

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ampicillin Mylan, 250 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
Ampicillin Mylan, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
Ampicillin Mylan, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
Ampicillin Mylan, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ampicillin Mylan 250 mg:

Jedna fiolka zawiera 266 mg ampicyliny sodowej (co odpowiada 250 mg ampicyliny).

Ampicillin Mylan 500 mg:

Jedna fiolka zawiera 531 mg ampicyliny sodowej (co odpowiada 500 mg ampicyliny).

Ampicillin Mylan 1 g:

Jedna fiolka zawiera 1063 mg ampicyliny sodowej (co odpowiada 1000 mg ampicyliny).

Ampicillin Mylan 2 g:

Jedna fiolka zawiera 2126 mg ampicyliny sodowej (co odpowiada 2000 mg ampicyliny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

Biały lub kremowy krystaliczny proszek

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ampicillin Mylan jest wskazany do stosowania w leczeniu zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na ampicylinę (patrz punkty 4.4 i 5.1). W zależności od potrzeb ampicylinę należy podawać po początkowym stosowaniu antybiotykoterapii szerokokresowej prowadzonej za pomocą cefalosporyny III generacji.

- Powikłane ostre bakteryjne zapalenia zatok przynosowych.
- Zapalenie wsierdza.
- Odmiedniczkowe zapalenie nerek.
- Zapalenie pęcherza moczowego (patrz punkt 4.4).
- Zakażenia wewnątrzbrzusne.
- Zakażenia żeńskich narządów płciowych.
- Listeriozowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych – w skojarzeniu z antybiotykiem aminoglikozydowym.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Wielkość dawki ampicyliny uzależniona jest od wieku, masy ciała i stopnia wydolności nerek pacjenta, nasilenia i lokalizacji zakażenia oraz domniemanych lub zidentyfikowanych czynników etiologicznych.

10 ml zrekonstruowanego 10% roztworu do wstrzykiwań domięśniowych i dożylnych lub do infuzji dożylnych zawiera 1,063 g soli sodowej ampicyliny [co odpowiada 1,0 g ampicyliny i 65,8 mg (2,86 mmol) sodu].

Wstrzyknięcia dożylne lub domięśniowe

Dorośli i młodzież

500 mg co 4 do 6 godzin (w przypadku ciężkich zakażeń dawka dobową może zostać zwiększona maksymalnie do 6 g)

Wstrzyknięcia dożylne lub infuzje dożylne

Dzieci w wieku od 1 miesiąca do 12 lat

25-50 mg/kg mc. (maksymalnie 1 g) co 6 godzin (w przypadku ciężkich zakażeń dawka ta może zostać podwojona)

Noworodki w wieku od 21 do 28 dni

30 mg/kg mc. co 6 godzin (w przypadku ciężkich zakażeń dawka ta może zostać podwojona)

Noworodki w wieku od 7 do 21 dni

30 mg/kg mc. co 8 godzin (w przypadku ciężkich zakażeń dawka ta może zostać podwojona)

Noworodki w wieku poniżej 7 dni

30 mg/kg mc. co 12 godzin (w przypadku ciężkich zakażeń dawka ta może zostać podwojona)

Zalecenia dotyczące dawkowania i stosowania w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCl) powyżej 30 ml/min nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania.

W przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek z przesączaniem kłębuszkowym wynoszącym 30 ml/min lub mniej zaleca się zmniejszenie dawki, bowiem ampicylina ulega wówczas kumulacji w organizmie:

- w przypadku klirensu kreatyniny wynoszącego od 20 do 30 ml/min należy stosować $\frac{2}{3}$ dawki, którą zastosowano by u pacjenta z prawidłową czynnością nerek,
- w przypadku klirensu kreatyniny poniżej 20 ml/min należy stosować $\frac{1}{3}$ dawki, którą zastosowano by u pacjenta z prawidłową czynnością nerek.

Ogólna zasada jest taka, aby u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek nie podawać dawki większej niż 1 g ampicyliny w okresie 8 godzin.

W przypadku podawania we wstrzyknięciach domięśniowych należy bezwzględnie przestrzegać zwyczajowych limitów objętości wstrzykiwanej.

Czas stosowania

Okres stosowania tego produktu leczniczego uzależniony jest od przebiegu choroby, z powodu której jest on stosowany. Ogólna zasada jest taka, że ampicylina jest stosowana przez 7 do 10 dni, przy czym produkt leczniczy należy stosować jeszcze przez 2 lub 3 dni po ustąpieniu objawów choroby.

