок під час тривалої терапії (більше 14 днів). Особливо важливо здійснювати такий моніторинг у новонароджених, зокрема недоношених дітей та немовлят.

Як і при проведенні будь-якої антибіотикотерапії, необхідний безперервний моніторинг ознак надмірного росту нечутливих мікроорганізмів, у тому числі грибків. Необхідно дотримуватись обережності при призначені антибіотика у комбінації з глюкокортикоїдом, оскільки існує можливість розвитку суперінфекції через зниження стійкості до інфекцій. При виникненні суперінфекції застосування препарату слід припинити та розпочати відповідну терапію.

Повідомляли про тяжкі шкірні реакції, такі як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, ексфоліативний дерматит, мультиформна еритема та гострий генералізований екзантематозний пустульоз у пацієнтів, які застосовували ампіцилін/сульбактам. Якщо у пацієнта розвивається тяжка шкірна реакція, лікування препаратом Ампіплюс необхідно припинити та розпочати відповідну терапію (див. розділ «Побічні реакції»).

Лікування препаратом ампіцилін/сульбактам може впливати на наступні лабораторні параметри: неферментативні методи визначення вмісту цукру в сечі можуть давати позитивний результат. Лікування може впливати на результати аналізу уробіліногену. Після застосування ампіциліну у вагітних жінок спостерігалося тимчасове зниження концентрацій різних естрогенів у плазмі крові. Цей ефект може також спостерігатися при терапії препаратом Ампіплюс.

При застосуванні майже усіх антибактеріальних препаратів, у тому числі препарату Ампіплюс, повідомляли про розвиток діареї, спричиненої *Clostridium difficile* (CDAD), яка може коливатися за ступенем тяжкості від легкої діареї до коліту з летальним наслідком. Лікування антибіотиками змінює нормальну флору товстого кишечнику, призводячи до надмірного росту *C. difficile*.

C. difficile продукує токсини A та B, які сприяють розвитку CDAD. Штами *C. difficile*, що продукують гіпертоксин, зумовлюють підвищену захворюваність та летальність, оскільки ці

інфекції можуть бути резистентними до антимікробної терапії, та може виникнути необхідність у колонектомії. Можливість CDAD необхідно розглянути у всіх пацієнтів, у яких після застосування антибіотиків розвивається діарея. Необхідний ретельний аналіз анамнезу, оскільки про розвиток CDAD повідомляли через 2 місяці після застосування антибактеріальних препаратів.

У випадку сильної та тривалої діареї слід негайно припинити терапію препаратом Ампіплюс та розпочати відповідну терапію (наприклад ванкоміцин для перорального застосування 4х250 мг щоденно). Протипоказані препарати, що пригнічують перистальтику кишечнику.

Перед початком лікування гонореї, коли існує підозра щодо одночасної наявності сифілісу, необхідно попередньо провести дослідження «в темному полі». Далі протягом щонайменше 4-х місяців потрібно проводити серологічні тести із частотою 1 раз на місяць.

Під час тривалої терапії рекомендується контролювати функцію печінки, нирок та системи кровотворення, особливо при застосуванні новонародженим (перш за все недоношеним) та немовлятам.

Щоб уникнути розвитку резистентності та проявів побічних ефектів, комбінація ампіциліну та сульбактаму має бути застосована тільки у тих випадках, коли ефективність тільки однієї з речовин є недостатньою.

Із застосуванням ампіциліну/сульбактаму було пов’язане пошкодження печінки, спричинене лікарським засобом, включно з холестатичним гепатитом та жовтяницею. У зв’язку з цим пацієнтам слід порадити звернутися до свого лікаря в разі наявності ознак та симптомів початку захворювання печінки (див. розділ «Побічні реакції»).

Кожен флакон препарату Ампіплюс 1,5 г містять приблизно 5 ммоль натрію відповідно. Про це слід пам’ятати у випадку пацієнтів, які дотримуються дієти з контролем споживання натрію (зниження споживання натрію/солі).

У пацієнтів з інфекційним мононуклеозом або лімфатичним лейкозом супутні бактеріальні інфекції не слід лікувати препаратом Ампіплюс, оскільки у таких пацієнтів частіше спостерігається тенденція до розвитку кореподібних реакцій шкіри.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

За результатами досліджень на даний час жодних доказів шкідливого впливу на плід виявлено не було. Сульбактам проникає через плацентарний бар’єр. Обмежений досвід застосування ампіциліну/сульбактаму було отримано у 244 жінок при своєчасних або передчасних пологах. Тим не менше, безпечність застосування ампіциліну/сульбактаму у вагітних жінок або жінок, які годують груддю, встановлена не була. Таким чином, ампіцилін/сульбактам можна застосовувати у період вагітності, тільки якщо потенційна користь перевищує можливий ризик.

