

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

A-Pen 500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

A-Pen 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten 500 mg: 1 injektiopullo sisältää ampisilliinatriumia vastaten ampisilliinia 500 mg.

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten 1 g: 1 injektiopullo sisältää ampisilliinatriumia vastaten ampisilliinia 1 g.

Sisältää natriumia yhdessä injektiopullossa 33 mg (A-Pen 500 mg) ja 66 mg (A-Pen 1 g).

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ampisilliinille herkkien bakteerien aiheuttamat infektiot. Antibioottihoidon toteutuksessa on huomioitava antibioottiresistenssiä ja antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset / paikalliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Tavallisesti 500 mg lihakseen neljästi vuorokaudessa. Vakaviin infektoihin, kuten endokardiittiin ja meningiittiin, 10–14 g/vrk infuusiona laskimoon jaettuna 6–8 antokertaan.

Pediatriset potilaat

Yleensä 50–100 mg/kg/vrk jaettuna neljään antokertaan. Vakaviin infektoihin 150–300 mg/kg/vrk infuusiona laskimoon.

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, tulee annosväliä muuttaa. Lievässä/keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 10–50 ml/min, S-krea 160–565 µmol/l) annos tulee antaa 6–12 tunnin välein. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma ≤10 ml/min, S-krea >565 µmol/l) annos tulee antaa 12–24 tunnin välein.

Antotapa

Valmiste voidaan antaa injektiona lihakseen tai laskimoon tai infuusiona laskimoon. Injektio laskimoon annetaan hitaasti 3–4 minuutin kuluessa.

Käytön kontrollointi

Pitkäaikaisessa käytössä (>2–3 viikkoa) tulee veri-, maksa- ja munuaisarvoja seurata.

Liutos ja laimennus

Ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, mille tahansa penisilliinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Anamneesissa vaikea välitön yliherkkyysreaktio (esim. anafylaksia) jollekin toiselle beetalaktaamiantibiootille (esim. kefalosporiinille, karbapeneemille tai monobaktaamille).
- Anamneesissa ampisilliinin aiheuttama keltaisuus/maksan vajaatoiminta.
- Mononukleosi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vakavia ja joissakin tapauksissa kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita (anafylaktoidisia reaktioita) on raportoitu penisilliinihoitoa saavilla potilailla. Tällaiset reaktiot ovat todennäköisempiä henkilöillä, joilla on aiemmin todettu penisilliiniyliherkkyys sekä atooppisilla henkilöillä. Jos potilas saa allergisen reaktion, ampisilliinihoito on lopetettava ja aloitettava asianmukainen vaihtoehtoinen hoito.

Osa kefalosporiini-allergikoista saa oireita myös ampisilliinista. Potilaan aikaisemmat yliherkkyysreaktiot penisillineille, kefalosporiineille ja muille beetalaktaameille on huolellisesti selvitettävä ennen ampisilliinihoidon aloittamista.

Ampisilliinia tulee käyttää kystiitin hoitoon ainoastaan silloin, kun herkkyys valmisteelle on dokumentoitu.

Allopurinolin samanaikainen käyttö ampisilliinihoidon aikana voi lisätä allergisten ihoreaktioiden mahdollisuutta.

Pitkäaikainen käyttö voi toisinaan aiheuttaa valmisteelle resistenttien mikrobien lisääntymistä.

Protrombiiniajan pidentymistä on ilmoitettu harvoin ampisilliinia saavilla potilailla. Samanaikaisesti antikoagulantteja käyttävien potilaiden tarpeellisesta seurannasta on huolehdittava. Peroraalisten antikoagulanttien annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen halutun antikoagulaatiotason säilyttämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Pitkäkestoisen hoidon aikana on syytä seurata määrääjain elintoimintoja, mm. munuaisten, maksan ja hematopoeettisen järjestelmän toimintaa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosväliä on syytä muuttaa (ks. kohta 4.2).

Lisääntyneen ampisilliini-ihottuman riskin vuoksi imukudostauteja, esimerkiksi lymfoomaa tai lymfaattista leukemiaa, sairastavilla, A-Pen–hoitoon on syytä suhtautua pidättyvästi. Ampisilliinin käyttöä tulee välttää myös, jos epäillään mononukleosi-infektiota tai jos potilaalla on sytomegalovirusinfektio (ks. kohta 4.3).

*Clostridium difficile*n aiheuttamaa ripulia/pseudomembraanikoliittia saattaa esiintyä. Potilaita, joilla esiintyy ripulia, tulee seurata huolellisesti.