W przypadku leczenia zakażeń wywołanych przez paciorkowce beta-hemolizujące zaleca się, ze względu na bezpieczeństwo, wydłużenie czasu stosowania do co najmniej 10 dni w celu zapobieżenia późnym powikłaniom (np. gorączce reumatycznej, kłębuszkowemu zapaleniu nerek).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka reakcja nadwrażliwości typu natychmiastowego (np. anafilaksja) na inne antybiotyki beta-laktamowe (np. antybiotyki z grupy cefalosporyn, karbapenemów lub monobaktamów) w wywiadzie.

Żółtaczką i (lub) zaburzenia czynności wątroby spowodowane ampicyliną w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia ampicyliną należy zebrać staranny wywiad dotyczący występowania w przeszłości reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne antybiotyki beta-laktamowe.

Ampicylina charakteryzuje się ograniczonym zakresem aktywności przeciwbakteryjnej. Nie jest ona odpowiednim antybiotykiem do stosowania w monoterapii w przypadku niektórych rodzajów zakażeń, chyba że czynnik etiologiczny został udokumentowany i wiadomo, że jest wrażliwy na ampicylinę, bądź też istnieje bardzo dobrze uzasadnione podejrzenie, że najbardziej prawdopodobny czynnik etiologiczny (lub najbardziej prawdopodobne czynniki etiologiczne) będzie (będą) wrażliwy (wrażliwe) na ampicylinę. Powyższe zastrzeżenie ma szczególnie duże znaczenie przy ustalaniu sposobu leczenia pacjentów z zakażeniami wewnątrzbrzusznymi, pacjentek z zakażeniami żeńskich narządów płciowych i pacjentów z zapaleniem wsierdza.

U pacjentów otrzymujących penicyliny opisywano przypadki ciężkich i sporadycznie powodujących zgon reakcji nadwrażliwości (anafilaktoidalnych). Prawdopodobieństwo wystąpienia tego rodzaju reakcji jest większe u osób z dodatnim wywiadem w kierunku nadwrażliwości na penicyliny oraz u osób z atopią. W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej ampicylinę z sulbaktamem należy odstawić i zastosować odpowiedni inny antybiotyk.

Stosowania ampicyliny należy unikać w przypadku podejrzenia mononukleozy zakaźnej bądź w przypadku potwierdzonego zakażenia wirusem cytomegalii lub białaczki limfatycznej, bowiem w przypadku występowania wymienionych chorób opisywano przypadki wysypki odropodobnej po podaniu amoksycyliny.

W przypadku długotrwałego stosowania zaleca się okresową kontrolę czynności poszczególnych układów i narządów, w tym nerek, wątroby i układu krwiotwórczego.

Ampicylinę należy stosować w leczeniu zapalenia pęcherza moczowego, tylko jeśli zostanie udokumentowana wrażliwość czynników etiologicznych na ten antybiotyk.

Jednoczesne stosowanie allopurynolu w trakcie stosowania ampicyliny może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji skórnych.

Długotrwałe stosowanie może prowadzić do nadmiernego wzrostu drobnoustrojów niewrażliwych.

U pacjentów otrzymujących ampicylinę opisywano rzadko przypadki wydłużenia czasu protrombinowego. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych pacjent powinien być odpowiednio monitorowany. W celu podtrzymania odpowiedniego działania przeciwzakrzepowego może być konieczne zmodyfikowanie dawkowania doustnych leków przeciwzakrzepowych (patrz punkty 4.5 i 4.8).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkowanie należy odpowiednio dostosować (patrz punkt 4.2).

U pacjentów leczonych ampicyliną obecność glukozy w moczu należy oznaczać metodami enzymatycznymi wykorzystującymi oksydazę glukozową, bowiem metody nieenzymatyczne mogą dawać wyniki fałszywie dodatnie.

Stosowanie ampicyliny może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych. Może być konieczne uzupełniające stosowanie niehormonalnych metod antykoncepcji.

Przypadki zapalenia jelita grubego związanego z antybiotykoterapią opisuje się w przypadku prawie wszystkich antybiotyków, w tym w przypadku ampicyliny z sulbaktamem, przy czym nasilenie tej choroby może być od małego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.8). Bardzo istotne jest zatem uwzględnianie tego rozpoznania w diagnostyce różnicowej biegunki, która wystąpiła w trakcie lub po zakończeniu stosowania jakichkolwiek antybiotyków. W przypadku wystąpienia zapalenia jelita grubego związanego z antybiotykoterapią produkt leczniczy Ampicillin + Sulbactam Mylan należy natychmiast odstawić, skonsultować się z lekarzem i wdrożyć odpowiednie leczenie. W tym schorzeniu stosowanie leków hamujących perystaltykę jest przeciwwskazane.

