

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ампиплюс 1000 mg/500 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Ampiplus 1000 mg/500 mg powder for solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 1063 mg ампицилин натрий (*ampicillin sodium*) еквивалентен на 1000 mg ампицилин (*ampicillin*) и 547 mg сулбактам натрий (*sulbactam sodium*) еквивалентен на 500 mg сулбактам (*sulbactam*).

Помощно вещество с известно действие: всеки флакон Ампиплюс 1000 mg/500 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 115 mg (5 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор.
Бял до почти бял кристален прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ампиплюс е показан за лечение на инфекции, причинени от микроорганизми, чувствителни към ампицилин/сулбактам. Основните показания са:

- инфекции на горните и долните дихателни пътища (включително синусит, отит на средното ухо, епиглотит; бактериални пневмонии);
- инфекции на пикочните пътища и пиелонефрит;
- интраабдоминални инфекции (включително перитонит), гинекологични инфекции (холецистит, ендометрит и тазов целулит);
- инфекции на кожата и меките тъкани;
- костни и ставни инфекции;
- гонококови инфекции;
- преди или след операция, за намаляване честотата на инфекциите на подложени на коремна или тазова операция;
- лечение на пациенти с бактериемия, която възниква във връзка с или свързана с някоя от горепосочените инфекции.

Трябва да се обърне внимание на официалните указания относно подходящата употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Може да се прилага интравенозно или интрамускулно.

Възрастни

Обичайната доза е 1,5 g до 12 g дневно, разделена в отделни дози на всеки 6, 8 или 12 часа. Общата доза сулбактам не трябва да надвишава 4 g дневно. По-малко тежките инфекции могат да бъдат лекувани със схема на приложение на всеки 12 часа.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20230217
Разрешение №	67925 / 23-11-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/



Тежест на инфекцията	Дневна доза (ампиплюс) (g)
Лека	1,5-3 (0,5 + 1 до 1 + 2)
Умерена	до 6 (2 + 4)
Тежка	до 12 (4 + 8)

Честотата на приложение на дозите може да бъде определена в зависимост от тежестта на заболяването и бъбречната функция на пациента.

Лечението обикновено продължава до 48 часа след отзвучаване на пирексията и други абнормни признаци.

Обикновено лечението се назначава за 5 до 14 дни, но този период може да бъде продължен или да се приложи допълнително ампицилин при много тежки случаи на заболяване.

За профилактика на хирургични инфекции, 1,5-3 g от Ампиплюс трябва да бъдат приложени при въвеждането в анестезия, което предоставя достатъчно време за постигане на ефективни серумни и тъканни концентрации по време на операцията. Дозата може да се повтаря на всеки 6-8 часа; приложението обикновено се спира 24 часа след края на повечето хирургичните процедури, освен ако не е назначен допълнителен терапевтичен курс с Ампиплюс.

При лечението на неусложнена гонорея, Ампиплюс може да бъде приложен като еднократна доза от 1,5 g. Едновременно трябва да се прилага пробенецид 1 g перорално, за да се удължат плазмените концентрации на сулбактам и ампицилин.

Педиатрична популация

Дозировката за повечето инфекции при деца, кърмачета и новородени е 150 mg/kg/ден (еквивалентно на 50 mg/kg/ден сулбактам и 100 mg/kg/ден ампицилин), обикновено на всеки 6 или 8 часа.

При новородени и недоносени деца по време на първата седмица от живота препоръчителната доза е 75 mg/kg/ден (съответстваща на 25 mg/kg/ден сулбактам и 50 mg/kg/ден ампицилин), разделена приеми на всеки 12 часа. Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс < 30 ml/min), кинетиката на елиминиране на сулбактам и ампицилин се повлиява по сходен начин и ето защо плазменото съотношение на едното вещество спрямо другото ще остане непроменено. При такива пациенти, дозовите интервали на Ампиплюс трябва да бъдат удължени в съответствие с обичайната практика за ампицилин.

Креатининов клирънс (ml/min)	Дозов интервал
>30	6 до 8 часа
15 до 30	12 часа
5 до 14	24 часа

Сулбактам и ампицилин се елиминират от кръвта чрез хемоднализа в еднаква степен, поради което ампицилин/сулбактам трябва да се прилага веднага след диализа и на интервали от 48 часа до следващата диализа.

Начин на приложение

Интравенозно или интрамускулно приложение.

