

14. februar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ampitar, pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32637

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ampitar

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Ampitar 1 g: 1 hætteglas indeholder 1 g ampicillin (som ampicillinnatrium).

Hvert hætteglas indeholder 70,2 mg natrium.

Ampitar 2 g: 1 hætteglas indeholder 2 g ampicillin (som ampicillinnatrium).

Hvert hætteglas indeholder 140,4 mg natrium.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Et hvidt til lysegult pulver. Den klargjorte opløsnings pH er 8,0-10,0.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Ampitar er indiceret til behandling af følgende infektioner hos voksne og børn (se pkt. 5.1):

* Akut eksacerbation af kronisk bronkitis
* Pyelonephritis
* Bakteriel meningitis
* Samfundserhvervet pneumoni, når penicillin G ikke har givet den ønskede virkning eller af andre grunde er uegnet
* Intraabdominale infektioner
* Bakteriæmi, der forekommer i forbindelse med, eller som formodes at være forbundet med en eller flere af ovenstående infektioner
* Behandling og profylakse af endocarditis.

De officielle retningslinjer for korrekt brug af antibakterielle midler bør følges.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*:

Intramuskulært: 500 mg 4 gange dagligt.

Intravenøs injektion: 500 mg til 2 g 4-6 gange dagligt. 2 g injiceres langsomt i mindst 3-4 minutter.

Kontinuerlig intravenøs infusion: 6 til 12 g om dagen. Om muligt bør en infusionspumpe anvendes.

Intravenøs intermitterende infusion: 2 g 4-6 gange dagligt.

Til profylakse af endocarditis kan 2 g administreres intravenøst som en enkelt dosis 30 til 60 minutter før proceduren.

Højere doser end de anbefalede kan om nødvendigt gives intravenøst.

*Børn:*

Intramuskulært: 50 mg/kg legemsvægt dagligt. Den daglige dosis skal inddeles i fire doser med 6 timers interval. Til nyfødte og præmature anbefales 25-50 mg/kg inddelt i to doser.

Intravenøst: 100-200 mg/kg legemsvægt dagligt ved svær infektion. Ved bakteriel meningitis kan den intravenøse dosis til børn om nødvendigt forhøjes til 400 mg/kg legemsvægt dagligt (inddelt i fire doser).

Til forebyggelse af endocarditis hos børn kan 50 mg/kg administreres intravenøst som en enkelt dosis 30 til 60 minutter før proceduren.

*Kontrol af behandlingen*

Ved længerevarende behandling (over 2-3 uger) bør lever- og nyrefunktion samt blodbillede overvåges.

I tilfælde med akut meningitis, der skyldes *Listeria monocytogenes,* og ved neonatal septikæmi gives Ampitar i kombination med et andet antibiotikum.

Ved intraabdominale infektioner bør ampicillin anvendes i kombination med andre egnede antibakterielle midler, hvis anaerobe patogener og/eller Gram-negative patogener vides eller formodes at bidrage til infektionsprocessen.

Specielle populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke behov for justering af dosis til patienter med en kreatininclearance (CrCI) på > 30 ml/min.

Ved svær nyresvækkelse med en glomerulær filtrationsrate på 30 ml/min og derunder anbefales reduceret dosis, da akkumulering af ampicillin må forventes:

* ved en kreatininclearance på 20 til 30 ml/min skal den normale dosis reduceres til ⅔,
* ved en kreatininclearance under 20 ml/min skal den normale dosis reduceres til ⅓.

Som hovedregel bør en dosis på 1 g ampicillin hver 8. time ikke overskrides hos patienter med svær nyresvækkelse.

For instruktioner om rekonstitution/fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for andre beta-laktam-antibiotika (for eksempel penicilliner eller cephalosporiner).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Krydsallergi mellem penicilliner og cephalosporiner kan forekomme.

Høje urinkoncentrationer kan give falsk positive reaktioner i visse glukosetests.