Antibiootteihin liittyvää koliittia on ilmoitettu melkein kaikkien antibakteeristen lääkkeiden, myös ampisilliinin käytön yhteydessä. Se voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen (ks. kohta 4.8). Sen vuoksi tätä diagnoosia on tärkeää harkita potilailla, joilla ilmenee ripulia minkä tahansa

antibiootihoidon aikana tai sen jälkeen. Jos antibioottihoitoon liittyvää koliittia esiintyy, ampisilliinihoito on lopetettava heti, neuvoteltava lääkärin kanssa ja aloitettava asianmukainen hoito. Suolen peristaltiikkaa heikentäviä lääkkeitä ei saa käyttää tässä tilanteessa.

Joillakin potilailla on todettu Jarisch–Herxheimerin reaktio, kun penisilliiniä on annettu kupan, Lymen taudin tai muun spirokeettainfektion hoitoon. Reaktio johtuu suoraan todennäköisesti pensilliinin bakterisidistä vaikutuksesta taudin aiheuttajaan ja vapautuvista endotoksiineista.

Korkeat ampisilliinin virtsapitoisuudet voivat aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen mm. virtsan glukoositestissä. Kun ampisilliinihoidon aikana tutkitaan virtsan glukoosia, tulisi käyttää entsyymaattisia glukoosioksidaasimenetelmiä, koska vääriä positiivisia tuloksia saattaa esiintyä ei-entsyymaattisilla menetelmillä.

Tämä lääkevalmiste sisältää 33 mg (A-Pen 500 mg) tai 66 mg (A-Pen 1 g) natriumia per injektiopullo, joka vastaa 1,7 % (A-Pen 500 mg) tai 3,3 % (A-Pen 1 g) WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Probenesidi hidastaa ampisilliinin erittymistä.

Penisilliinit voivat vähentää metotreksaatin erittymistä ja siten lisätä sen haittavaikutuksia. Veren metotreksaattipitoisuuksia on syytä tarkkailla.

Allopurinolin ja ampisilliinin yhteiskäyttö lisää ihottuman riskiä.

Mahdollisen suolistoflooran muuttumisen vuoksi antimikrobiset aineet voivat vähentää K-vitamiinin saantia ja tehostaa kumariini-antikoagulanttien kuten varfariinin vaikutusta.

Tetrasykliinit, makrolidit ja rifampisiini voivat heikentää penisilliinien bakterisidistä tehoa.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ampisilliini läpäisee istukan, mutta se ei ole teratogeeninen. Sitä voidaan käyttää muiden penisilliinien tapaan raskauden aikana.

Imetys

Ampisilliini erittyy vähäisessä määrin maitoon. Imeväisen saama annos on kuitenkin niin pieni, ettei se aiheuta farmakologisia vaikutuksia. Rintaruokituille imeväiselle voi kehittyä ripuli tai limakalvojen sieni-infektio, jolloin imettäminen joissain tapauksissa on lopetettava.

Penisillineille herkistynyt imeväinen voi saada vähäisestäkin äidinmaidon ampisilliinista allergisen reaktion.

Ampisilliinia voidaan käyttää imetyksen aikana asianmukaisen hyötyjen ja riskien arvioinnin jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ampisilliinilla ei ole suoraa haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Haittavaikutuksia saattaa kuitenkin esiintyä (esim. allergisia reaktioita, heitehuimausta, kouristuksia), jotka saattavat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Yleinen ($\geq 1/100$)

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

Harvinainen (<1/1 000)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Suun ja emättimen hiivatulehdukset	Sienien* tai resistenttien bakteerien aiheuttama infektio, varsinkin pitkäaikaisessa ja/tai toistuvassa käytössä		
Veri ja imukudos		Anemia, trombosytopenia, eosinofilia, leukopenia, agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia		Pansytopenia, vuoto- ja protrombiinajan pidentyminen
Immuunijärjes- telmä		Anafylaktinen reaktio, lääkekuume, kurkunpään edeema, allerginen vaskuliitti tai nefriitti	Seerumitauti	Hengenvaarallinen anafylaktinen sokki, Jarisch–Herxheimerin reaktio
Hermosto			Heitehuimaus, päänsärky, myoklonus ja kouristukset (munuaisten vajaatoiminnassa ja hyvin suurten laskimonsisäisten annosten yhteydessä)	
Ruuansulatus- elimistö	Ripuli, pahoinvointi, vatsakipu, oksentelu, meteorismi, pehmeät ulosteet		Hemorraginen ja pseudomembranoottinen koliitti	Musta karvakieli
Maksa ja sappi		Transaminaasi- arvojen nousu	Maksavaurio	
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma**, kutina, eksanteema, angioedeema	Urtikaria	Eksfoliatiiivinen dermatiitti, <i>erythema multiforme</i>	Lyellin oireyhtymä, Stevens- Johnsonin oireyhtymä
Luusto, lihakset ja sidekudos				Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet		Akuutti interstitiaalinen nefriitti	Munuaisvaurio	Kiteiden erittyminen virtsaan etenkin suurten laskimonsisäisten annosten yhteydessä, akuutti munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Turvotus ja kipu, paikallinen flebiitti			

