

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

V-Pen 50 mg/ml rakeet oraaliliuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra valmista oraaliliuosta sisältää fenoksimetyylipenisilliinikaliumia 55,4 mg vastaten fenoksimetyylipenisilliiniä 50 mg.

Sisältää kaliumia 5,4 mg/ml.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: aspartaami, sakkaroosi ja natrium.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet oraaliliuosta varten.
Valkoisia tai kermanvärisiä rakeita.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

V-penisilliinille (fenoksimetyylipenisilliinille) herkkien mikro-organismien aiheuttamat sairaudet. Antibiootihoidon toteutuksessa on huomioitava antibioottiresistenssiä ja antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ja paikalliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Ylähengitystieinfektiot

Otiittiin ja sinuiittiin 660 mg (13 ml) 3 kertaa vuorokaudessa tai 1000–1300 mg (20–26 ml) 2 kertaa vuorokaudessa. Tonsilliittiin 660–1000 mg (13–20 ml) 2 kertaa vuorokaudessa.

Muut infektiot

330–1000 mg (7–20 ml) 3–4 kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Ylähengitystieinfektiot

33–66 mg/kg/vrk jaettuna 2–3 antokertaan. Ks. seuraava annostelutaulukko.

Muut infektiot

33–66 mg/kg/vrk jaettuna 3–4 antokertaan. Ks. seuraava annostelutaulukko

V-Pen 50 mg/ml oraaliliuoksen annostus lapsille:

Ikä	Paino	Tonsilliitti, otitti ja sinuiitti: 66 mg/kg/vrk		Muut käyttöaiheet: 33 mg/kg/vrk
alle 2 v.	4–5 kg	2,5–3,5 ml x 2	2–2,5 ml x 3	1 ml x 3
	6–7 kg	4–4,5 ml x 2	2,5–3 ml x 3	1,5 ml x 3
	8–9 kg	5,5–6 ml x 2	3,5–4 ml x 3	2 ml x 3
2–5 v.	10–11 kg	6,5–7,5 ml x 2	4,5–5 ml x 3	2–2,5 ml x 3
	12–13 kg	8–8,5 ml x 2	5,5–6 ml x 3	2,5–3 ml x 3
	14–15 kg	9–10 ml x 2	6–6,5 ml x 3	3–3,5 ml x 3
	16–17 kg	10,5–11 ml x 2	7–7,5 ml x 3	3,5–4 ml x 3
	18–20 kg	12–13 ml x 2	8–8,5 ml x 3	4–4,5 ml x 3
yli 5 v.	21–25 kg	14–16,5 ml x 2	9–11 ml x 3	4,5–5,5 ml x 3
	26–30 kg	17–20 ml x 2	11,5–13 ml x 3	6–6,5 ml x 3

Akuutin välikorvatulehduksen hoito fenoksimetyylipenisilliinillä on yleensä syytä rajata 5 vuorokauteen. 5–10 vuorokauden hoito on suositeltavaa, jos potilaalla on alttius saada jälkitauteja.

Jälkitautien (reumakuume) välttämiseksi beetahemolyyttisen streptokokin aiheuttamien infektioiden suositeltu hoitoaika on 10 vuorokautta.

Antotapa

Lääke tulee ottaa tyhjän vatsaan ja vähintään 30 minuuttia ennen tai 2 tuntia aterian jälkeen.

Käyttövalmis oraaliliuos otetaan suun kautta käyttämällä pakkauksen mukana olevaa ruiskua.

Ohjeet lääkkeen käyttövalmiiksi saattamiselle esitetään kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, penisilliineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Jonkin muun beetalaktaamiantibiootin (esim. jonkin kefalosporiinin, karbapeneemin tai monobaktaamin) aiheuttama aikaisempi vaikea välitön yliherkkyysreaktio (esim. anafylaksia).
- Valmisteen sisältämän sakkaroosin vuoksi ei sovi potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoiminta tai puutos.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Yliherkkyysreaktiot

Eri penisilliinien välillä on ristiallergia. Myös penisilliinien ja kefalosporiinien välillä on ristiallergiaa. Penisilliinille allergisista potilaista n. 5–10 % on allergisia myös kefalosporiineille, joten penisilliinejä tulee käyttää varoen kefalosporiineille allergisille potilaille.