Ampicillin Mylan 250 mg

2,5 ml zrekonstruowanego 10% roztworu zawiera 71,5 mmol (16,5 mg) sodu. Fakt ten należy brać pod uwagę u pacjentów stosujących dietę o obniżonej zawartości sodu (dietę niskosodową).

Ampicillin Mylan 500 mg

5 ml zrekonstruowanego 10% roztworu zawiera 1,43 mmol (32,9 mg) sodu. Fakt ten należy brać pod uwagę u pacjentów stosujących dietę o obniżonej zawartości sodu (dietę niskosodową).

Ampicillin Mylan 1 g

10 ml zrekonstruowanego 10% roztworu zawiera 2,86 mmol (65,8 mg) sodu. Fakt ten należy brać pod uwagę u pacjentów stosujących dietę o obniżonej zawartości sodu (dietę niskosodową).

Ampicillin Mylan 2 g

20 ml zrekonstruowanego 10% roztworu zawiera 5,72 mmol (131,6 mg) sodu. Fakt ten należy brać pod uwagę u pacjentów stosujących dietę o obniżonej zawartości sodu (dietę niskosodową).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Probenecyd

Jednoczesne stosowanie probenecydu hamuje wydzielanie ampicyliny przez cewki nerkowe, prowadząc do zwiększenia stężenia i dłuższego utrzymywania się ampicyliny w surowicy i żółci.

Allopurynol

Jednoczesne stosowanie allopurynolu w trakcie stosowania ampicyliny może przyczyniać się do występowania skórnych reakcji alergicznych.

Leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny może nasilać tendencję do krwawień.

Digoksyna

W trakcie stosowania ampicyliny możliwe jest zwiększone wchłanianie jednocześnie stosowanej digoksyny.

Metotreksat

Ampicylina może hamować wydalanie metotreksatu i w związku z tym nasilać jego działania niepożądane. Należy w związku z tym monitorować stężenie metotreksatu we krwi.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

W rzadkich przypadkach, w okresie stosowania ampicyliny, skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być obniżona. W związku z tym zaleca się dodatkowe stosowanie niehormonalnych metod antykoncepcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z danych dotyczących ograniczonej liczby ciąż eksponowanych na działanie ampicyliny nie wynika, aby ampicylina wywierała jakiegokolwiek działania niepożądane na ciążę czy stan zdrowia płodu lub noworodka. Jak na razie brak jest dostępnych danych epidemiologicznych na ten temat. Badania na zwierzętach nie ujawniły żadnych cech, które świadczyłyby o bezpośrednim lub pośrednim szkodliwym wpływie na ciążę, rozwój zarodkowy i płodowy, poród czy rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). W przypadku stosowania ampicyliny podczas ciąży należy zachować ostrożność.

Karmienie piersią

Ampicylina przenika do mleka kobiecego. U karmionych piersią niemowląt może w związku z tym dojść do pojawienia się biegunki i kolonizacji błony śluzowej drożdżakami, co w niektórych przypadkach może wymagać przerwania karmienia piersią. Należy rozważyć możliwość uczulenia. Ampicylinę można stosować w okresie laktacji po odpowiednim przeanalizowaniu związanych z tym korzyści i zagrożeń.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby ampicylina wpływała na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie otrzymywania tego produktu leczniczego mogą jednak wystąpić działania niepożądane (np. reakcje alergiczne, zawroty głowy, drgawki), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmują reakcje skórne (świąd, wysypka, osutka, świąd) ból brzucha, bębnicę, luźne stolce, biegunkę nudności i wymioty.

