

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 antibiootihoidon 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 penisilliinin bakterisidisestä 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.

Yhden injektiopullon natriumsisältö:

A-Pen 500 mg: 33 mg

A-Pen 1 g: 66 mg

Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

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 Hedelmällisyys, 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
Immuunijärjestelmä		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)	
Ruuansulatuselimistö	Ripuli, pahoinvointi, vatsakipu, oksentelu, meteorismi, pehmeät ulosteet		Hemorraginen ja pseudomembranoottinen koliitti	
Maksaja sappi		Transaminaasi-arvojen nousu	Maksavaurio	
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma**, kutina, eksanteema, angioedeema	Urtikaria	Eksfoliativinen dermatiitti, <i>erythema multiforme</i>	Lyellin oireyhtymä, Stevens–Johnsonin oireyhtymä
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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 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.

Vaikutusmekanismi

Ampisilliini kuuluu bakterisidisesti vaikuttaviin laajakirjaisiin 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 bentsyyliipenisilliinin 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.

Yleisesti herkat lajit
<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) ^
<i>Anaerobiset mikro-organismit</i> <i>Bacteroides fragilis</i> ° <i>Fusobacterium nucleatum</i> °
<i>Muut mikro-organismit</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> °
Lajit, joiden kohdalla hankittu resistenssi saattaa olla ongelma
<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> +
<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> 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 herkkyydestä. 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 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.

5 x 500 mg ja 5 x 1 g.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi 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 Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

500 mg: 6507
1 g: 34711

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. helmikuuta 1975
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7. maaliskuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.1.2017