За интравенозно приложение Ампиплюс трябва да бъде разтворен със стерилна вода за инжекции или друг съвместим разтвор (вж. точка 6.3). За да се осигури пълно разваряване трябва да се остави, докато изчезне пяната, за да може да се провери визуално. Дозата може да



се приложи като болусна инжекция за минимум 3 минути или може да се използва в по-големи разреждания (50 - 100 ml), като интравенозна инфузия в продължение на 15-30 минути.

За интрамускулно приложение се препоръчва дълбоко интрамускулно инжектиране.

При болка, може да се използва 0,5 % стерилен инжекционен разтвор на лидокаинов хидрохлорид за разтваряне на праха (3,2 ml 0,5 % стерилен разтвор за инжекции на лидокаинов хидрохлорид за ампицилин/сулбактам 1 g/0,5 g и 6,4 ml за ампицилин/сулбактам 2 g/1 g).

За указания относно реконституирането/разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6. и 6.3.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества.
- Свръхчувствителност към други пеницилини.
- Анамнеза за тежки незабавни реакции на свръхчувствителност (напр. анафилаксия) към други бета-лактами (напр. цефалоспорин, карбапенем или монобактам).
- Анамнеза за увреждане на черния дроб след употреба на ампицилин.

При интрамускулно приложение трябва да се спазват противопоказанията за употреба на лидокаин.

Интрамускулното приложение на Ампиплюс е противопоказано при деца под 2-годишна възраст.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съобщавани са сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактични реакции) при пациенти на лечение с пеницилин, включително ампицилин/сулбактам. Тези реакции е по-вероятно да се проявят при лица с анамнеза за реакции на свръхчувствителност към пеницилин и/или реакции на свръхчувствителност към множество алергени.

Има съобщения за лица с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилин, които са проявили тежки реакции при лечение с цефалоспорини. Преди терапия с пеницилин трябва да се направи внимателно снемане на анамнеза за предходни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорини и други алергени. Ако се появи алергична реакция, прилагането на лекарството трябва да се преустанови и да се започне подходящата терапия.

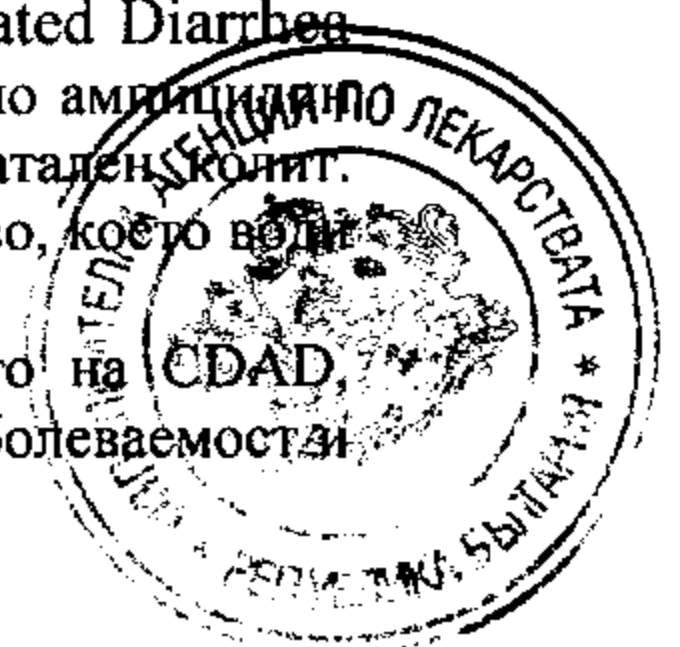
Сериозните анафилактични реакции изискват незабавно спешно лечение с епинефрин (адреналин). Трябва да се приложат кислород, интравенозни стероиди и мерки за обдишване, включително интубация, ако се налага.

Тежки кожни реакции, като токсична епидермална некролиза (Toxic epidermal (TEN)), синдром на Стивънс-Джонсън (Stevens-Johnson syndrome (SJS)), ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе и остра генерализирана екзантематозна пустулоза. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP)) са съобщавани при пациенти на терапия с ампицилин/сулбактам. Ако се появи тежка кожна реакция, ампицилин/сулбактам трябва да се прекрати и да се започне подходяща терапия (вж. точка 4,8).

Както при всеки друг антибиотик, от съществено значение е непрекъснатото наблюдение за признаци на свръхрастеж на нечувствителни организми, включително гъбички. Ако настъпи суперинфекция, лекарството трябва да се прекрати и/или да се започне подходяща терапия.

