

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ampitar 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

Ampitar 2 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ampitar 1 g: Yksi injektiopullo sisältää 1 g ampisilliinia (ampisilliinatriumina).

Yksi injektiopullo sisältää 70,2 mg natriumia.

Ampitar 2 g: Yksi injektiopullo sisältää 2 g ampisilliinia (ampisilliinatriumina).

Yksi injektiopullo sisältää 140,4 mg natriumia.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

Valkoinen tai vaaleankeltainen jauhe. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pH on 8,0–10,0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ampitar on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon aikuisilla ja lapsilla (ks. kohta 5.1):

- kroonisen bronkiitin akuutti pahenemisvaihe
- pyelonefriitti
- bakteerimeningiitti
- avohoitokeuhkokuume silloin, kun G-penisilliinillä ei ole saavutettu toivottua vaikutusta tai kun G-penisilliini ei muusta syystä sovellu käytettäväksi
- vatsaontelon infektiot
- bakteremia, joka ilmenee jonkin edellä mainitun infektion yhteydessä tai jonka epäillään liittyvän johonkin edellä mainituista infektioista
- endokardiitin hoito ja profylaksi.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset:

Lihakseen: 500 mg 4 kertaa vuorokaudessa.

Injektio laskimoon: 500 mg – 2 g 4–6 kertaa vuorokaudessa. Injektio annetaan hitaasti (2 g vähintään 3–4 minuutissa).

Jatkuva infuusio laskimoon: 6–12 g vuorokaudessa. Infuusiopumppua on käytettävä, jos se on mahdollista.

Toistoinfuusiot laskimoon: 2 g 4–6 kertaa vuorokaudessa.

Endokardiitin estohoidossa voidaan antaa 2 g kerta-annoksena laskimoon 30–60 minuuttia ennen toimenpidettä.

Tarvittaessa voidaan antaa suositusannokset ylittäviä annoksia laskimoon.

Lapset:

Lihakseen: 50 mg/kg vuorokaudessa. Vuorokausiannos jaetaan 4 annokseen, jotka annetaan 6 tunnin välein. Vastasyntyneiden ja keskosten suositusannos on 25–50 mg/kg jaettuna kahteen annokseen. Laskimoon: 100–200 mg/kg vuorokaudessa, jos infektio on vaikea. Hoidettaessa bakteerimeningiittiä lapsille laskimoon annettavaa annosta voidaan tarvittaessa suurentaa 400 mg:aan/kg vuorokaudessa (jaettuna 4 annokseen).

Lasten endokardiitin estohoidossa voidaan antaa 50 mg/kg kerta-annoksena laskimoon 30–60 minuuttia ennen toimenpidettä.

Hoidon kontrollointi

Pitkäkestoisen (yli 2–3 viikkoa kestävä) hoidon aikana potilaan maksa- ja munuaistoimintaa ja veriarvoja on seurattava.

Hoidettaessa *Listeria monocytogenes* -bakteerin aiheuttamaa akuuttia meningiittiä tai vastasyntyneen septikemiaa Ampitar-hoitoon lisätään myös jokin toinen antibiootti.

Hoidettaessa vatsaontelon infektoita ampisilliinia on annettava yhdessä muiden asianmukaisten antibioottien kanssa, kun anaerobisten patogeenein ja/tai gramnegatiivisten patogeenein tiedetään tai epäillään aiheuttaneen infektion.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on > 30 ml/min.

Jos munuaisten vajaatoiminta on vaikea-asteinen ja glomerulusten suodatusnopeus on ≤ 30 ml/min, annoksen pienentäminen on suositeltavaa, sillä ampisilliinin kertyminen elimistöön on todennäköistä:

- jos kreatiniinipuhdistuma on 20–30 ml/min, annosta pienennetään 2/3:aan tavanomaisesta annoksesta
- jos kreatiniinipuhdistuma on < 20 ml/min, annosta pienennetään 1/3:aan tavanomaisesta annoksesta.

Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ampisilliiniannoksen ei yleisesti ottaen pidä olla suurempi kuin 1 g 8 tunnin välein.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden saattamisesta käyttökuuntoon/laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille beetalaktaamiantibiooteille (esim. penisillineille tai kefalosporiineille).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Penisilliinien ja kefalosporiinien välillä esiintyy ristiallergiaa.

Suuret pitoisuudet virtsassa voivat aiheuttaa vääriä positiivisia reaktioita joissakin glukoosikokeissa.