Diarré kan være symptom på pseudomembranøs colitis forårsaget af *Clostridioides difficile*. Patienter med diarré skal derfor følges nøje.

Ampitar 1 g:

Dette lægemiddel indeholder 70,2 mg natrium pr. hætteglas svarende til 3,51 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Den maksimale daglige dosering af dette lægemiddel svarer til 42.1 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium.

Ampitar anses for at have et højt natriumindhold. Dette skal især personer på en diæt med lavt saltindhold tage højde for.

Hvis produktet er opløst eller fortyndet med isotonisk natriumchlorid opløsning, bør den yderligere mængde natrium fra opløsningsmidlet også overvejes.

Ampitar 2 g:

Dette lægemiddel indeholder 140,4 mg natrium pr. hætteglas svarende til 7,02 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Den maksimale daglige dosering af dette lægemiddel svarer til 42.1 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium.

Ampitar anses for at have et højt natriumindhold. Dette skal især personer på en diæt med lavt saltindhold tage højde for.

Hvis produktet opløses eller fortyndes med en isotonisk natriumchloridopløsning, skal den ekstra mængde natrium fra solvensen også regnes med.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Følgende kombinationer med ampicillin kan nødvendiggøre justering af dosis: allopurinol og methotrexat.

*Allopurinol*

Samtidig administration af *allopurinol* og ampicillin øger risikoen for allergiske hudreaktioner

*Methotrexat*

Der er beskrevet svær toksisk reaktion på methotrexat hos en enkelt patient, der blev behandlet samtidig med furosemid og penicillin V. Disse organiske syrer kan hæmme den tubulære sekretion af methotrexat. Denne mulige interaktion er også beskrevet efter kombinationen methotrexat og mezlocillin samt methotrexat og amoxicillin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Graviditet*

Lang klinisk erfaring tyder på en lav risiko for bivirkninger på graviditet, foster eller spædbarn. Der findes dog ingen omfattende kontrollerede studier af gravide kvinder. Dette lægemiddel kan anvendes under graviditet, hvis den behandlende læge vurderer, at de potentielle fordele opvejer de potentielle risici for moder og barn.

*Amning*

Ampicillin udskilles i human mælk i små mængder ved terapeutiske doser (1 µg/ml efter injektion af 2-4 g ampicillin). Ammede børn kan derfor rammes af overfølsomheds­reaktioner, diarré eller gærsvampekolonisering af slimhinderne, som i nogle tilfælde kan nødvendiggøre afbrydelse af amningen.

*Fertilitet*  
I dyreforsøg havde ampicillin ingen virkning på fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Ampitar påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er klassificeret som følger:

Meget almindelig (≥1/10),

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10),

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til <1/100),

Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000),

Meget sjælden (<1/10.000),

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Den mest almindelige bivirkning er udslæt, der opstår hos cirka 5 % af behandlede patienter.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| ***Infektioner og parasitære sygdomme*** | Ikke almindelig | Pseudomembranøs colitis |
| ***Blod og lymfesystem*** | Ikke almindelig | Anæmi, thrombocytopeni, eosinofili, leukopeni og agranulocytose |
| ***Immunsystemet*** | Sjælden | Anafylaktisk reaktion |
| ***Mave-tarm-kanalen*** | Almindelig | Løs afføring |
| Ikke almindelig | Glossitis, stomatitis, nausea, opkastning, enterocolitis, diarré |
| ***Hud og subkutane væv*** | Almindelig | Exanthem |
| Ikke almindelig | Urticaria |
| Sjælden | Eksfoliativ dermatitis og erythema multiforme |

Lokal smerte ved intramuskulær injektion kan forekomme.

Forekomst af exanthem er høj ved mononukleoseinfektioner. Der er også forhøjet forekomst af exanthem ved leukæmi samt forhøjet hyppighed af udslæt ved leukæmi.

Forhøjede ASAT-værdier har vist sig at opstå som følge af lokal frigivelse på injektionsstedet og er ikke nødvendigvis et tegn på forstyrrelse af leverfunktionen.