Съобщава се за *Clostridium difficile* свързана диария (*Clostridium difficile* Associated Diarrhea (CDAD)) при приложение на почти всички антибактериални средства, включително ампицилин/сулбактам натрий, като тежестта може да варира от лека диария до фатален колит. Лечението с антибактериални средства променя нормалната флора на дебелото черво, което води до свръхрастеж на *C. difficile*.

Clostridium difficile произвежда токсини А и В, които допринасят за развитието на CDAD. Произвежданият от щамове *Clostridium difficile* хипертоксин причинява повишена заболяемост за



смъртност, като тези инфекции могат да бъдат устойчиви на антимикробна терапия и може да изискват колектомия. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти с диария след употреба на антибиотици. Необходима е щателна анамнеза, тъй като е съобщавано за почва на CDAD в продължение на над 2 месеца след приложението на антибактериални средства.

Както при всяко продължително лечение, по време на терапията с Ампицилин/Сулбактам АптаФарма, е препоръчително периодично да се проверява за дисфункция на бъбречната, чернодробната и хематопоезичната системи, особено при новородени, недоносени деца и кърмачета.

Употребата на ампицилин/сулбактам се свързва с лекарствено индуцирано чернодробно увреждане, в това число холестатичен хепатит с жълтеница. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат с техния лекар, ако развият признаци и симптоми на чернодробно заболяване.

Тъй като инфекциозната мононуклеоза е вирусна по произход, ампицилин/сулбактам не трябва да се използва за нейното лечение. При висок процент от пациентите с мононуклеоза, на терапия с ампицилин, се е появил кожен обрив. Кожният обрив, вследствие употребата на ампицилин, често се среща и при пациенти с лимфоцитна левкемия.

Този лекарствен продукт съдържа 115 mg (5 mmol) натрий на флакон, които са еквивалентни на 5,75 % от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Този лекарствен продукт съдържа 115 mg (5 mmol) натрий на флакон, които са еквивалентни на 5,75 % от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Това трябва да се вземе под внимание при пациенти на диета с ниско съдържание на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Алопуринол

Едновременното приложение на алопуринол и ампицилин повишава съществено честотата на обривите при пациенти, които получават и двете лекарства, в сравнение с пациенти на терапия само с ампицилин.

Антикоагуланти

Парентералните пеницилини могат да доведат до промени в тромбоцитната агрегация и коагулационните тестове. Тези ефекти могат да бъдат адитивни с ефектите на антикоагулантите.

Метотрексат

Едновременното приложение с пеницилини води до намаляване клирънса и съответстващо нарастване на токсичността на метотрексат. Такива пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани. Може да се наложи повишаване на дозите на левковорин и прилагането му за по-дълги периоди от време.

Аминогликозиди

Смесването на ампицилин с аминогликозиди *in vitro* води до съществено взаимно инактивиране; ако тези групи антибактериални лекарства се прилагат едновременно, трябва да се прилагат на различни места, разделени с интервал от минимум 1 час (вж. точка 6.2).

Бактериостатични лекарства (хлорамфеникол, еритромицин, сулфонамиди, тетрациклини): Бактериостатичните лекарства могат да повлияят на бактерицидното действие на пеницилините; най-добре е да се избягва едновременната терапия.



Пробенецид

Пробенецид намалява бъбречната канална секреция на ампицилин и сулбактам, когато се прилага едновременно с тях; това води до повишени и удължени серумни концентрации, удължен елиминационен полуживот и повишен риск от токсичност.

Ефекти върху лабораторните изследвания

Фалшиво положителна реакция за гликозурия може да бъде наблюдавана при анализ на урината с помощта на реагент на Бенедикт, реагент на Фелинг и Клинитест. След приложение на ампицилин при бременни жени е наблюдавано преходно намаляване на плазмената концентрация на общия конюгиран естриол, естриол-глюкуронид, конюгиран естрон и естрадиол. Този ефект може да възникне и при приложение на ампицилин/сулбактам.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Проучванията върху репродуктивността при животни не разкриват доказателства за нарушение на фертилитета или увреждане на плода, дължащи се на ампицилин и сулбактам.

Бременност

Сулбактам и ампицилин преминават плацентарната бариера. Безопасността при употреба по време на бременност не е установена. Поради това ампицилин/сулбактам не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалните ползи превишават потенциалните рискове.