* Muut kuin suun ja emättimen hiivatulehdukset

** Riski on tavallista suurempi mononukleosin ja muiden imukudostautien yhteydessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä

haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveysthuollon 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

Akuutti toksisuus on vähäinen. Yliannostuksen oireita ovat mm. pahoinvointi, oksentelu, ripuli, elektrolyyttihäiriöt, tajunnantason lasku, lihasnykäykset, krampit, kooma, hemolyttiset reaktiot, munuaisten vajaatoiminta ja asidoosi. Massiivinen yliannostus voi johtaa virtsakivien muodostumiseen.

Spesifistä antidoottia ei ole. Hoito on oireenmukaista. Vaikeissa tapauksissa suositellaan hemoperfuusiota tai hemodialyysia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, laajaspektriset penisilliinit. ATC-koodi: J01CA01.

Vaikutusmekanismi

Ampisilliini kuuluu bakterisidisesti vaikuttaviin laajakirjoiisiin penisillineihin. Sen, kuten muidenkin penisilliinien, bakterisidinen teho perustuu kykyyn sitoutua bakteeriseinämän peptidoglykaanisynteesissä välttämättömiin entsyymeihin, minkä seurauksena seinämä heikkenee ja osmoottisen paineen vaikutuksesta bakteerit turpoavat ja hajoavat.

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde

Lääkkeen teho määräytyy pääosin siitä, miten pitkään lääkeaineen pitoisuus veressä säilyy yli pienimmän taudinaiheuttajien kasvua estävän pitoisuuden (MIC).

Resistenssimekanismi

Bakteerien ampisilliiniresistenssi voi johtua yhdestä tai useammasta seuraavista mekanismeista:

- Beetalaktamaasien aiheuttama inaktivaatio. Ampisilliinilla on vain vähäinen stabiliteetti beetalaktamaaseihin nähden, eikä se sen vuoksi ole aktiivinen beetalaktamaaseja muodostavia bakteereita vastaan. Miltei kaikki tiettyjen bakteerilajien kannat muodostavat beetalaktamaaseja. Nämä lajit ovat siksi luonnostaan resistenttejä ampisilliinille (esim. *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*).
- Penisilliiniä sitovien proteiinien heikentynyt affiniteetti ampisilliiniin: pneumokokkien ja muiden streptokokkien hankittu resistenssi johtuu mutaation aiheuttamista muutoksista penisilliiniä sitovissa proteiineissa. Stafylokokkien metisilliini(oksasilliini)-resistenssi taas johtuu ylimääräisen penisilliiniä sitovan proteiinin muodostumisesta, jolla on heikentynyt affiniteetti ampisilliiniin.
- Bakteerien soluseinämän läpäisemättömyys, mikä rajoittaa ampisilliinin penisilliiniä sitovien proteiinien inhibitiota gramnegatiivisissa organismeissa.
- Ampisilliinia bakteerisoluista aktiivisesti poistavat effluksipumput.

Ampisilliinin ja amoksisilliinin ja jossain määrin myös muiden penisilliinien ja kefalosporiinien välillä on osittainen tai täydellinen ristiresistenssi.

Raja-arvot

EUCAST-komitean (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) määrittelemät ampisilliinin herkkyysrajat (MIC-raja-arvot) ovat seuraavat:

	<u>Herkkä (S)</u>	<u>Resistentti (R)</u>
Enterobacteriaceae	≤8 mg/l	>8 mg/l
Enterococcus spp. ¹	≤4 mg/l	>8 mg/l
Haemophilus influenzae	≤1 mg/l	>1 mg/l
Staphylococcus spp. ²	≤0,12 mg/l	>0,12 mg/l
Streptococcus A, B, C G ²	≤0,25 mg/l	>0,25 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤0,5 mg/l	>2 mg/l
Muut streptokokit ¹	≤0,5 mg/l	>2 mg/l
Neisseria meningitidis	≤0,12 mg/l	>1 mg/l
Gramnegatiiviset anaerobit	≤0,5 mg/l	>2 mg/l
Grampositiiviset anaerobit	≤0,4 mg/l	>8 mg/l
Ei-lajispesifiset raja-arvot	≤0,2 mg	>8 mg/l
Listeria monocytogenes	≤0,1 mg/l	>1 mg/l

¹ Endokardiitti, ks. raja-arvot kansallisista tai kansainvälisistä endokardiitin hoitosuosituksista.