Ennen hoidon aloittamista on selvitettävä huolellisesti, onko potilaalla esiintynyt aikaisemmin penisilliinien, kefalosporiinien tai muiden beetalaktaamiantibioottien aiheuttamia yliherkkyysreaktioita (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Penisilliinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita (anafylaksian kaltaisia reaktioita). Nämä reaktiot ovat todennäköisempiä potilailla, joilla on aiemmin todettu penisilliiniyliherkkyys, ja atooppisilla potilailla. Jos potilas saa allergisen reaktion, penisilliinihoito on lopetettava ja aloitettava sopiva vaihtoehtoinen hoito.

Resistenttien mikrobien liikakasvu

Pitkäkestoinen hoito voi toisinaan johtaa resistenttien mikrobien liikakasvuun.

Antibiootteihin liittyvä koliitti

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu antibiootteihin liittyvää koliittia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen (ks. kohta 4.8). Siksi on tärkeää, että tämä diagnoosi otetaan huomioon, jos potilaalla esiintyy ripulia minkä tahansa antibioottilhoidon aikana tai sen jälkeen. Jos antibioottilhoitoon liittyvää koliittia esiintyy, hoito on lopetettava heti, neuvoteltava lääkärin kanssa ja aloitettava asianmukainen hoito. Suolen peristaltiikkaa heikentäviä lääkkeitä ei saa käyttää tässä tilanteessa.

Imeytymiseen liittyvät ongelmat

Fenoksimetyylipenisilliinin käyttöä on vältettävä hoidettaessa potilaita, joilla on vaikeita maha-suolikanavaan liittyviä häiriöitä sekä oksentelua ja ripulia, sillä tällöin lääkeaineen riittävä imeytymistä ei voida taata. Tällaisissa tapauksissa suositellaan parenteraalista hoitoa bentsyylipenisilliinillä tai muulla tilanteeseen sopivalla antibiootilla.

Valmiste sisältää aspartaamia (fenyyylialaniinin lähde) 4 mg yhdessä millilitrassa liuosta.

Valmiste sisältää sakkaroosia 309 mg yhdessä millilitrassa liuosta (ks. kohta 4.3). Tämä tulee ottaa huomioon diabetespotilailla.

Valmiste sisältää natriumia 3 mg yhdessä millilitrassa liuosta. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Valmiste sisältää kaliumia 5,4 mg yhdessä millilitrassa liuosta. Potilaiden, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai ruokavalion kaliumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Probenesidi estää penisilliinien munuaisten kautta tapahtuvaa tubulaarista eritystä.

Guargumi estää penisilliinien imeytymistä suolistosta.

Penisilliini saattaa estää metotreksaatin munuaisten kautta tapahtuvaa eritystä ja lisätä metotreksaatin toksisuutta.

Oraalisia antikoagulantteja ja penisilliinantibiootteja on käytetty laajalti käytännön työssä ilman raportoituja yhteisvaikutuksia. Hoito voi kuitenkin aiheuttaa muutoksia suoliston bakteerifloorassa ja sitä kautta vaikuttaa K-vitamiinituotantoon. Protrombiiniaikaa tai INR-arvoa on hyvä seurata kun fenoksimetyylipenisilliiniä ja varfariinia käytetään samanaikaisesti.

Fenoksimetyylipenisilliiniä ei tule käyttää samanaikaisesti bakteriostaattisesti vaikuttavien antibioottien, kuten esim. tetrasykliinien kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

V-penisilliiniä voidaan käyttää raskauden ja imetyksen aikana. Penisilliinille allergista lasta ei saa imettää, koska ihmisen rintamaidossa oleva penisilliini voi aiheuttaa imeväiselle allergisen reaktion.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

V-Pen-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Vaikutusmekanisminsa takia V-penisilliini on yleensä hyvin siedetty. Erilaiset gastrointestinaaliset oireet ovat tavallisia haittavaikutuksia. Tärkeimpiä penisilliiniin aiheuttamia haittavaikutuksia ovat erilaiset allergiset reaktiot, joita esiintyy n. 1–8 %:lla potilaista. Tavallisimpia allergisia reaktioita ovat erilaiset iho-oireet. Vaikka anafylaktisia reaktioita esiintyy vain erittäin harvoin, on V-penisilliini yksi

tärkeimmistä anafylaksiaa aiheuttavista lääkeaineista.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$ mukaan lukien yksittäiset raportit).

