

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

V-Pen 500 tabletti, kalvopäällysteinen
V-Pen mega tabletti, kalvopäällysteinen
V-Pen 1500 tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

V-Pen 500: 1 tabletti sisältää fenoksimetyylipenisilliinikaliumia 500 000 IU
V-Pen mega: 1 tabletti sisältää fenoksimetyylipenisilliinikaliumia 1000 000 IU
V-Pen 1500: 1 tabletti sisältää fenoksimetyylipenisilliinikaliumia 1500 000 IU

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

V-Pen 500: Valkoinen tai hieman kermanvärinen, pyöreä, kupera, jakourteeton, kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija n. 10 mm.

V-Pen mega: Valkoinen tai hieman kermanvärinen, soikea, kupera, jakourteellinen, kalvopäällysteinen tabletti, pituus n. 18 mm, leveys n. 7 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

V-Pen 1500: Valkoinen tai hieman kermanvärinen, soikea, kupera, jakourteellinen, kalvopäällysteinen tabletti, pituus n. 21 mm, leveys n. 10 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

V-penisilliinille (fenoksimetyylipenisilliinille) herkkien mikro-organismien aiheuttamat sairaudet.

Antibiottihoidon 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 1 milj. IU 3 kertaa vuorokaudessa tai 1,5–2 milj. IU 2 kertaa vuorokaudessa, tonsilliittiin 1–1,5 milj. IU 2 kertaa vuorokaudessa.

Muut infektiot: 0,5–1 milj. IU 3–4 kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Ylähengitystieinfektiot: Yli 6-vuotiaille lapsille 50 000–100 000 IU/kg/vrk jaettuna 2–3 antokertaan.

Muut infektiot: Yli 6-vuotiaille lapsille 50 000–100 000 IU/kg/vrk jaettuna 3–4 antokertaan.

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.

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).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

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 antibiootihoidon aikana tai sen jälkeen. Jos antibiootihoidon 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 riittävää imeytymistä ei voida taata. Tällaisissa tapauksissa suositellaan parenteraalista hoitoa bentsyylipenisilliinillä tai muulla tilanteeseen sopivalla antibiootilla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Probenesidi estää penisilliinien munuaisten kautta tapahtuvaa tubulaarista eritystä.

Guarkumi 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 gastrointestinaalioireet ovat tavallisia haittavaikutuksia. Tärkeimpiä penisilliinin aiheuttamia haittavaikutuksia ovat erilaiset allergiset reaktiot, joita esiintyy n. 1–8 %:lla potilaista. Tavallisimpia allergisia reaktioita ovat erilaiset iho-oireet. Vaikka anafylaktisia reaktioita esiintyy 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 | | |
| Ruuansulatuselimistö | Pahoinvointi, ripuli, löysät ulosteet | | | Koliitti (ks. kohta 4.4), musta karvakieli |
| Maksa ja sappi | | | | Maksavaurio, hepatiitti, kolestaattinen keltaisuus, kohonneet maksa-arvot |

| | | | | |
|---|----------|---|--|--|
| Iho ja ihonalainen kudosis | Ihottuma | Urtikaria, tulirokkoa tai tuhkarokkoa 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-annoksiseen, parenteraalisesti annettuun penisilliinihoitoon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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-aivoesteiden 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 penisilliiniin 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 β -laktaamiantibiotti. Penisilliinit estävät bakteerin seinämän synteesissä välttämätöntä transpeptidaasientsyymiä, jolloin bakteerin seinämän lujuutta antava peptidoglykaanien ristikkäinsitoutuminen estyy. Penisilliinien on myös todettu kiihdyttävän bakteerien autolyyysiä. Tämä välittyy autolyyysiä 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 <i>Chlamydia</i> |

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 *Haemophilus influenzae*-kannoista on resistenttejä penisilliinille. Kaikki streptokokkikannat eivät ole herkkiä. *Enterococcus faecium* on usein resistentti (> 10 %).

Herkkyysrajat

Useiden penisilliinin 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 pneumoniae</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*. Tulkinnat 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 mutageenisuudesta, karsinogeenisuudesta tai teratogeenisuudesta eläimillä ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Magnesiumstearaatti

Makrogoli

Maltodekstriini

Povidoni

Talkki.

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi

Piparminttuöljy

Sakkariinatrium

Talkki

Titaanidioksidi (E 171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei ole tiedossa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (PVC/PVDC/alumiini)

V-Pen 500: 20 tablettia.

V-Pen mega: 20 ja 30 tablettia.

V-Pen 1500: 14 ja 20 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

V-Pen 500: 953

V-Pen mega: 1171

V-Pen 1500: 10981

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

V-Pen 500:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10. helmikuuta 1965

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12. kesäkuuta 2007

V-Pen mega:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. maaliskuuta 1965

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12. kesäkuuta 2007

V-Pen 1500:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. toukokuuta 1993

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12. kesäkuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.2.2016