² Raja-arvot perustuvat bentsyylipenisilliinin raja-arvoihin.

Herkkyys

Resistenssitilanne voi vaihdella maantieteellisesti ja mikrobikohtaisesti, ja erityisesti vaikeissa infektioissa paikallinen tieto on tarpeen. Toisaalta mikro-organismit, jotka luokitellaan vaihtelevassa määrin herkiksi tai resistenteiksi yleisesti hyväksytyjen raja-arvojen tai yleistiedon mukaan, voivat infektion sijainnista riippuen olla kliinisessä käytössä herkkiä.

<p>Yleisesti herkkä lajit</p> <p><i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliiniherkkä) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (myös penisilliinin välikannat) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococci</i> ("Viridans"-ryhmään kuuluvat) ^</p> <p><i>Anaerobiset mikro-organismit</i> <i>Bacteroides fragilis</i> ° <i>Fusobacterium nucleatum</i> °</p> <p><i>Muut mikro-organismit</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> °</p>
<p>Lajit, joiden kohdalla hankittu resistenssi saattaa olla ongelma</p> <p><i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i> <i>Enterococcus faecium</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> ³ <i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Staphylococcus haemolyticus</i> + <i>Staphylococcus hominis</i> +</p> <p><i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> ° <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p>

Anaerobiset mikro-organismit
<i>Prevotella spp.</i>
Luonnostaan resistentit organismit
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit
<i>Staphylococcus aureus (metisilliiniresistentti)</i>
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobiset mikro-organismit
<i>Bacteroides spp.</i>
Muut mikro-organismit
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

^o Taulukon julkaisuajankohtana ei ollut käytettävissä tuoreita tietoja herkkydestä. Herkkyys oletetaan primaarikirjallisuudessa, standardoiduissa oppikirjoissa ja hoitosuosituksissa.

⁺ Resistenssiarvo on yli 50 % vähintään yhdellä tutkitulla alueella.

[^] Kollektiivinen nimitys streptokokkilajien heterogeeniselle ryhmälle. Resistenssin kehittyminen voi vaihdella esiintyvistä lajista riippuen.

[∞] Tuoretta tietoa ei ole käytettävissä; (yli 5 vuotta sitten tehdyissä) tutkimuksissa resistenttien kantojen osuudeksi on ilmoitettu ≥ 10 %.

³ Polikliinisessä ympäristössä resistenssin vallitsevuus on < 10 %.

5.2 Farmakokinetiikka

Lihakseen annetun ampisilliinin huippupitoisuus tulee seerumiin noin tunnissa.

Ampisilliinista sitoutuu plasman valkuaiseen, lähinnä albumiiniin, 20 %. Sen jakautumistilavuus on 0,2–0,4 l/kg. Ampisilliini ei läpäise tervettä veri-aivoestettä. Sillä on jonkin verran enterohepaattista kiertoa. Ampisilliini läpäisee istukan ja erittyy vähäisessä määrin äidinmaitoon.

Ampisilliini eliminoiduu lähinnä munuaisten kautta, 60–80 % erittyy sellaisenaan ja 10–20 % inaktiivina aineenvaihduntatuotteina virtsaan. Ampisilliinin puhdistuma on n. 2,5 ml/min/kg. Sen puoliintumisaika seerumissa on 1–2 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ampisilliini ei ole eläimillä mutageeninen, eikä sillä ole todettu karsinogeenista vaikutusta. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole myöskään todettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska ampisilliinatrium on epästabili paljon glukoosia sisältävissä infuusioissa, on vältettävä sellaisten infuusionesteiden käyttöä.

6.3 Kesto aika

Injektio-/infuusiokuiva-aine: 3 vuotta.

Käyttövalmis liuos: käytettävä välittömästi.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Ks. myös kohta 6.6.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkaus: injektio-pullo (lasi, tyyppi I), kumitulppa.

5 x 500 mg ja 5 x 1 g.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Hävittämisohje: Ei erityisvaatimuksia.