Кърмене

Ампицилин и сулбактам се екскретират в кърмата при ниски концентрации (съответно 0,11 - 3 mg/l и 0,13 - 2,8 mg/l).

Употребата на ампицилин/сулбактам при кърмещи жени може да причини диария при детето. Ампицилин и сулбактам трябва да се използват по време на кърмене, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ампицилин/Сулбактам повлиява пренебрежимо способността за работа с машини. Въпреки това след приложение на ампицилин/сулбактам да се появи замаяност, гърчове и сънливост, поради което пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират или да не работят с машини, ако получат тези нежелани реакции.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, получени от клиничните проучвания и от постмаркетинговото наблюдение с ампицилин/сулбактам, категоризирани по MedDRA системо-органни класове и са изброени по-долу. Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Тежестта на нежеланите реакции е определена с оглед на тяхното клинично значение.

Използвана е следната терминология за класифициране на честотата на нежеланите лекарствени реакции:

Много чести (1/10);

Чести (1/100 до <1/10);

Нечести (1/1 000 до <1/100);

Редки (1/10 000 до <1/1 000);

Много редки (<1/10 000);



С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кръвта и лимфната система				
	Анемия, Тромбоцитопения, Еозинофилия	Неутропения, Левкопения		Хемолитична анемия, Агранулоцитоза, Тромбоцитоленична пурпура
Нарушения на имунната система				
				Анафилактичен шок, Анафилактична реакция, Анафилactoиден шок, Анафилactoидна реакция Синдром на Кунис, Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система				
		Главоболие		Гърчове Замаяност Сънливост Седация
Съдови нарушения				
	Флебит			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
				Задух
Стомашно-чревни нарушения				
	Диария	Повръщане	Коремна болка, Гадене, Глосит	Псевдомембранозен колит, Ентероколит, Мелена, Стоматит, Обезцветяване на езика
Хепатобилиарни нарушения				
	Хипербилирубин- емия			Холестатичен хепатит, Холестаза, Жълтеница, Абнормна чернодробна функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				



		Обрив, Сърбеж		Токсична епидермална некролиза, Синдром на Стивънс- Джонсън, Еритема мултиформе, Еритема, Остра генерализирана екзантематозна пустулоза, Ангиедем, Уртикария, Дерматит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
				Тубулоинтерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
	Болка на мястото на инжектиране	Умора, Отпадналост		Реакция на мястото на инжектиране
Изследвания				
	Повишена аланин аминотрансфераза, Повишена аспартат аминотрансфераза			

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Налична е ограничена информация за острата токсичност на ампицилин натрий и сулбактам натрий при хора. Очаква се предозирането да предизвика прояви, които по същество са продължение на нежеланите реакции, съобщени с лекарствения продукт. Трябва да се отчита факта, че високите концентрации на бета-лактамни антибиотици в цереброспиналната течност могат да доведат до неврологични прояви, включително гърчове.

Лечение

Тъй като ампицилинът и сулбактамът се отстраняват от кръвообращението чрез хемодиализа, тези процедури могат да ускорят елиминирането на лекарството от организма в случаи на предозиране при пациенти с нарушена бъбречна функция.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални продукти за системна употреба, Комбинации от пеницилини, вкл. бета-лактамазни инхибитори, АТС код: J01CR01

Механизъм на действие

Биохимичните проучвания с безклетъчни бактериални системи показват, че сулбактам е необратим инхибитор на най-важните бета-лактамази, които се срещат в устойчиви на пеницилин организми. Докато антибактериалната активност на сулбактам е ограничена главно до *Neissericteeae*, потенциалът за сулбактам натрий за предотвратяване да разгражда пеницилините и цефалоспорините от резистентни микроорганизми е потвърден, с използване на резистентни щамове, при които сулбактам изразени синергични ефекти с пеницилини и цефалоспорини. Тъй като сулбактам се свързва също с някои пеницилин-свързващи протеини, някои чувствителни щамове се оказват по-чувствителни на комбинацията, отколкото към бета-лактамния антибиотик, прилаган самостоятелно.

Бактерицидният компонент на комбинацията е ампицилин, който подобно на бензилпеницилин действа срещу чувствителни микроорганизми по време на етапа на активно мултиплициране чрез инхибиране на биосинтеза на мукопептида на клетъчната стена.