Ripuli voi olla *Clostridioides difficile* -bakteerin aiheuttaman pseudomembranoottisen koliitin oire. Potilaita, joilla on ripuli, on siksi seurattava tarkasti.

Ampitar, 1 g:

Tämä lääkevalmiste sisältää 70,2 mg natriumia per injektio-pullo, joka vastaa 3,51 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämän lääkevalmisteen enimmäisvuorokausiannos vastaa 42,1 % WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista.

Ampitar-valmisteen katsotaan sisältävän runsaasti natriumia. Tämä tulee ottaa huomioon erityisesti niiden henkilöiden kohdalla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

Jos valmisteen liuotukseen tai laimennukseen käytetään isotonista natriumkloridiliuosta, myös liuoksen sisältämä natriummäärä on otettava huomioon.

Ampitar, 2 g:

Tämä lääkevalmiste sisältää 140,4 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 7,02 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämän lääkevalmisteen enimmäisvuorokausiannos vastaa 42,1 % WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista.

Ampitar-valmisteen katsotaan sisältävän runsaasti natriumia. Tämä tulee ottaa huomioon erityisesti niiden henkilöiden kohdalla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

Jos valmisteen liuotukseen tai laimennukseen käytetään isotonista natriumkloridiliuosta, myös liuoksen sisältämä natriummäärä on otettava huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Jos ampisilliiniä käytetään yhdessä allopurinolin tai metotreksaatin kanssa, annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Allopurinoli

Allopurinolin samanaikainen käyttö suurentaa allergisen ihoreaktion riskiä.

Metotreksaatti

Metotreksaatin käytön yhteydessä on ilmoitettu kehittyneen vaikea toksinen reaktio, kun potilas sai samanaikaisesti furosemidia ja V-penisilliiniä. Nämä orgaaniset hapot saattavat estää metotreksaatin eritystä tubulusten kautta. Tämä mahdollinen yhteisvaikutus on kuvattu myös metotreksaatin ja metslosilliinin sekä metotreksaatin ja amoksisilliinin samanaikaisen käytön yhteydessä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Pitkäaikainen kliininen kokemus viittaa siihen, että raskauteen, sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvien haitallisten vaikutusten riski on pieni. Raskaana olevilla naisilla ei kuitenkaan ole tehty laajasti kontrolloituja tutkimuksia. Ampitar-valmistetta voi käyttää raskauden aikana, jos hoitava lääkäri arvioi, että hoidon mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin äitiin ja lapseen mahdollisesti kohdistuvat riskit.

Imetys

Ampisilliini erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä käytettäessä hoitoannoksia (1 mikrog/ml 2–4 g:n ampisilliini-injektion jälkeen). Rintaruokituilla imeväisillä voi siksi esiintyä yliherkkyysoireita, ripulia tai hiivasienten kolonisaatiota limakalvoilla. Näiden oireiden vuoksi voi joissain tapauksissa olla tarpeen lopettaa imetys.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ampisilliini ei vaikuttanut hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ampitar-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset luokitellaan 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 esiintyvyyden arviointiin).

Yleisin haittavaikutus on ihottuma, jota esiintyy noin 5 %:lla ampisilliinihoitoa saaneista potilaista.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot	Melko harvinainen	pseudomembranoottinen koliitti
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	anemia, trombosytopenia, eosinofilia, leukopenia ja agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	anafylaktinen reaktio
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	ulosteiden löysyys
	Melko harvinainen	glossiitti, stomatiitti, pahoinvointi, oksentelu, enterokoliitti, ripuli
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	eksanteema
	Melko harvinainen	urtikaria
	Harvinainen	eksfoliatiivinen dermatiitti ja erythema multiforme

Lihakseen annettavan injektion yhteydessä saattaa esiintyä paikallista kipua.

Mononukleosia sairastavilla eksanteeman esiintyvyys on suuri. Eksanteeman esiintyvyyden on havaittu olevan suurentunut myös leukemiapotilailla.

Ihottuman esiintymistiheyden on havaittu olevan suurentunut myös leukemiapotilailla.

ASAT-arvojen kohoamisen on osoitettu johtuvan aineen paikallisesta vapautumisesta injektiokohdassa, eikä ilmiö välttämättä viittaa maksan toimintaan.