Muut ohjeet:

Liuksen valmistus injektiota / infuusiota varten:

Liuos intramuskulaarista injektiota varten: 500 mg A-Pen injektio-/infuusiokuiva-ainetta liuotetaan 2 ml:aan steriiliä vettä.

Liuos intravenoosia injektiota varten: 500 mg A-Pen injektio-/infuusiokuiva-ainetta liuotetaan 5 ml:aan steriiliä vettä.

A-Pen injektioneste, liuos käytetään välittömästi valmistamisen jälkeen. Vastavalmistettu liuos on väritön tai hieman kellertävä.

Liuos infuusiota varten: 500 mg tai 1 g A-Pen injektio-/infuusiokuiva-ainetta liuotetaan esim. 5 ml:aan steriiliä vettä ja tämä liuos sekoitetaan sopivaan infuusionesteeseen (ks. myös kohdat ”Yhteensopimattomuudet” ja ”Säilytys”). Liuos voidaan sekoittaa esim. isotoniseen keittosuolaliuokseen. Liuokset käytetään välittömästi valmistamisen jälkeen. Käyttövalmiin infuusioliuoksen ampisilliinipitoisuus ei saa ylittää 30 mg/ml.

Jos ampisilliinatriumia annetaan sivutippana tai infuusioliuokseen sekoitettuna, ei liuokseen saa lisätä muita lääkkeitä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

500 mg: 6507

1 g: 34711

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.2.1975
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.3.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.2.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

A-Pen 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

A-Pen 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning, 500 mg: 1 injektionsflaska innehåller ampicillinnatrium motsvarande 500 mg ampicillin.

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning, 1 g: 1 injektionsflaska innehåller ampicillinnatrium motsvarande 1 g ampicillin.

1 injektionsflaska innehåller 33 mg (A-Pen 500 mg) respektive 66 mg (A-Pen 1 g) natrium.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Infektioner förorsakade av bakterier som är känsliga för ampicillin. Vid genomförandet av antibiotikabehandlingen ska officiella/lokala anvisningar om antibiotikaresistens och ändamålsenlig användning av antimikrobiell läkemedelsbehandling beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Vanligtvis 500 mg intramuskulärt fyra gånger per dygn. Vid allvarliga infektioner, såsom endokardit och meningit, 10–14 g/dygn som intravenös infusion uppdelat på 6–8 administreringstillfällen.

Pediatrik population

I allmänhet 50–100 mg/kg/dygn uppdelat på fyra administreringstillfällen. Vid allvarliga infektioner 150–300 mg/kg/dygn som intravenös infusion.

Njursvikt

Hos patienter med nedsatt njurfunktion bör doseringsintervallet justeras. Vid lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 10–50 ml/min, S-krea 160–565 µmol/l) ska dosen ges med 6–12 timmars mellanrum. Vid svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤10 ml/min, S-krea >565 µmol/l) ska dosen ges med 12–24 timmars mellanrum.

Administreringsätt

Läkemedlet kan ges som intramuskulär eller intravenös injektion eller som intravenös infusion. Vid intravenös injektion injiceras läkemedlet långsamt över 3–4 minuter.

Kontroll av användningen

Vid långvarigt bruk (>2–3 veckor) ska blod-, lever- och njurvärden övervakas.

Upplösning och utspädning

Se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, vilket som helst penicillin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår omedelbar överkänslighetsreaktion (t.ex. anafylaxi) mot ett annat betalaktamantibiotikum (t.ex. cefalosporin, karbapenem eller monobaktam) i anamnesen.
- Gulsot/nedsatt leverfunktion på grund av ampicillin i anamnesen.
- Mononukleos.

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktoida reaktioner), i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med penicillin. Denna slags reaktioner är sannolikare hos personer med penicillinöverkänslighet i anamnesen samt hos personer med atopi. Om patienten får en allergisk reaktion, ska ampicillinbehandlingen avslutas och lämplig alternativ behandling påbörjas.

Vissa personer som är allergiska mot cefalosporiner får även symtom av ampicillin. Patientens tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, cefalosporiner och andra betalaktamer ska noggrant utvärderas före ampicillinbehandling påbörjas.

Ampicillin ska endast användas för behandling av cystit då känsligheten för preparatet har dokumenterats.

Användning av allopurinol i samband med ampicillinbehandling kan öka sannolikheten för allergiska hudreaktioner.

Långvarig användning kan ibland förorsaka en ökning av resistenta mikrober.