Годування груддю

У низьких концентраціях ампіцилін (~ 0,11 до 3 мг/л) та сульбактам (~ 0,13 до 2,8 мг/л) проникають у грудне молоко. Застосування ампіциліну/сульбактаму жінкам, які годують груддю, може призводити до виникнення у дітей побічних реакцій, таких як діарея.

Ампіцилін/сульбактам можна застосовувати у період годування груддю, тільки якщо потенційна користь перевищує можливий ризик.

Фертильність

Дослідження репродуктивної функції тварин, яким застосовували ампіцилін/сульбактам, не виявили жодних ознак порушення фертильності або шкоди для плода.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень з оцінювання впливу препарату Ампіплюс на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводили. Тим не менше, пацієнтів слід проінформувати, що випадки таких поодиноких побічних ефектів як запаморочення або підвищена втомлюваність можуть впливати на швидкість реакції.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Ампіплюс застосовувати внутрішньом'язово або внутрішньовенно (у вигляді болюсної ін'єкції або інфузії).

Для підготовки до використання препарат слід розвести стерильною водою для ін'єкцій або іншим сумісним розчином. Після додання розчинника слід зачекати кілька хвилин до повного зникнення піни, після чого візуально оцінити повноту розчинення.

Ампіплюс у дозуванні 1,5 г розчиняти у 3,2 мл води для ін'єкцій (або іншого сумісного розчину) відповідно. Вводити у вигляді болюсної ін'єкції (протягом щонайменше

3 хвилин). При більшому розведенні дозу можна вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії (протягом 15-30 хвилин).

При внутрішньом'язовому застосуванні препарат слід вводити глибоко у м'яз; якщо ін'єкції болючі, то для відновлення порошку можна використовувати 0,5 % стерильний розчин лідокаїну гідрохлориду для ін'єкцій або інший місцевий анестетик, що підходить. Треба брати до уваги протипоказання, що зазначені в інструкції для медичного застосування відповідного лікарського засобу.

Якщо для відновлення порошку використовують 0,5 % стерильний розчин лідокаїну гідрохлориду для ін'єкцій або інший місцевий анестетик, треба брати до уваги протипоказання, зазначені в інструкції для медичного застосування відповідного лікарського засобу.

Максимальна кінцева концентрація ампіциліну/сульбактаму – 250 мг/125 мг в 1 мл.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до сульбактаму та ампіциліну мікроорганізмами

Застосування дорослим

Перед початком терапії із застосуванням препарату Ампіплюс необхідно визначити у пацієнта наявність гіперчутливості до препарату та лідокаїну, зробивши шкірну пробу.

Залежно від тяжкості інфекції добову дозу препарату Ампіплюс від 1,5 г до 12 г слід застосувати у поділених дозах кожні 6-8 годин (кожні 12 годин при менш тяжких інфекціях); максимальна добова доза не має перевищувати 12 г для препарату Ампіплюс (4 г для сульбактаму).

Тяжкість інфекції	Добова доза препарату Ампіплюс ампіциліну/сульбактаму (г)
Легка	1,5-3 (від 1 0,5 до 2 1)
Середня	до 6 (4 2)
Тяжка	до 12 (8 4)

Застосування дітям, немовлятам та новонародженим

Дітям, немовлятам та новонародженим (віком від 1 тижня) зазвичай слід призначати добову дозу 150 мг/кг маси тіла (що відповідає 100 мг/кг/добу ампіциліну та 50 мг/кг/добу сульбактаму) у поділених дозах кожні 6 або 8 годин.

Новонародженим під час першого тижня життя (особливо недоношеним) препарат, як правило, слід призначати у дозі 75 мг/кг/добу (що відповідає 25 мг/кг/добу сульбактаму і 50 мг/кг/добу ампіциліну) у поділених дозах кожні 12 годин.

Для профілактики хірургічних інфекцій доза препарату Ампіплюс становить 1,5-3 г, її слід вводити під час вступного наркозу, що забезпечує достатньо часу для досягнення ефективних концентрацій у сироватці крові та тканинах під час операції. Дозу можна вводити повторно через кожні 6-8 годин; застосування препарату, як правило, слід припиняти через 24 години після операції, за винятком випадків, коли введення препарату Ампіплюс призначене з терапевтичною метою.

Для лікування неускладненої гонореї Ампіплюс можна вводити 1 раз у дозі 1,5 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово. З метою подовження концентрації сульбактаму та ампіциліну у плазмі крові слід одночасно призначати пробенецид у дозі 1 г перорально.