Anafylaktisen reaktion hoito, ks. kohta 4.9.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

Toksisuus: Suuret annokset ovat yleensä hyvin siedettyjä. Potilailla, joilla on munuaistoiminnan häiriöitä ja veri-likvoriesteen häiriöitä, suurten annosten parenteraalinen anto on kuitenkin aiheuttanut myrkytysoireita. Akuutit reaktiot johtuvat lähinnä allergisista reaktioista.

Oireet: Myrkytysreaktiot; pahoinvointi, oksentelu, ripuli, elektrolyyttihäiriöt, tajunnan tason heikentyminen, lihasten nykiminen, myoklonus, kouristukset, kooma. Hemolyyttiset reaktiot, munuaistoiminnan häiriöt, asidoosi.

Poikkeustapauksissa voi esiintyä anafylaktisia reaktioita 20–40 minuutin kuluessa annosta.

Hoito: Oireenmukainen hoito. Vaikeissa tapauksissa hemoperfuusio tai hemodialyysi.

Anafylaktisen reaktion yhteydessä: 0,1–0,5 mg adrenaliinia hitaasti laskimoon. 200 mg hydrokortisonia laskimoon, tarvittaessa 25 mg prometatsiinia laskimoon. Nesteytys. Happotasapainon korjaus.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: laajaspektriset penisilliinit, ATC-koodi: J01CA01

Ampitar (ampisilliini) on laajakirjoinen bakteereja tuhoava penisilliini. Ampisilliini estää bakteerien soluseinämän synteesiä, mikä vaikuttaa bakterisidisesti.

Herkkyyismäärittelyn raja-arvot

Ampisilliinin MIC-raja-arvot ovat EUCAST-toimikunnan (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) määrittelemät (versio 12.0, voimassa 1.1.2022 alkaen):

Mikrobi	MIC-raja-arvo (mg/l)	
	Herkkä	Resistentti
<i>Enterobacterales</i>	≤ 8	> 8
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4	> 8
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,4}	≤ 1	> 1
<i>Staphylococcus</i> spp. ²	-	-
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G ³	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 0,5	> 1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁵	≤ 0,5	> 0,5
Viridans-ryhmän streptokokit	≤ 0,5	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ¹	≤ 0,125	> 1
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 1	> 1
<i>Aerococcus sanguinicola</i> ja <i>Aerococcus urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
Lajiin liittymättömät raja-arvot ⁶	≤ 2	> 8

¹ Muut käyttöaiheet kuin meningiitti.

² Useimmat stafylokokit tuottavat penisillinaasia, ja osa niistä on resistenttejä metisilliinille. Molemmista mekanismeista seuraa, että ne ovat resistenttejä ampisilliinille. Bentsyylipenisilliinille tai kefoksitiinille resistentit isolaatit ovat resistenttejä ampisilliinille. Bentsyylipenisilliinille herkkä *Staphylococcus* spp. -lajit ovat herkkiä myös ampisilliinille.

³ Herkkyys voidaan päätellä bentsyylipenisilliinierkkyydestä.

⁴ Beetalaktamaasipositiivisten isolaattien voidaan ilmoittaa olevan resistenttejä ampisilliinille (ilman estäjiä). Beetalaktamaasin esiintyminen voidaan todeta kromogeeniseen kefalosporiiniin perustuvalla testillä.

⁵ Vain meningiitti käyttöaiheena.

⁶ Lajiin liittymättömät raja-arvot perustuvat 2 g:n annokseen vähintään 3–4 kertaa vuorokaudessa (6–8 g/vrk).

Tietyillä lajeilla resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti. Paikallinen resistenssitilanne olisi syytä olla selvillä erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa. Asiantuntijaa on tarvittaessa konsultoitava silloin, kun resistenssin paikallinen esiintyvyys on sellainen, että lääkeaineen käyttökelpoisuus ainakin joidenkin infektioyppien hoidossa on kyseenalainen.

Antibakteerinen kirjo

Herkät	Pneumokokit Streptokokit Enterokokit <i>Listeria monocytogenes</i> Meningokokit <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Proteus mirabilis</i> Anaerobiset streptokokki- ja peptostreptokokkikannat
Osittain herkät	<i>Escherichia coli</i> ja <i>Acinetobacter</i>
Resistentit	Stafylokokit <i>Moraxella catarrhalis</i> Beetalaktamaasia tuottava <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Citrobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> <i>Serratia</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Legionella</i> <i>Clostridioides difficile</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Chlamydia</i>

Resistenssiä esiintyy (1–10 %) pneumokokeilla ja *Enterococcus faecalis* -lajilla.