Förlängning av protrombintiden har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som får ampicillin. Patienter som samtidigt använder antikoagulantia måste övervakas på lämpligt sätt. Dosen av perorala antikoagulantia kan behöva ändras för att bibehålla den önskvärda antikoaguleringsnivån (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Under långvarig behandling krävs periodisk övervakning av livsfunktioner, såsom njurarnas, leverns och det hematopoetiska systemets funktion. Doseringsintervallet ska ändras hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

På grund av ökad risk för ampicillinutslag hos patienter med sjukdomar i lymfatisk vävnad, t.ex. lymfom eller lymfatisk leukemi, ska försiktighet iakttas vid behandling med A-Pen. Användning av ampicillin ska också undvikas vid misstänkt mononukleosinfektion eller om patienten har cytomegalovirusinfektion (se avsnitt 4.3).

Diarré/pseudomembranös kolit förorsakat av *Clostridium difficile* kan förekomma. Patienter med diarré ska övervakas noggrant.

Antibiotikarelaterad kolit har rapporterats för nästan alla antibakteriella läkemedel, även i samband med användningen av ampicillin. Den kan variera från mild till livshotande (se avsnitt 4.8). På grund av detta är det viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som får diarré under vilken som helst antibiotikabehandling eller strax efter. Vid antibiotikarelaterad kolit ska behandlingen med ampicillin avbrytas direkt, läkare rådfrågas och lämplig behandling påbörjas. Läkemedel som minskar tarmperistaltiken får inte användas i denna situation.

En del patienter har utvecklat Jarisch-Herxheimers reaktion när penicillin administrerats för att behandla syfilis, Lyme-sjuka eller andra infektioner som orsakas av spiroketer. Reaktionen beror sannolikt direkt på penicillinets baktericida effekt på sjukdomsalstraren och de endotoxiner som frigörs.

Höga ampicillinkoncentrationer i urinen kan förorsaka falska positiva resultat bland annat i glukostest av urinen. När glukosnivån i urinen kontrolleras under ampicillinbehandlingen, bör man använda enzymatiska glukosoxidasmetoder, eftersom icke-enzymatiska metoder kan förorsaka falska positiva resultat.

Detta läkemedel innehåller 33 mg (A-Pen 500 mg) respektive 66 mg (A-Pen 1 g) natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,7 % (A-Pen 500 mg) respektive 3,3 % (A-Pen 1 g) av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Probenecid fördröjer utsöndringen av ampicillin.

Penicilliner kan minska utsöndringen av metotrexat och därmed öka dess biverkningar. Koncentrationen av metotrexat i blodet ska övervakas.

Samtidig användning av allopurinol och ampicillin ökar risken för hudutslag.

På grund av en eventuell förändring av tarmfloran kan antimikrobiella medel minska intaget av K-vitamin och öka effekten av kumarinantikoagulantia såsom warfarin.

Tetracykliner, makrolider och rifampicin kan minska den baktericida effekten av penicilliner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Ampicillin passerar placentan, men är inte teratogent. Det kan användas som andra penicilliner under graviditet.

Amning

Ampicillin utsöndras i liten utsträckning i mjölken. Den dos som spädbarn får är dock så låg att den inte ger några farmakologiska effekter. Diarré eller svampinfektion i slemhinnor kan utvecklas hos det ammade spädbarnet, varvid amningen i vissa fall måste avbrytas.

Spädbarn som är känsliga för penicilliner kan få en allergisk reaktion redan vid små mängder ampicillin i modersmjölken.

Ampicillin kan användas under amning efter lämplig bedömning av nytta och risker.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ampicillin har ingen direkt effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar kan dock förekomma (t.ex. allergiska reaktioner, yrsel, konvulsioner), som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Frekvenskategorierna för biverkningar definieras på följande sätt:

Vanliga ($\geq 1/100$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($< 1/1\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
--	---------	----------------	-----------	---------------------