Se pkt. 4.9 vedrørende behandling af en anafylaktisk reaktion.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

*Toksicitet:*

Normalt tolereres store doser godt. Dog har blandt andet nedsat nyrefunktion, svækket cerebrospinalvæske-barriere samt parenteral administration af høje doser udløst toksiske symptomer. Akutte reaktioner skyldes fortrinsvis allergiske reaktioner.

*Symptomer:*

Toksiske reaktioner: nausea, opkastning, diarré, elektrolytforstyrrelser, nedsat bevidsthedsniveau, muskeltrækninger, myoklonier, kramper, koma. Hæmolytiske reaktioner, forstyrrelse af nyrefunktion, acidose.

I usædvanlige tilfælde kan der opstå anafylaktiske reaktioner inden for 20-40 minutter.

*Behandling:*

Symptomatisk behandling. Hæmoperfusion eller hæmodialyse i svære tilfælde.

*Ved anafylaktisk reaktion:*

Epinephrin (adrenalin) 0,1-0,5 mg langsomt intravenøst. Hydrocortison 200 mg intravenøst, alternativt prometazin 25 mg intravenøst. Væske. Korrigering af syrebalancen.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Penicilliner med udvidet spektrum, ATC-kode: J01CA01.

Ampitar (ampicillin) er et penicillin med udvidet antibakterielt spektrum. Ampicillin hæmmer cellevæggens syntetisering af bakterier. Virkningen er baktericid.

Breakpoints ved susceptibilitetstests

MIC-breakpoints for ampicillin følger EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, version 12.0, gyldig fra 1.1.2022).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mikroorganisme** | **MIC-breakpoint (mg/l)** | |
|  | **Følsom** | **Resistent** |
| Enterobacterales | ≤ 8 | > 8 |
| *Enterococcus* spp*.* | ≤ 4 | > 8 |
| *Haemophilus influenzae 1,4* | ≤ 1 | > 1 |
| *Staphylococcus* spp*.2* | - | - |
| *Streptococcus A, B, C, G 3*  *Streptococcus pneumoniae1*  *Streptococcus pneumoniae 5* | -  ≤ 0,5  ≤ 0,5 | -  > 1  > 0,5 |
| *Viridans-streptokokker* | ≤ 0,5 | > 2 |
| *Neisseria meningitidis 1* | ≤ 0,125 | > 1 |
| *Listeria monocytogenes* | ≤ 1 | > 1 |
| *Aerococcus sanguinicola og urinae* | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| Ikke-artsrelaterede breakpoints *6* | ≤ 2 | > 8 |
| 1 Til andre indikationer end meningitis.  2 De fleste stafylokokker er producenter af penicillinase, og nogle er methicillin-resistente. Begge mekanismer gør stafylokokker resistente over for ampicillin. Isolater, der er resistente over for benzylpenicillin eller cefoxitin, er resistente over for ampicillin. Benzylpenicillin-susceptible *Staphylococcus* spp*.* er også susceptible for ampicillin.  3 Susceptibilitet udledes fra benzylpenicillin.  4 Beta-laktamase-positive isolater kan indberettes som resistente over for ampicillin uden hæmmere. Tests baseret på et kromogent cephalosporin kan bruges til påvisning af beta-laktamasen.  5 Kun til indikationen meningitis.  6 De ikke-artsrelaterede breakpoints er baseret på doser på mindst 2 g x 3 eller 4 gange dagligt (6 til 8 g/dag). | | |

Prævalensen af resistens kan variere geografisk og med tiden for udvalgte arter. Information om den lokale resistens bør indhentes, især i forbindelse med behandling af svære infektioner. En ekspert bør konsulteres, hvis den lokale prævalens af resistens gør anvendeligheden af lægemidlet til i hvert fald nogle typer infektioner tvivlsom.