Resistenssi on yleistä (> 10 %) *Enterococcus faecium*- ja *Haemophilus influenzae* -lajeilla sekä gramnegatiivisilla suolistobakteereilla.

Resistenssimekanismit

Resistenssi voi johtua siitä, että bakteeri tuottaa suuria määriä beetalaktamaasia, joka hydrolysoi penisilliiniin. Monien beetalaktamaasien toimintaa voidaan estää klavulaanihapolla. Resistenssi voi johtua myös penisilliiniä sitovien PBP-proteiinien muutoksista. Resistenssi on usein plasmidivälitteistä.

Beetalaktaamien lääkeryhmän lääkkeiden (penisilliinien ja kefalosporiinien) välillä esiintyy ristiresistenssiä.

Resistenssin kehittyminen

Penisilliinille resistentit pneumokokit ovat resistenttejä ampicilliinille. Nämä kannat ovat Ruotsissa harvinaisia, mutta yleisiä joissakin osissa Eurooppaa.

Bakteerien resistenssi vaihtelee maantieteellisesti, ja paikallisia resistenssiolosuhteita koskevaa tietoa on syytä hankkia paikallisesta mikrobiologian laboratoriosta.

5.2 Farmakokineetiikka

Kun 2 g ampicilliinia annetaan toistoinfuusiona, seerumin huippupitoisuudeksi saadaan noin 100 mikrog/ml. Noin neljän tunnin kuluttua pitoisuus on noin 4 mikrog/ml. Biologinen puoliintumisaika seerumissa on noin 55–60 minuuttia. Meningiitissä ampicilliini läpäisee veri-likvoriesteen paremmin. Pitoisuus on noin 10–35 % seerumin pitoisuudesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaikki turvallisuusarvioinnin kannalta merkitykselliset prekliiniset tiedot on mainittu tämän valmisteyhteenvetöön muissa kohdissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Penisilliiniliuoksiin ei saa lisätä aineita, joita koskevia yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Liuos on käytettävä välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Väritön, tyyppin III lasista valmistettu injektioipullo, jonka nimellistilavuus on 20 ml. Injektioipulloissa on klorobutyylikumitulppa ja alumiinikorkki.

1 tai 10 injektioipulloa pahvirasiassa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuoksen tulee olla kirkasta eikä siinä saa olla käytännössä lainkaan hiukkasia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Liuoksen käyttökuntoon saattaminen

Lihakseen annettavat injektiot

1 g liuotetaan 4 millilitraan injektioneisiin käytettävää vettä.

Laskimoon annettavat injektiot

1 g liuotetaan 10 millilitraan injektioneisiin käytettävää vettä.

2 g liuotetaan 20 millilitraan injektioneisiin käytettävää vettä.

Toistoinfuusio

1 g liuotetaan 100 millilitraan isotonista natriumkloridiliuosta (0,9 %). Liuos saatetaan käyttökuntoon polyolefiiniastiassa.

2 g liuotetaan 100 millilitraan isotonista natriumkloridiliuosta (0,9 %) tai injektioneisiin käytettävään veteen. Liuos saatetaan käyttökuntoon polyolefiiniastiassa.

Jatkuva infuusio

2 g liuotetaan 15 millilitraan injektionesteisiin käytettävää vettä. Saatu liuos sekoitetaan 500 millilitraan isotonista natriumkloridiliuosta (0,9 %). Liuos saatetaan käyttöön polyolefiiniastiassa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" Spółka Akcyjna
2 A. Fleminga str
03-176 Varsova
Puola

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Ampitar 1 g: 39830

Ampitar 2 g: 39831

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.07.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ampitar 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Ampitar 2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ampitar 1 g: 1 injektionsflaska innehåller 1 g ampicillin (som ampicillinnatrium).

Varje injektionsflaska innehåller 70,2 mg natrium.

Ampitar 2 g: 1 injektionsflaska innehåller 2 g ampicillin (som ampicillinnatrium).