Застосування пацієнтам з порушеннями функцій нирок

У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) елімінація сульбактаму та ампіциліну уповільнюється однаково, тому їх співвідношення у плазмі крові не змінюється. Для таких пацієнтів інтервали між дозами препарату Ампіплюс мають бути подовжені відповідно до звичайної практики застосування ампіциліну.

Таблиця 2

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Інтервал між дозами
> 30	6-8 годин
15-29	12 годин
5-14	24 години
< 5	48 годин

Пацієнти, які перебувають на діалізі

Як сульбактам, так і ампіцилін однаково елімінуються шляхом гемодіалізу. Тому Ампіплюс слід застосувати негайно після діалізу та потім, до початку наступного діалізу, застосовувати з інтервалом у 48 годин.

Застосування пацієнтам з порушеннями функцій печінки

Для пацієнтів із порушеною функцією печінки корекція дозування не потрібна.

Застосування пацієнтам літнього віку

За умови відсутності ниркової недостатності корекція дозування препарату Ампіплюс для пацієнтів літнього віку не потрібна.

Тривалість лікування залежить від тяжкості інфекції та зазвичай становить 5-14 днів, однак у тяжчих випадках вона може бути подовжена або може бути додатково призначений ампіцилін. Як правило, лікування слід продовжувати ще протягом 48 годин після нормалізації температури тіла та зникнення інших ознак симптомів бактеріальної інфекції.

Тривалість лікування інфекцій, спричинених гемолітичними стрептококами, має відбуватися щонайменше 10 днів з метою уникнення ревматоїдної гарячки та гломерулонефриту.

Інструкції щодо розчинення

Концентрований розчин для внутрішньом’язового застосування слід використати протягом

1 години після відновлення.

Час використання препарату для внутрішньовенної інфузії, залежно від типу обраного розчинника, зазначено нижче:

Таблиця 3

Розчинник	Концентрація	Температура	Час
0,9 % розчин натрію хлориду	45 мг/мл	25 °C	8 годин
	45 мг/мл	4 °C	48 годин
	30 мг/мл	4 °C	72 годин
5 % розчин Декстрози	15-30 мг/мл	25 °C	2 годин
	3 мг/мл	25 °C	4 годин
	30 мг/мл	4 °C	4 годин
5 % розчин Декстрози в 0,45 % розчин натрію хлориду	3 мг/мл	25 °C	3 годин
	15 мг/мл	4 °C	4 годин
Лактатний розчин Рінгера	45 мг/мл	25 °C	7 годин
	45 мг/мл	4 °C	24 годин

Діти.

Застосовувати дітям від народження.

Передозування.

Наявні дані щодо гострої токсичності ампіциліну/сульбактаму в людини є обмеженими. Можна було б очікувати, що передозування цього лікарського препарату призведе до проявів, які відповідають профілю побічних ефектів препарату Ампіплюс (див. розділ «Побічні реакції» нижче). Очікується, що у разі передозування побічні реакції будуть реєструватися частіше та будуть більш тяжкого ступеня. Дуже високі дози бета-лактамних антибіотиків можуть призводити до епілептичних нападів. Оскільки як ампіцилін, так і сульбактам видаляються з кровотоку шляхом гемодіалізу, проведення гемодіалізу може посилювати виведення лікарського препарату з організму в разі передозування у пацієнтів з порушенням функції нирок. Анафілактичний шок, який не є отруєнням, спостерігається дуже рідко, проте завжди є небезпечним для життя.

Терапія

Для усунення судом, зумовлених передозуванням, слід застосовувати діазепам. У випадку анафілактичного шоку невідкладно слід розпочати належну терапію.

Побічні реакції.

При застосуванні ампіциліну натрію/сульбактаму натрію в/м або в/в можуть спостерігатися побічні реакції, що виникали при застосуванні ампіциліну в якості монотерапії.

Усі включені до переліку побічні реакції впорядковано за класами систем органів MedDRA. У кожній категорії частоти побічних реакції (ПР) наведено у порядку зменшення ступеня їх проявів. Частоту визначати наступним чином: дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних).

Інфекції та інвазії

Частота невідома: псевдомембранозний коліт.

З боку крові та лімфатичної системи

Часто: анемія, тромбоцитопенія, еозинофілія.

Нечасто: лейкопенія, нейтропенія.

Дуже рідко: недостатність кісткового мозку, панцитопенія.

Частота невідома: гемолітична анемія, агранулоцитоз, тромбоцитопенічна пурпура.

З боку імунної системи

Частота невідома: реакції гіперчутливості, анафілактичний шок, анафілактоїдна реакція, анафілактична реакція, анафілактоїдний шок, набряк гортані, сироваткова хвороба.