***Antibakterielt spektrum***

|  |  |
| --- | --- |
| Følsom | Pneumococci  Streptococci  Enterococci  *Listeria monocytogenes*  Meningococci  *Haemophilus influenzae*  *Proteus mirabilis*  Anaerobe streptokok- og peptostreptokokstammer |
| Intermediær | *Escherichia coli* og*Acinetobacter* |
| Resistent | Staphylococci  *Moraxella catarrhalis*  Beta-laktamase-producerende *Haemophilus influenzae*  *Citrobacter*  *Klebsiella*  *Enterobacter*  *Morganella morganii*  *Proteus vulgaris*  *Providencia*  *Serratia*  *Pseudomonas*  *Legionella*  *Clostridioides difficile*  *Bacteroides fragilis*  *Mycoplasma spp.*  *Klamydia* |

Resistens forekommer (1-10 %) i pneumococci og *Enterococcus faecalis*.

Resistens er almindelig (> 10 %) i *Enterococcus faecium*, *Haemophilus influenzae* og gramnegative tarmbakterier.

*Resistensmekanismer*

Resistens kan skyldes den bakterielle syntetisering af et stort antal beta-laktamaser, som hydrolyserer penicillinen. Flere af disse kan hæmmes med clavulansyre. Desuden kan der opstå resistens som følge af produktionen af forandrede penicillinbindende proteiner (PBP'er). Resistens er ofte plasmid medieret.

Krydsresistens forekommer inden for beta-laktam-gruppen (penicilliner og cephalosporiner).

*Udvikling af resistens*

Penicillin-resistente pneumococci er resistente over for ampicillin. Disse er normalt sjældne i Sverige, men almindelige i visse dele af Europa.

Den bakterielle resistens varierer geografisk, og der bør indhentes information om lokal resistens.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Når 2 g ampicillin gives som intermitterende infusion, opnås en maksimal serumkoncentration på cirka 100 mikrogram/ml efter cirka 4 timer med en koncentration på cirka 4 mikrogram/ml. Den biologiske halveringstid i serum er 55-60 minutter. Ampicillin penetrerer blod-/cerebrospinalvæske-barrieren bedre ved meningitis. Koncentrationen er gennemsnitligt 10-35 % af koncentrationen i serum.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der findes ingen non-kliniske data, som er relevante for sikkerheden udover dem, der allerede er taget i betragtning i produktresuméet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ingen.

**6.2 Uforligeligheder**

Penicillin-opløsninger bør ikke tilsættes stoffer, hvor kompatibiliteten ikke er undersøgt.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

Efter rekontitution skal opløsningen bruges straks efter tilberedning.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Farveløse hætteglas af type III-glas med en nominel kapacitet på 20 ml. Hætteglassene er lukkede med propper af chlorobutylgummi og aluminiumshætter.

1 eller 10 hætteglas i papæske.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Opløsningen skal kontrolleres visuelt inden brug. Opløsningen skal være klar og så godt som uden partikler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Tilberedning af opløsningen

*Intramuskulære injektioner*

Opløs 1 g i 4 ml vand til injektionsvæsker.

*Intravenøse injektioner*

Opløs 1 g i 10 ml vand til injektionsvæsker.

Opløs 2 g i 20 ml vand til injektionsvæsker.

*Intermitterende infusion*

Opløs 1 g i 100 ml isotonisk natriumchloridopløsning (0,9 %). Opløsningen tilberedes i beholdere af polyolefin.

Opløs 2 g i 100 ml isotonisk natriumchloridopløsning (0,9 %) eller i vand til injektionsvæsker. Opløsningen tilberedes i en beholder af polyolefin.

*Kontinuerlig infusion*

Opløs 2 g i 15 ml vand til injektionsvæsker. Den deraf følgende opløsning blandes med 500 ml isotonisk natriumchloridopløsning (0,9 %). Opløsningen tilberedes i en beholder af polyolefin.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne “Polfa” Spółka Akcyjna

ul. A. Fleminga 2

03-176 Warszawa

Polen

**Repræsentant**

EQL Pharma AB

Stortorget 1

222 23 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

1 g: 66645

2 g: 66647

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. februar 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-