Varje injektionsflaska innehåller 140,4 mg natrium.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Vitt till ljusgult pulver. Färdigberedd lösning har ett pH-värde på 8,0-10,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ampitar är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn (se avsnitt 5.1):

- akut exacerbation av kronisk bronkit
- pyelonefrit
- bakteriell meningit
- samhällsförvärd pneumoni när penicillin G inte har gett önskad effekt eller är olämpligt av andra skäl
- intraabdominella infektioner
- bakteriemi som inträffar i samband med, eller som misstänks ha samband med, någon av de infektioner som anges ovan
- behandling och profylax av endokardit.

Officiella riktlinjer om korrekt användning av antibakteriella medel ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna:

Intramuskulärt: 500 mg 4 gånger per dygn.

Intravenös injektion: 500 mg till 2 g 4-6 gånger per dygn. Injicera långsamt, 2 g under minst 3-4 minuter.

Kontinuerlig intravenös infusion: 6-12 g per dygn. Infusionspump bör om möjligt användas.

Intravenös intermitterande infusion: 2 g 4-6 gånger per dygn.

För profylax mot endokardit kan 2 g ges intravenöst som en engångsdos 30-60 minuter före ingrepp.

Högre doser än de rekommenderade kan ges intravenöst vid behov.

Barn:

Intramuskulärt: 50 mg/kg kroppsvikt och dygn. Dygnsdosen ska fördelas på fyra doser med 6 timmars intervall. Till nyfödda och prematura barn rekommenderas 25-50 mg/kg fördelat på två doser.

Intravenöst: 100-200 mg/kg kroppsvikt och dygn vid svåra infektioner. Vid bakteriell meningit kan den intravenösa dosen till barn vid behov ökas till 400 mg/kg kroppsvikt och dygn (fördelat på fyra doser).

För profylax mot endokardit hos barn kan 50 mg/kg ges intravenöst som en engångsdos 30-60 minuter före ingrepp.

Behandlingskontroll

Vid långvarig behandling (mer än 2-3 veckor) ska lever- och njurfunktion samt blodbild följas.

Vid akut meningit orsakad av *Listeria monocytogenes* samt vid neonatal septikemi ges Ampitar i kombination med annat antibiotikum.

Vid intraabdominella infektioner ska ampicillin användas i kombination med andra lämpliga antibakteriella medel i de fall anaeroba patogener och/eller gramnegativa patogener konstaterats eller misstänks bidra till infektionen.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Dosen behöver inte justeras hos patienter med kreatininclearance (CrCl) som överstiger 30 ml/min.

Vid gravt nedsatt njurfunktion med en glomerulär filtrationshastighet på 30 ml/minut eller lägre rekommenderas sänkt dos eftersom en ansamling av ampicillin kan förväntas:

- vid kreatininclearance på 20 till 30 ml/min ska den vanliga dosen minskas till 2/3
- vid kreatininclearance under 20 ml/min ska den vanliga dosen minskas till 1/3.

Generellt ska en dos om 1 g ampicillin var 8:e timme inte överskridas hos patienter med svår njurinsufficiens.

Anvisningar om beredning/spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot andra betalaktamantibiotika (t.ex. penicilliner, cefalosporiner).

4.4 Varningar och försiktighet

Korsallergi mellan penicilliner och cefalosporiner förekommer.

Höga urinkoncentrationer kan ge falskt positiv reaktion i vissa glukostester.

Diarré kan vara symtom på pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridioides difficile*. Patienter med diarré ska därför följas noggrant.

Ampitar 1 g:

Detta läkemedel innehåller 70,2 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 3,51 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag för vuxna (2 gram natrium).

Den maximala dagliga dosen av detta läkemedel motsvarar 42,1 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium.

Natriuminnehållet i Ampitar bedöms som högt. Detta bör särskilt beaktas för patienter som står på saltfattig kost.

Om detta läkemedel löses upp eller spädes med isoton natriumkloridlösning ska även tillägget av natrium från lösningen beaktas.

Ampitar 2 g:

Detta läkemedel innehåller 140,4 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 7,02 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag för vuxna (2 gram natrium).

Den maximala dagliga dosen av detta läkemedel motsvarar 42,1 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium.

Natriuminnehållet i Ampitar bedöms som högt. Detta bör särskilt beaktas för patienter som står på saltfattig kost.

Om produkten löses upp eller späds ut med isoton natriumkloridlösning ska även den ytterligare mängden natrium från lösningsmedlet beaktas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med ampicillin kan kräva dosjustering: allopurinol och metotrexat.

Allopurinol

Samtidig administrering av *allopurinol* och ampicillin ökar risken för allergiska hudreaktioner.