Антибактериален спектър

Ампиплюс има широк спектър на антибактериално действие срещу изброените по-долу бактерии:

Грам-положителни:

Staphylococcus Aureus (чувствителен към метицилин), *Staphylococcus epidermidis* (включително устойчиви на пеницилин и някои метицилин устойчиви щамове); *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* и други видове *Streptococcus*;

Грам-отрицателни:

Haemophilus influenzae и *parainfluenzae* (както бета-лактамазни положителни, така и отрицателни щамове);

Moraxella catarrhal is,

Escherichia coli,

Видове *Klebsiella*,

Видове протеи (както индол-положителни, така и индол-отрицателни),

Анаероби

Bacteroides fragilis и сродни видове

Устойчиви щамове

Разпространението на резистентността може да варира между различните щамове, държави и институции, дори между различните отделения на болница.

Както другите бета-лактамни антибиотици, ампицилин/сулбактам не е ефективен при инфекции, причинени от видове *Chlamydia* и *Mycoplasma*.



Гранични стойности

EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)
клинични гранични стойности на МИК (MIC breakpoints) за ампицилин/сулбактам
(2021-01-01).

Organism	Чувствителни (mg/l)	Резистентни (mg/l)
Enterobacteriaceae ¹	<8	>8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Забележка ^{2,3,4}	Забележка ^{2,3,4}
<i>Enterococcus</i> ¹⁵	<4	>8
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C and G	Забележка ⁶	Забележка ⁶
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁷	Забележка ^{8,9}	Забележка ^{8,9}
<i>Viridans</i> group streptococci	Забележка ^{10,11}	Забележка ^{10,11}
<i>Haemophilus influenza</i>	< 1 ^{1,12}	> 1 ^{1,12}
<i>Moraxella catarrhalis</i>	< 1 ^{1,12}	> 1 ^{1,12}
Грам-положителни анаероби освен <i>Clostridium difficile</i> ¹	<4	/лп^-ТГ^
Грам-отрицателни анаероби ¹	<4	
Несвързани с щам гранични стойности ¹	<2	

¹ За целите на теста за чувствителност, концентрацията на сулбактам е фиксирана.

² Повечето *S. aureus* са производители на пеницилиназа, а някои са устойчиви на метицилин. И двата механизма ги правят устойчиви на бензилпеницилин, феноксиметилпеницилин, ампицилин, амоксицилин, пиперацилин и тикарцилин. Изолатите, които тестват чувствителността към бензилпеницилин и цефокситин, могат да бъдат докладвани като чувствителни към всички пеницилини. Изолатите, които са устойчиви на бензилпеницилин, но са чувствителни на цефокситин, са чувствителни на комбинации от р-лактамази - (3-лактамазни инхибитори, изоксазолилпеницилини (оксацилин, клоксацилин, диклоксацилин и флуклоксацилин) и нафцилин. За агенти, прилагани перорално, трябва да се внимава за постигане на достатъчна експозиция на мястото на инфекцията. Изолатите, които са устойчиви на цефокситин, са устойчиви на всички пеницилини

³ Повечето коагулаза-отрицателни стафилококи са производители на пеницилиназа, а някои са устойчиви на метицилин. И двата механизма ги правят устойчиви на бензилпеницилин, феноксиметил пеницилин, ампицилин, амоксицилин, пиперацилин и тикарцилин. Понастоящем няма наличен метод, който може надеждно да открие производството на пеницилиназа в коагулаза-отрицателни стафилококи, но резистентността към метицилин може да бъде открита с цефокситин, както е описано

⁴ Ампицилин чувствителен *S. saprophyticus* са тесл-отрицателни и чувствителни на ампицилин, амоксицилин и пиперацилин (без или с бета-лактамазен инхибитор).

⁵ Чувствителността към ампицилин, амоксицилин и пиперацилин (без или с бета-лактамазен инхибитор) може да се изведе от ампицилин. Резистентността към ампицилин е необичайна при *E. faecalis* (потвърдено с МИК), но често при *E. faecium*.

⁶ Чувствителността на стрептококови групи А, В, С и G към пеницилини се извежда от чувствителността към бензилпеницилин (индикации, различни от менингит), с изключение на феноксиметилпеницилин и изоксазолилпеницилини за стрептококи група В.

⁷ Добавянето на бета-лактамазен инхибитор не носи клинична полза.

