

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

A-Pen 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 1g: 1 injektiopullo sisältää ampisilliinatriumia vastaten ampisilliinia 1 g.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- /infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset:

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

Lapset:

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 munuaistenvajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 10–50 ml/min, S-krea 160–565 µmol/l) annos tulee antaa 6–12 tunnin välein. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma ≤ 10ml/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.

Liuotus ja laimennus:

Ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys penisilliineille, mononukleosi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Osa kefalosporiiniallergikoista saa oireita myös ampisilliinista.

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.

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

Korkeat ampisilliinin virtsapitoisuudet voivat aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen mm. virtsan glukoositestissä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Probenesidi hidastaa ampisilliinin erittymistä.

Penisilliinit voivat vähentää metotreksaatin erittymistä.

Allopurinolin ja ampisilliinin yhteiskäyttö lisää ihottuman riskiä.

Ehkäisyvalmisteiden pitoisuudet voivat yhteiskäytössä muuttua, mutta muutos on normaalin yksilöiden välisen vaihtelun vaihteluvälillä, eikä sitä ole yhdistetty ehkäisyntekijöiden pettämiseen. Mahdollisen suolistoflooran muuttumisen vuoksi antimikrobiset aineet voivat vähentää K-vitamiinin saantia ja tehostaa varfariinin vaikutusta.

Tetrasykliinit, makrolidit ja rifampisiini voivat heikentää penisilliinien bakterisidista tehoa.

4.6 Raskaus ja imetys

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

Ampisilliini erittyy vähäisessä määrin maitoon. Imeväisen saama annos on kuitenkin niin pieni, ettei se aiheuta farmakologisia vaikutuksia.

Penisilliineille herkistynyt imeväinen voi saada vähäisestäkin äidinmaidon ampisilliinista allergisen reaktion.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ampisilliini ei vaikuta ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

Harvinainen ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10,000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot	Suun ja emättimen hiivatulehdukset		
Veri ja imukudos		Anemia, trombosytopenia, eosinofilia, leukopenia, agranulosytoosi	
Immuunijärjes- telmä			Anafylaktinen reaktio, seerumitauti
Ruuansulatus- elimistö	Ripuli, pahoinvointi, vatsakipu		Hemorraginen ja pseudomembranoottinen koliitti
Maksa ja sappi			Maksavaurio
Iho ja ihon- alainen kudos	Makulopapulaarinen ihottuma*, angioödeema	Urtikaria	Eksfoliatiivinen dermatiitti, erythema multiforme
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisvaurio

* riski on tavallista suurempi mononukleosin ja muiden imukudostautien yhteydessä

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Laajaspektriset penisilliinit ATC-koodi: J01CA01.

Ampisilliini kuuluu bakterisidisesti vaikuttaviin laajakirjoiisiin penisilliineihin. 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.

Herkkyys

Patogeenien herkkyys ja resistenssiys ampisilliinille:

HERKÄT	RESISTENTIT
Streptokokit	<i>Staphylococcus aureus</i> –kannat (yli 90 %)
Pneumokokit	<i>Moraxella catarrhalis</i> –kannat (yli 90 %)
Enterokokit*	<i>Shigella</i> –kannat (n. 33%)
Meningokokit	<i>H. Influenzae</i> –kannat (20%)

Borreliat	<i>Escherichia coli</i> –kannat (25%)
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Escherichia coli</i>	Klebsiellat
<i>Haemophilus influenzae</i>	Indoliposiitiviset proteukset
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Serratia</i>
	<i>Citrobacter</i>
	<i>Pseudomonas</i>
	Suuri osa ulkomaista alkuperää olevista salmonelloista

*Erityisesti *E. faecium*- kannoilla esiintyy ampicilliiniresistenssiä, *E. faecalis* sen sijaan on herkkä.

Herkkyysrajat

Eräiden ampicilliinin kannalta tärkeiden patogeenien MIC-arvot (CLSI:n (ent. NCCLS) mukaan) on luokiteltu herkäksi (S) tai resistentiksi (R) seuraavasti:

	<u>Herkkä (S)</u>	<u>Resistentti (R)</u>
Enterobacteriaceae	<8 mg/l	>32 mg/l
Acinetobacter-lajit	<8 mg/l	>32 mg/l
Haemophilus	<1 mg/l	>4 mg/l
Enterokokit	<8 mg/l	>16 mg/l
Streptococcus betah.	<0.25 mg/l	
Streptokokki ryhmä A (<i>S. pyogenes</i>)	<0.25 mg/l	
Streptokokki ryhmä B (<i>S. agalactiae</i>)	<0.25 mg/l	
Streptokokki ryhmä C	<0.25 mg/l	
Streptokokki ryhmä G	<0.25 mg/l	
Streptococcus virid. *	<0.25 mg/l	>8 mg/l

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

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

Resistenssimekanismi

Penisilliiniresistenssi voi johtua bakteerin tuottamasta penisilliiniä hajottavasta beetalaktamaasista, bakteerin solukalvon läpäisevyyden vähenemisestä ja lääkkeen vaikutuskohtana olevan entsyymin muuntumisesta.

5.2 Farmakokinetiikka

Lihakseen annetun ampicilliinin huippupitoisuus tulee seerumiin noin tunnissa.

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

Ampicilliini eliminoituu lähinnä munuaisten kautta, 60–80 % erittyy sellaisenaan ja 10–20 % inaktiivina aineenvaihduntatuotteina virtsaan. Ampicilliinin 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 epästabiili 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

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

Ks. myös kohta 6.6.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

5x 500 mg ja 5x 1 g.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Hävittämisohje: Ei erityisvaatimuksia.

Muut ohjeet:

Liuoksen 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 – 1 g A-Pen injektio- / infuusiokuiva-ainetta liuotetaan esim. 5 ml:aan steriiliä vettä ja tämä liuos sekoitetaan sopivaan infuusionesteeseen (kts. 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 Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

6507

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.2.1975/ 7.3.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.2.2007