Metotrexat

Svår toxisk reaktion på metotrexat har beskrivits hos en patient som samtidigt behandlades med furosemid och penicillin V. Dessa organiska syror kan hämma den tubulära sekretionen av metotrexat. Denna möjliga interaktion har också beskrivits efter kombination av metotrexat och mezlocillin samt metotrexat och amoxicillin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Lång klinisk erfarenhet tyder på att risken för biverkningar på graviditet, foster eller nyfödda barn är låg. Det finns emellertid inga omfattande kontrollerade studier utförda på gravida kvinnor. Detta läkemedel kan användas under graviditet om ansvarig läkare anser att den potentiella nyttan överstiger de potentiella riskerna för såväl moder som barn.

Amning

Ampicillin utsöndras i bröstmjölken i små mängder vid terapeutiska doser (1 mikrogram/ml efter injektion av 2-4 g ampicillin). Barn som ammas kan därför få överkänslighetsreaktioner, diarré eller svampinfektion i slemhinnor, vilket i vissa fall kan göra att amningen måste avbrytas.

Fertilitet

I djurstudier visade ampicillin ingen effekt på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ampitar har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar klassificeras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Vanligast är hudutslag som förekommer hos cirka 5 % av behandlade patienter.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	pseudomembranös kolit
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	anemi, trombocytopeni, eosinofili, leukopeni och agranulocytos
Immunsystemet	Sällsynta	anafylaktisk reaktion
Magtarmkanalen	Vanliga	lös avföring
	Mindre vanliga	glossit, stomatit, illamående, kräkningar, enterokolit, diarré
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	exantem
	Mindre vanliga	urtikaria
	Sällsynta	exfoliativ dermatit och erythema multiforme

Lokal smärta kan förekomma vid intramuskulär injektion.

Vid mononukleos är förekomsten exantem hög. En ökad frekvens av exantem har också observerats vid leukemi.

Ökad frekvens av utslag har också observerats vid leukemi.

Förhöjda ASAT-värden har konstaterats på grund av lokal frisättning vid injektionsstället och behöver inte tyda på leverengagemang.

För behandling av anafylaktisk reaktion, se avsnitt 4.9.

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:

1. Finnish Agency

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

2. Swedish Agency

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: Stora doser tolereras vanligen väl. Vid t.ex. nedsatt njurfunktion och defekt blod-hjärnbarriär har dock parenteral administrering i höga doser lett till toxiska symtom. Akuta reaktioner beror främst på allergiska reaktioner.

Symtom: Toxiska reaktioner; illamående, kräkningar, diarré, elektrolyttrubbningar, medvetandesänkning, muskelfascikulationer, myoklonus, kramper, koma. Hemolytiska reaktioner, njursvikt, acidosis.

I undantagsfall kan anafylaktisk reaktion uppkomma inom 20-40 minuter.

Behandling: Symtomatisk behandling. I svåra fall hemoperfusion eller hemodialys.

Vid anafylaktisk reaktion: Adrenalin 0,1-0,5 mg långsamt intravenöst. Hydrokortison 200 mg intravenöst, eventuellt prometazin 25 mg intravenöst. Vätska. Korrigering av acidosis.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: penicillin med utvidgat spektrum, ATC-kod: J01CA01

Ampitar (ampicillin) är ett penicillin med utvidgat antibakteriellt spektrum. Ampicillin hämmar bakteriers cellvägssyntes. Effekten är baktericid.

Brytpunkter vid känslighetstester

MIC-brytpunkter (lägsta hämmande koncentration) för ampicillin följer de som anges av Europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) version 12.0, giltig från 2022-01-01.

Mikroorganism	MIC-brytpunkt (mg/l)	
	Känslig	Resistent
<i>Enterobacterales</i>	≤ 8	> 8
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4	> 8
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,4}	≤ 1	> 1
<i>Staphylococcus</i> spp. ²	-	-
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ³	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 0,5	> 1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁵	≤ 0,5	> 0,5
<i>Viridans-streptokocker</i>	≤ 0,5	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ¹	≤ 0,125	> 1
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 1	> 1
<i>Aerococcus sanguinicola</i> och <i>urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
Ej artrelaterade brytpunkter ⁶	≤ 2	> 8

¹ För andra indikationer än meningit.