Infektioner och infestationer	Candida-infektioner i munnen och vagina	Infektion orsakad av svamp* eller resistenta bakterier, särskilt vid långvarig och/eller upprepad användning		
Blodet och lymfsystemet		Anemi, trombocytopeni, eosinofili, leukopeni, agranulocytos, hemolytisk anemi		Pancytopeni, förlängning av blödnings- och protrombintiden
Immunsystemet		Anafylaktisk reaktion, läkemedelsfeber, larynxödem, allergisk vaskulit eller nefrit	Serumsjuka	Livshotande anafylaktisk chock, Jarisch-Herxheimers reaktion
Centrala och perifera nervsystemet			Yrsel, huvudvärk, myoklonus och kramper (vid nedsatt njurfunktion och mycket höga intravenösa doser)	
Magtarmkanalen	Diarré, illamående, buksmärta, kräkningar, meteorism, mjuk avföring		Hemorragisk och pseudomembranös kolit	Svart hårtunga
Lever och gallvägar		Ökning av transaminasvärden	Leverskada	
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag, makulopapulärt utslag**, klåda, exantem, angioödem	Urtikaria	Exfoliativ dermatit, <i>erythema multiforme</i>	Lyells syndrom, Stevens-Johnsons syndrom
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Ledvärk
Njurar och urinvägar		Akut interstitiell nefrit	Njurskada	Utsöndring av kristaller i urinen, särskilt vid höga intravenösa doser, akut njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Svullnad och smärta, lokal flebit			

* Andra infektioner än Candida-infektioner i munnen och vagina

** Risken är större än vanligt i samband med mononukleos och andra sjukdomar i lymfatisk vävnad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Den akuta toxiciteten är låg. Symtom på överdosering är bl.a. illamående, kräkningar, diarré, elektrolyttrubbningar, minskad medvetandegrad, muskelryckningar, kramper, koma, hemolytiska reaktioner, nedsatt njurfunktion och acidosis. Massiv överdosering kan leda till urinstenar.

Det finns ingen specifik antidot. Behandlingen är symtomatisk. Vid svåra fall rekommenderas hemoperfusion eller hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, Penicilliner med utvidgat spektrum. ATC-kod: J01CA01.

Verkningsmekanism

Ampicillin tillhör gruppen bredspektrumpenicilliner med baktericida effekter. I likhet med andra penicilliner baserar sig dess baktericida effekt på förmågan att binda till nödvändiga enzymer i bakterieväggens peptidoglykansyntes, vilket leder till att väggen försvagas och att bakterierna sväller och faller samman som påföljd av det osmotiska trycket.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Läkemedlets effekt bestäms i huvudsak av hur länge koncentrationen av läkemedelssubstansen i blodet överskrider den minsta koncentrationen som hämmar tillväxt av patogenen (MIC).

Resistensmekanism

Ampicillinresistens hos bakterien kan orsakas av en eller flera av följande mekanismer:

- Inaktivering förorsakad av betalaktamaser. Ampicillin har endast begränsad stabilitet i förhållande till betalaktamaser, och är därför inte aktivt mot bakterier som bildar betalaktamaser. Nästan alla stammar av vissa bakterier bildar betalaktamaser. Dessa stammar är därmed naturligt resistenta mot ampicillin (t.ex. *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*).
- Nedsatt affinitet för penicillinbindande proteiner till ampicillin: den förvärvade resistensen hos pneumokocker och andra streptokocker beror på mutationer i penicillinbindande proteiner. Resistensen mot meticillin (oxacillin) hos stafylokocker beror på bildandet av ett extra penicillinbindande protein med nedsatt affinitet för ampicillin.
- Ogenomtränglighet av bakteriernas cellväggar, vilket begränsar hämningen av penicillinbindande proteiner i gramnegativa organismer.
- Effluxpumpar som aktivt avlägsnar ampicillin från bakteriecellerna.

Det kan förekomma partiell eller fullständig korsresistens mellan ampicillin och amoxicillin och i viss mån även mellan andra penicilliner och cefalosporiner.

Gränsvärden

Känslighetsgränser för ampicillin som fastställts av EUCAST-kommittén (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) är följande:

	<u>Känslig (S)</u>	<u>Resistent (R)</u>
Enterobacteriaceae	≤8 mg/l	>8 mg/l
Enterococcus spp. ¹	≤4 mg/l	>8 mg/l
Haemophilus influenzae	≤1 mg/l	>1 mg/l
Staphylococcus spp. ²	≤0,12 mg/l	>0,12 mg/l
Streptococcus A, B, C G ²	≤0,25 mg/l	>0,25 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤0,5 mg/l	>2 mg/l
Övriga streptokocker ¹	≤0,5 mg/l	>2 mg/l
Neisseria meningitidis	≤0,12 mg/l	>1 mg/l
Gramnegativa anaerober	≤0,5 mg/l	>2 mg/l
Grampositiva anaerober	≤0,4 mg/l	>8 mg/l
Icke-artspecifika gränsvärden	≤0,2 mg	>8 mg/l
Listeria monocytogenes	≤0,1 mg/l	>1 mg/l

¹ Endokardit, se gränsvärden från nationella eller internationella behandlingsrekommendationer för endokardit.

² Gränsvärdena baserar sig på gränsvärden för bensylpenicillin.