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		Eosinofilia	Hemolyyttinen anemia, palautuva neutropenia,	
Immuunijärjestelmä		Angioneuroottinen edeema	Seerumitauti, anafylaksia	Jarisch–Herxheimerin reaktio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Keuhkoedeema		
Ruuan sulatuselimistö	Pahoinvointi, ripuli, löysät ulosteet			Koliitti (ks. kohta 4.4), musta karvakieli
Maksa ja sappi				Maksavaurio, hepatiitti, kolestaattinen keltaisuus, kohonneet maksa-arvot
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma	Urtikaria, tulirokkoa tai tuhkarakkoa muistuttava eksanteema, purpura, allerginen vaskuliitti		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume		

Keskushermostoon kohdistuvaa toksisuutta mukaan lukien kouristuksia on raportoitu etenkin suurilla annoksilla tai vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Neuropatia liittyy yleensä parenteraalisesti annettuun penisilliinihoitoon.

Munuaishaitat (nefropatia, interstitiaali nefriitti) liittyvät yleensä korkea-annokseen, parenteraalisesti annettuun penisilliinihoitoon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta–tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suun kautta otetun penisilliiniyliannoksen aiheuttama akuutti myrkytys on epätodennäköinen. Parenteraalisesti käytettyjen penisilliinien aiheuttamia toksisia oireita on ilmennyt lähinnä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä sekä potilailla, joilla on veri-aivoesteen vaurio. Yliannostuksen oireita ovat mm. pahoinvointi, oksentelu, ripuli, elektrolyyttihäiriöt, tajunnantason lasku, lihaskrampit ja lihasnykäykset, kooma, hemolyytiset reaktiot, munuaisten vajaatoiminta ja asidoosi. Akuutit penisilliinien aiheuttamat vaaralliset toksiset oireet johtuvatkin yleensä anafylaktisesta reaktiosta, jota hoidetaan lähinnä adrenaliinilla, kortikosteroideilla ja antihistamiineilla. Vakavissa tapauksissa voidaan penisilliinin eliminaatiota nopeuttaa mm. hemoperfuusion tai -dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Beetalaktamaasiherkät penisilliinit, ATC-koodi: J01CE02.

Fenoksimetyylipenisilliini (V-penisilliini) on bakterisidinen beetalaktaamiantibiootti. Penisilliinit estävät bakteerin seinämän synteesissä välttämätöntä transpeptidaasientsyymiä, jolloin bakteerin seinämään lujuutta antava peptidoglykaanien ristikkäinsitoutuminen estyy. Penisilliinien on myös todettu kiihdyttävän bakteerien autolyysia. Tämä välittyy autolyysia estävien proteiinien toiminnan eston kautta. Penisilliiniresistenssi voi johtua bakteerin tuottamasta penisilliiniä hajottavasta beetalaktamaasista, bakteerin solukalvon läpäisevyyden heikentymisestä ja lääkkeen vaikutuskohtana olevan entsyymien muuntumisesta.

Herkkyys

Herkät	Streptokokki Peptostreptokokki <i>Corynebacterium diphtheria</i> <i>Actinomyces</i> Gonokokki <i>Pasteurella multocida</i> Peptokokki <i>Propionibacterium</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Clostridium tetani</i> Pneumokokki Meningokokki Fusobakteeri <i>Capnocytophaga canimorsus</i> <i>Borrelia</i> <i>Leptospira interrogans</i> <i>Treponema pallidum</i>
Osittain herkät	<i>Haemophilus influenzae</i> Enterokokki
Resistentit	Stafylokokki <i>Moraxella catarrhalis</i> Beetalaktamaasia tuottava gonokokki Gramnegatiivinen enterobakteeri <i>Pseudomonas</i> <i>Legionella</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium difficile</i> Mykoplasma

Resistenssitilanne voi vaihdella maantieteellisesti ja mikrobikohtaisesti, ja erityisesti vaikeissa infektioissa paikallinen tieto on tarpeen.

Pneumokokki on Suomessa vielä herkkä penisilliinille, vaikka penisilliiniresistenttien pneumokokkien määrä onkin lisääntynyt erityisesti Itä- ja Keski-Euroopan maissa. Suomessa alentunutta herkkyyttä penisilliinille esiintyy n. 6 %:lla pneumokokkikannoista. 1–10 % *Enterococcus faecalis*-, gonokokki- ja *Hemophilus influenzae* -kannoista on resistenttejä penisilliinille. Kaikki streptokokkikannat eivät ole herkkiä. *Enterococcus faecium* on usein resistentti (> 10 %).