² De flesta stafylokocker producerar penicillinas och en del är meticillinresistenta. Båda mekanismerna gör stafylokocker resistenta mot ampicillin. Isolat som är resistenta mot bensylpenicillin eller cefoxitin är resistenta mot ampicillin. *Staphylococcus* spp. som är känsliga för bensylpenicillin är också känsliga för ampicillin.

³ Känsligheten härleds från bensylpenicillin.

⁴ Betalaktamaspositiva isolat kan vara resistenta mot ampicillin utan hämmare. Tester baserade på kromogena cefalosporiner kan användas för detektion av betalaktamas.

⁵ Gäller endast indikationen meningit.

⁶ Ej artrelaterade brytpunkter baseras på doser på minst 2 g 3-4 gånger dagligen (6-8 g/dag).

Prevalensen för resistens kan variera geografiskt och över tid för vissa arter, varför lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Expert bör konsulteras när så behövs om den lokala prevalensen för resistens är sådan att läkemedlets användbarhet vid åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Antibakteriellt spektrum

Känsliga	Pneumokocker Streptokocker Enterokocker <i>Listeria monocytogenes</i> Meningokocker <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Proteus mirabilis</i> Stammar av anaeroba streptokocker och peptostreptokocker
Intermediära	<i>E coli</i> och <i>Acinetobacter</i>
Resistenta	Stafylokocker <i>Moraxella catarrhalis</i> Betalaktamasproducerande <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Citrobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> <i>Morganella</i> <i>morganii</i> <i>Proteus</i> <i>vulgaris</i> <i>Providencia</i> <i>Serratia</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Legionella</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Mykoplasma spp.</i> <i>Chlamydia</i>

Resistens förekommer (1-10 %) hos pneumokocker och *Enterococcus faecalis*. Resistens är vanlig (>10 %) hos *Enterococcus faecium*, *Haemophilus influenzae* och gramnegativa tarmbakterier.

Resistensmekanismer

Resistens kan bero på bakteriell syntes av ett stort antal betalaktamaser som hydrolyserar penicillinet. Flera av dessa kan hämmas med klavulansyra. Resistens kan dessutom vara orsakad av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP). Resistens är ofta plasmidmedierad. Korsresistens förekommer inom betalaktamgruppen (penicilliner och cefalosporiner).

Resistensutveckling

Penicillinresistenta pneumokocker är resistenta mot ampicillin. Dessa är ovanliga i Sverige men vanliga i vissa delar av Europa. Bakterieresistens varierar geografiskt och information om de lokala resistensförhållandena bör inhämtas från lokalt mikrobiologiskt laboratorium.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vid administrering av 2 g ampicillin som intermitterant infusion uppnås en maximal serumkoncentration på cirka 100 mikrogram/ml, som efter 4 timmar minskat till cirka 4 mikrogram/ml. Biologisk halveringstid i serum är 55-60 minuter. Ampicillin passerar lättare blod-hjärnbarriären vid meningit. I genomsnitt uppgår koncentrationen till 10-35 % av serumkoncentrationen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Substanser för vilka kompatibilitetsstudier saknas ska inte tillsättas till penicillinlösningar.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter beredning ska lösningen användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös injektionsflaska av typ III-glas med nominell kapacitet på 20 ml. Injektionsflaskan är försluten med propp av klorbutylgummi samt aluminiumhätta.

1 eller 10 injektionsflaskor i kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Lösningen ska vara klar och så gott som helt fri från partiklar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Beredning av lösning

Intramuskulär injektion

Lös upp 1 g i 4 ml vatten för injektionsvätskor.

Intravenös injektion

Lös upp 1 g i 10 ml vatten för injektionsvätskor.

Lös upp 2 g i 20 ml vatten för injektionsvätskor.

Intermittent infusion

Lös upp 1 g i 100 ml isoton natriumkloridlösning (0,9 %). Lösningen ska beredas i behållare av polyolefin.

Lös upp 2 g i 100 ml isoton natriumkloridlösning (0,9 %) eller i vatten för injektionsvätskor.

Lösningen ska beredas i behållare av polyolefin.

Kontinuerlig infusion

Lös upp 2 g i 15 ml vatten för injektionsvätskor. Den erhållna lösningen blandas med 500 ml isoton natriumkloridlösning (0,9 %). Lösningen ska beredas i behållare av polyolefin.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" Spółka Akcyjna
2 A. Fleminga str

03-176 Warszawa
Polen

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ampitar 1 g: 39830

Ampitar 2 g: 39831

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.07.2023