⁸ Оксацилин 1 рг дисков тест за скрининг или МИК тест за бензилпеницилин трябва да се използват за изключване на механизмите на резистентност към бета-



лактами. Когато скринингът е отрицателен (зона за инхибиране на оксацилин >20 mm, или МИК на бензилпеницилин <0,06 mg/l), всички беталактамни агенти, за които са налични клинични гранични стойности, включително тези със „Забележка“, могат да бъдат докладвани като чувствителни, без допълнителни тестове, с изключение на цефаклор, който ако се докладва, трябва да се отчете като „чувствителен, повишена експозиция“ (I). Когато скринингът е положителен (зона на инхибиране <20 mm, или МИК на бензилпеницилин > 0,06 mg/l), чувствителността трябва да се докладва в случай, че зоната на оксацилин е >8 mm, в случай, че зоната на оксацилин е <8 mm, подсказва чувствителността към ампицилин.

⁹ Чувствителност, изведена от ампицилин (показания, различни от менингит).

¹⁰ Бензилпеницилин (МИК или дифузионен метод чрез използване на оксацилинов диск) може да се използва за скрининг на бета-лактамната резистентност при стрептококи от групата на *viridans*. Изолатите, категоризирани като скрининг отрицателни, могат да бъдат докладвани като чувствителни на бета-лактамни агенти, за които са изброени клинични гранични стойности (включително тези със „Забележка“). Изолатите, категоризирани като скрининг положителни, трябва да бъдат тествани за чувствителност към отделни агенти.

¹¹ За скрининг-отрицателни изолати на бензилпеницилин (зона на инхибиране >18 mm или МИК <0,25 mg/l), чувствителността може да се изведе от бензилпеницилин или ампицилин. За скрининг-положителни изолати на бензилпеницилин (зона на инхибиране <18 mm или МИК >0,25 mg/l), чувствителността се определя от ампицилин.

¹² Чувствителността може да се изведе от амоксицилин-клавуланова киселина i.v.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Ампицилин/сулбактам лесно се разпределя в повечето телесни тъкани и течности. Проникването в главния мозък и в гръбначната течност е слабо, освен когато са възпалени. Високи концентрации на сулбактам и ампицилин в кръвта се постига след интравенозно или интрамускулно приложение.

Елиминиране

И двете съставки имат период на полуразпад около 1 час. По-голямата част от продукта се екскретира непроменен в урината.

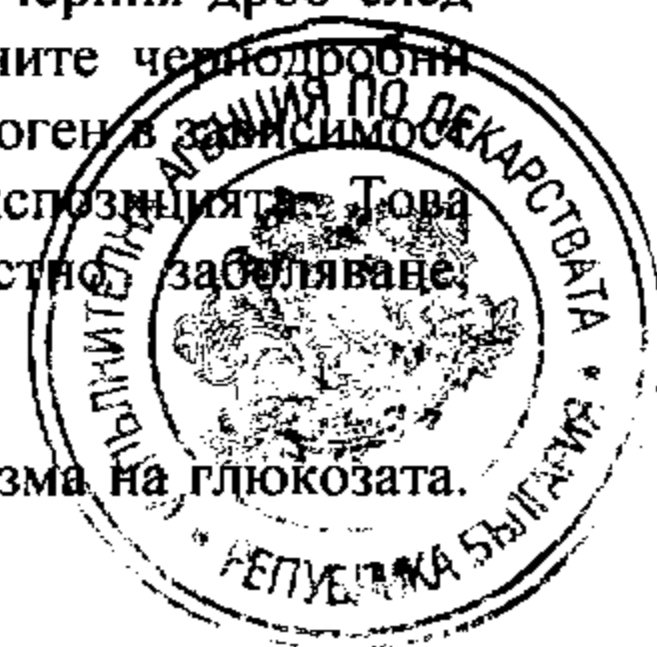
5.3 Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на султамицилин (перорален лекарствен продукт, който освобождава ампицилин и сулбактам след *in vivo* хидролиза) е ниска. LD50 на султамицилин-тозилат при плъхове е 7 g/kg след експозиция *per os*. Само сулбактам води до LD50 > 10 g/kg при мишки след експозиция *per os*, докато тази стойност е приблизително 3,6 g/kg след интравенозно приложение. Съответните стойности при плъхове са >4 g/kg и 3,4 g/kg съответно.

Токсичността се определя чрез многократно дозиране на султамицилин, сулбактам или комбинация от сулбактам-ампицилин в продължение на 6 месеца при плъхове и кучета.