Känslighet

Resistenssituationen kan variera geografiskt och för olika mikrober, och speciellt vid svåra infektioner är lokal information nödvändig. Å andra sidan kan mikroorganismer, som i varierande grad klassificeras som känsliga eller resistenta enligt allmänt accepterade gränsvärden eller allmänskunskap, vara känsliga vid klinisk användning, beroende på var infektionen är belägen.

Allmänt känsliga arter
<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänslig) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (även mellanstammar av penicillin) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococci</i> (tillhörande "Viridans"-gruppen) ^
<i>Anaeroba mikroorganismer</i> <i>Bacteroides fragilis</i> ° <i>Fusobacterium nucleatum</i> °
Övriga mikroorganismer <i>Gardnerella vaginalis</i> °
Arter för vilka förvärvat resistens kan vara ett problem
<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i> <i>Enterococcus faecium</i> ⁺ <i>Staphylococcus aureus</i> ³ <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> ° <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<i>Anaeroba mikroorganismer</i> <i>Prevotella</i> spp.
Naturligt resistenta organismer
<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinresistent)
<i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaeroba mikroorganismer</i> <i>Bacteroides</i> spp.
Övriga mikroorganismer <i>Chlamydia</i> spp.

Chlamydophila spp.
Legionella pneumophila
Mycoplasma spp.
Ureaplasma urealyticum

^o Inga färsk data om känslighet fanns tillgängliga vid tidpunkten för publicering av tabellen. I primärlitteratur, standardiserade läroböcker och i vårdrekommendationer antas mikroben vara känslig.

⁺ Resistensvärdet är över 50 % i minst ett av de undersökta områdena.

[^] En kollektiv benämning på en heterogen grupp av streptokocker. Resistensutveckling kan variera beroende på vilken art som förekommer.

[∞] Inga färsk data är tillgängliga; i studier (för mer än 5 år sedan) har andelen resistenta stammar rapporterats vara ≥ 10 %.

³ I den polikliniska miljön är resistensen < 10 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Maximal koncentration av ampicillin i serum uppnås ungefär en timme efter intramuskulär administrering.

20 % av ampicillin binds till plasmaproteiner, främst albumin. Distributionsvolymen är 0,2–0,4 l/kg. Ampicillin passerar inte en frisk blod-hjärnbarriär. Det förekommer viss enterohepatisk cirkulation. Ampicillin passerar placenta och utsöndras i liten utsträckning i bröstmjölken.

Ampicillin elimineras främst via njurarna, där 60–80 % utsöndras i oförändrad form och 10–20 % som inaktiva metaboliter i urinen. Clearance av ampicillin är 2,5 ml/min/kg. Dess halveringstid i serum är 1–2 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ampicillin är inte mutagent hos djur och har inte uppvisat någon karcinogen effekt. Inga teratogena effekter har heller konstaterats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Eftersom ampicillinnatrium är instabil i infusionsvätskor med hög glukoshalt, ska användning av sådana infusionsvätskor undvikas.

6.3 Hållbarhet

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning: 3 år

Bruksfärdig lösning: används omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Se även avsnitt 6.6.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackning: injektionsflaska (glas, typ I), gummipropp.

5 x 500 mg och 5 x 1 g.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Övriga anvisningar:

Beredning av lösning för injektion/infusion:

Lösning till intramuskulär injektion: 500 mg A-Pen pulver till injektions-/infusionsvätska löses i 2 ml sterilt vatten.

Lösning till intravenös injektion: 500 mg A-Pen pulver till injektions-/infusionsvätska löses i 5 ml sterilt vatten.

A-Pen injektionsvätska, lösning används omedelbart efter beredning. Den nyberedda lösningen är färglös till svagt gul.

Lösning till infusion: 500 mg eller 1 g A-Pen pulver till injektions-/infusionsvätska löses i t.ex. 5 ml sterilt vatten och denna lösning blandas med lämplig infusionsvätska (se även avsnitt ”Inkompatibiliteter” och ”Särskilda förvaringsanvisningar”). Lösningen kan blandas med t.ex. en isoton koksaltlösning. Lösningen ska användas omedelbart efter beredning. Ampicillin koncentrationen i den bruksfärdiga lösningen får inte överskrida 30 mg/ml.

Om ampicillinnatrium administreras som sidodropp eller blandat med en infusionslösning får inga andra läkemedel tillsättas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: 6507
1 g: 34711

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7.2.1975
Datum för den senaste förnyelsen: 7.3.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

5.2.2020