З боку нервової системи

Нечасто: головний біль.

Частота невідома: судоми, запаморочення, сонливість, седативний ефект.

З боку серця

Частота невідома: тахікардія.

З боку судин

Часто: флебіт.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади

Частота невідома: респіраторний дистрес-синдром.

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто: діарея.

Нечасто: блювання.

Рідко: біль у животі, нудота, глосит, метеоризм.

Частота невідома: ентероколіт, стоматит, зміна кольору язика, мелена, диспепсія, набряк язика.

Гепатобіліарні розлади

Часто: гіпербілірубінемія (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота невідома: холестатичний гепатит, холестаз, печінковий холестаз, аномальна функція печінки, жовтяниця (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Нечасто: висипання (екзантема), свербіж.

Рідко: еритема.

Частота невідома: синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), ексфоліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, кропив’янка, дерматит, макулопапульозне висипання, кореподібне висипання, гіперчутливість, васкуліт (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нирок та сечовидільної системи

Частота невідома: тубулоінтерстиціальний нефрит.

Загальні розлади та реакції у місці введення

Часто: біль у місці ін’єкції (після внутрішньом’язового введення).

Нечасто: втома, нездужання, запалення слизових оболонок.

Рідко: гіпертермія.

Частота невідома: реакція у місці ін’єкції, біль у грудній клітці, набряк обличчя.

Результати лабораторних аналізів

Часто: підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспартатаміно-трансферази (АСТ) (див. розділ «Особливості застосування»).

Дуже рідко: подовження часу згортання крові*, подовження протромбінового часу*.

Частота невідома: зниження артеріального тиску.

* Ці симптоми є оборотними.

Псевдомембранозний коліт

У випадку тяжкої та стійкої діареї слід розглянути можливість спричиненого антибіотиками псевдомембранозного коліту, який може бути небезпечним для життя. Таким чином, у цих випадках застосування препарату Ампіплюс слід негайно припинити та розпочати належну терапію (наприклад, ванкоміцин у дозі 250 мг перорально 4 рази на добу). Протипоказане застосування препаратів, які послаблюють перистальтику.

Реакції гіперчутливості

У разі появи симптомів алергічних реакцій (наприклад, висипання, свербіж, уртикарна екзантема, макулопапульозні висипання, кореподібна екзантема) слід припинити застосування лікарського засобу.

Невідкладна медична допомога може знадобитися за певних умов при появі ознак тяжкої гострої реакції гіперчутливості (набряк обличчя, припухлість язика, внутрішня припухлість гортані зі звуженням дихальних шляхів, тяжкі шкірні реакції, такі як мультиформна ексудативна еритема, синдром Стівенса–Джонсона або токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), тахікардія, задишка, медикаментозна гарячка, еозинофілія, сироваткова хвороба, гемолітична анемія, алергічний васкуліт та нефрит, зниження артеріального тиску, анафілактоїдна реакція, анафілактичний шок).

Може існувати спільність антигенів між грибками шкіри та пеніциліном, а отже, в осіб, які страждають від грибкової інфекції шкіри або які страждали від такої інфекції, не можна виключати реакції гіперчутливості, як після другого контакту з антигеном, навіть при першому застосуванні пеніциліну.

Типова кореподібна екзантема після застосування ампіциліну, що виникає через 5-11 днів після початку лікування, дозволяє провести подальше лікування похідними пеніциліну.

Епілептичний напад

Епілептичний напад може статися при застосуванні усіх пеніцилінів через дуже високі рівні в сироватці крові. Таким чином, препарат слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Це дозволяє здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користі та ризику застосування лікарського засобу. Лікарям пропонується повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Ампіплюс не слід змішувати з препаратами крові або гідролізатами білків. Через хімічну несумісність між пеніцилінами та аміноглікозидами, що призводить до інактивації аміноглікозидів, Ампіплюс не слід змішувати з аміноглікозидами в одному шприці або розчині для інфузій. Ці дві речовини слід вводити в різні місця з проміжком щонайменше в 1 годину.

Несумісними, а отже такими, які слід застосовувати окремо, окрім іншого, є: метронідазол, ін'єкційні похідні тетрацикліну, такі як окситетрациклін, ролітетрациклін та доксициклін, а також тіопентал натрію, преднізолон, 2 % прокаїн, суксаметонію хлорид та норадреналін. Видимими ознаками несумісності є преципітація, непрозорість або зміна кольору.

Упаковка.

Флакон; по 1 або по 10, або по 25 флаконів у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АНТИБІОТИКИ СА

ANTIBIOTICE SA

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Валея Лупулуй 1, м. Ясси 707410, Румунія

1, Valea Lupului Street, 707410, Iasi, Romania