В гореспоменатите проучвания за токсичност се наблюдават ефекти върху черния дроб след приложение на султамицилин или сулбактам. В допълнение към повишените чернодробни ензими (GOT, GPT, LDH, AP), в черния дроб е открито и натрупване на гликоген в зависимост от дозата и времето, което се оказва обратимо след прекратяване на експозицията. Това натрупване на гликоген не е идентифицирано с нито едно известно заболяване, характеризиращо се с натрупване на гликоген.

В тези проучвания сулбактам не е причинил значителна промяна в метаболизма на глюкозата.



Не се наблюдава клинично значим ефект върху наличността на глюкоза при пациенти със захарен диабет, лекувани със ампицилин/сулбактам за повече от 2 седмици.

Не се очаква натрупване на гликоген при хора след лечение със султамицилин в терапевтични дози, поради постигнатите плазмени нива.

В допълнение към очакваните обичайни реакции към антибиотичната терапия (лека диария или повръщане), не са открити допълнителни доказателства за токсичност.

Не са провеждани дългосрочни проучвания върху животни за оценка на канцерогенността.

В голям брой проучвания нито сулбактам, нито ампицилин показват значителни мутагенни ефекти.

При репродуктивни проучвания при мишки и плъхове султамицилин е използван в по-висока доза, отколкото е от максималната експозиция при хора и не показва данни за намален фертилитет или увреждане на плода.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма.

6.2 Несъвместимости

Ампиплюс инжекция и аминокликозиди трябва да се разтварят и прилагат отделно, поради *in vitro* инактивиране на аминокликозиди от някои от аминопеницилините. Ампицилин натрий е по-малко стабилен в разтвори, съдържащи глюкоза и други и не трябва да се смесва с кръвни производни или протеинови хидролизата.

6.3 Срок на годност

Преди отваряне на флакона: 3 години.

Реконституиран разтвор:

Концентрираният разтвор за интрамускулно приложение (разтворен с 0,5 % лидокаин и съхраняван при 25 °C) трябва да се използва в рамките на 1 час след разтваряне. Химическата и физическата стабилност при употреба на различни разтвори за интравенозна инфузия са както следва:

Разтвор за разреждане	Концентрация	Време за използване (в часове)	
		25 °C	4 °C
стерилна вода за инжекции	до 30 mg/ml		72
	до 45 mg/ml	8	48
натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %)	до 30 mg/ml		72
	до 45 mg/ml	8	48
натриев лактат	до 45 mg/ml	8	8
разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%)	до 3 mg/ml	4	
	до 30 mg/ml	2	
разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) в NaCl 4,5 mg/ml (0,45 %)	до 3 mg/ml	4	
	до 15 mg/ml		4
Воден разтвор на инвертна захар 100 mg/ml (10 %)	до 3 mg/ml	4	
	до 30 mg/ml		4
Рингер лактатен разтвор	до 45 mg/ml	8	



От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне/разтваряне/ разреждане не изключва риска от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно.

Ако не се използва веднага, срока и условията за съхранение са отговорност на потребителя.

6.3 Специални условия на съхранение

Неотворен флакон: Да се съхранява при температура под 25 °С, в оригиналната опаковка за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на разтворения и разредения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.4 Вид и съдържание на опаковката

Ампиплюс се предлага като прах за разреждане в стъклени флакони (тип III) с гумени запушалки и алуминиеви отчупващи се капачки.

Предлага се в опаковки по 10 флакона.

Предлага се в опаковки по 10 флакона.

6.5 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Използвайте само бистър или опалесциращ разтвор, без съдържание на частици.

Само за еднократна употреба.

Следните обеми разтворители могат да се използват за разтваряне за интрамускулно приложение, за i.v, болусно приложение или за интравенозно приложение с; разреждане:

Обща доза (g)	Еквивалентна доза сулбактам/ампицилин (g)	Обем на флакона	Обем на разредителя (ml)	Оставащо количество * (ml)	Максимална крайна Концентрация на сулбактам/ампицилин (mg/ml)
1,5	0,5/1,0	20 ml	3,2	4,0	125/250
3,0	1,0/2,0	20 ml	6,4	8,0	125/250

* Наличен е достатъчен излишък, който да позволи наличието на оставащо количество и приложението на посочените обеми

Вижте също точки 4.2 и 6.3 за съвместими разтвори за разреждане.

Вижте раздел 6.2 за несъвместимости.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Булфарма ООД
ул. Нешо Чипев 1
Пещера 4550
България



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №:

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2023