Herkkyyserajat

Useiden penisilliinien kannalta tärkeiden patogeenien MIC-arvot on luokiteltu herkäksi (S) tai resistentiksi (R) seuraavasti:

	Herkkä	Resistentti
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	≤ 0,06 mg/l	≥ 2 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,06 mg/l	≥ 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumonia</i>	≤ 0,06 mg/l	≥ 2 mg/l
<i>Streptococcus betah.*</i>	≤ 0,12 mg/l	-
<i>Streptococcus virid.**</i>	≤ 0,12 mg/l	≥ 4 mg/l

* isopesäkkeiset beetahemolyttiset streptokokit ryhmä A (*S. pyogenes*), B (*S. agalactiae*), C ja G.

** Viridans-ryhmään luetaan kuuluvaksi alfa- ja nonhemolyttiset streptokokit, mm. *S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguis*, *S. salivarius* ja *S. mutans*. Tulkinnot sopivat myös *S. bovis*-kannoille ja *S. milleri*-ryhmälle.

Mekanismi

Resistenssiä aiheuttavat erityisesti bakteereissa esiintyvät beetalaktamaasientsyymit, jotka hydrolysoivat penisilliiniä. Penisilliiniresistenssi voi johtua myös penisilliiniä sitovien proteiinien (PBP) muutoksista. Lääkeaineresistenssi on usein plasmidivälitteistä.

Ristiresistenssi

Ristiresistenssiä esiintyy beetalaktamaasiantibiottien ryhmässä (penisilliinit ja kefalosporiinit).

5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta otetusta V-penisilliinistä imeytyy n. 60 %. Ruoka vähentää imeytymistä. Plasman huippupitoisuus saavutetaan n. 45 minuutissa. Lääkeaineen jakautumistilavuus on n. 0,2 l/kg ja n. 80 % lääkeaineesta on sitoutuneena plasman proteiineihin. Puoliintumisaika plasmassa on n. 30 minuuttia. Imeytynyt V-penisilliini erittyy 24 tunnissa suurimmaksi osaksi munuaisten kautta lähinnä muuttumattomana sekä myös hydrolysoituneessa muodossa. Munuaisten vajaatoiminnassa V-penisilliini saattaa kertyä elimistöön, mutta vähäisen toksisuuden ansiosta tällä on harvoin kliinistä merkitystä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suun kautta otetun V-penisilliinin toksisuus on vähäinen. Tutkimustietoa V-penisilliinin mutagenisuudesta, karsinogeenisuudesta tai teratogeenisuudesta eläimillä ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Simetikoni
Sitruunahappo, vedetön
Sakkariinatrium
Karmelloosinatrium
Aspartaami (E 951)
Mansikka-aromi
Vadelma-aromi
Natriumbentsoaatti (E 211)
Natriumsitraatti, vedetön
Sakkarosi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Rakeet oraaliliuosta varten: 3 vuotta.
Valmis oraaliliuos: 14 vuorokautta.

6.4 Säilytys

Säilytä V-Pen 50 mg/ml rakeet oraaliliuosta varten alkuperäispakkauksessa alle 25 °C. Valmis oraaliliuos on säilytettävä jääkaappilämpötilassa (2–8 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

60 ml ja 100 ml: ruskea lasipullo, polypropyleeninen turvasuljin.
Pakkaukseen kuuluvassa 10 ml ruiskussa (PE/PP) on asteikkomerkinnot 0,5 ml välein.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttövalmis oraaliliuos: Kirkas tai hieman samea, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

Toimitusohje apteekille:

Ravista rakeet irti pohjasta. Lisää puhdistettua vettä pienissä erissä pulloa välillä ravistaen. Paina pakkauksessa mukana oleva adapteri pullon suuhun ja kierrä korkki kiinni. Ravista lopuksi kunnes kaikki rakeet ovat lienneet.

Eri pakkauskoostoluokissa olevien rakeiden, lisättävän puhdistetun veden ja valmiin oraaliliuoksen määrä:

Pakkauskoost	Rakeiden määrä	Lisättävän veden määrä	Valmiin oraaliliuoksen määrä
60 ml	24 g	45 ml	60 ml
100 ml	40 g	75 ml	100 ml

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16733

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. tammikuuta 2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12. kesäkuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.6.2017