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i w ramach porejestracyjnego monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii, pogrupowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Częstość występowania działań niepożądanych sklasyfikowano następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Klasyfikacja układowo-narządowa	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zakażenia wywołane przez grzyby lub oporne szczepy bakterii, szczególnie przy długotrwałym i (lub) powtarzanym stosowaniu		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Mielosupresja i zmiany liczby krwinek (granulocytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, pancytopenia). Wydłużenie czasu krwawienia i czasu protrombinowego ¹ .
Zaburzenia układu immunologicznego ^{2,8}	Reakcje skórne (świąd, wysypka, osutka, świąd) ³ .	Wysypka odropodobna ⁴ . Wysypka skórna i wysypka na błonie śluzowej w okolicy jamy ustnej ⁵ .	Ciężkie reakcje alergiczne, np. choroba posurowicza, gorączka polekowa, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk krtani, niedokrwistość hemolityczna, alergiczne zapalenie naczyń lub nerek, ciężkie alergiczne, czasem pęcherzowe reakcje skórne (złuszczające zapalenie skóry, zespół Lyella, rumień wielopostaciowy wysiękowy, zespół Stevensa-Johnsona).		Zagrażający życiu wstrząs anafilaktyczny ⁶ .
Zaburzenia układu nerwowego ⁹				Zawroty głowy, ból głowy, mioklonie i napady drgawkowe (w niewydolności nerek lub podczas stosowaniu dożylnie bardzo dużych dawek).	

Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, nudności, wymioty, bębnica, luźne stolce, biegunka ⁷ .				Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (w większości przypadków wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>).
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Podwyższona aktywność aminotransferaz.	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krystaluria w przypadku dożylnego podawania dużych dawek, ostre śródmiąższowe zapalenie nerek.		Ostra niewydolność nerek z wydalaniem kryształów w moczu.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk i ból. Miejscowe zapalenie żył.			
¹ Patrz punkt 4.4. ² Patrz punkty 4.3 i 4.4. ³ Wystąpienie reakcji pokrzywkowej typu natychmiastowego generalnie wskazuje na rzeczywistą alergię na penicyliny i wymaga przerwania leczenia oraz wdrożenia odpowiedniego postępowania medycznego. Potrzebna jest konsultacja lekarska odnośnie do stosowania antybiotyków beta-laktamowych w przyszłości. ⁴ Typowa, odropodobna wysypka pojawia się kilka (5 do 11) dni po rozpoczęciu stosowania leku. ⁵ Częstość występowania wysypki skórnej jest większa u pacjentów z mononukleozą zakaźną lub białaczką limfatyczną. ⁶ Wystąpienie reakcji alergicznych jest bardziej prawdopodobne u pacjentów tendencją do alergii. ⁷ Wymienione działania niepożądane są zwykle łagodne i często ustępują w miarę kontynuowania stosowania produktu leczniczego, a jeśli nie, to po jego odstawieniu. ⁸ W przypadku wystąpienia objawów rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego lub ciężkich reakcji nadwrażliwości stosowanie produktu leczniczego należy przerwać i wdrożyć odpowiednią farmakoterapię (patrz punkt 4.4). ⁹ W przypadku wystąpienia objawów nadmiernego pobudzenia układu nerwowego, mioklonii lub napadów drgawkowych ampicylinę należy odstawić i zastosować odpowiednie leczenie.					

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Nie stwierdzono dotychczas żadnych typowych objawów zatrucia po podaniu większych ilości ampicyliny. Również długotrwałe jej stosowanie nie wiąże się z żadnymi swoistymi niepożądanymi reakcjami toksycznymi. Objawy przedawkowania odpowiadają profilowi działań niepożądanych (patrz punkt 4.8).

Pojedyncze podanie większej ilości ampicyliny nie wywołuje ostrego zatrucia (ostrych objawów toksycznych).

Stosowanie bardzo dużych dawek może prowadzić do niewydolności nerek ze skąpomoczem i może wpływać na komórki nerwowe, czego przykładowymi objawami może być nadmierne pobudzenie układu nerwowego, upośledzenie czynności mięśni i napady drgawek. Ryzyko wystąpienia wspomnianych działań niepożądanych jest większe u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

W indywidualnych przypadkach wspomniane działania niepożądane obserwowano jednak tylko przy podaniu dożylnym.

Leczenie przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka, którą można by zastosować w przypadku przedawkowania. Leczenie przedawkowania obejmuje leczenie objawowe ze szczególnym zwróceniem uwagi na utrzymanie równowagi wodno-elektrolitowej.

Ampicylinę można usuwać z organizmu za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna:

półsyntetyczne aminopenicyliny niewykazujące oporności na beta-laktamazę, kod ATC: J01CA01.

Mechanizm działania

Mechanizm działania ampicyliny polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii (w fazie wzrostu) poprzez blokowanie białek wiążących penicyliny (PBP, *penicillin-binding proteins*), np. transpeptydaz. Prowadzi to do działania bakteriobójczego.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Skuteczność jest głównie uzależniona od czasu, przez który wartość stężenia substancji czynnej – ampicyliny – jest większa od wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC, *minimal inhibitory concentration*) dla zwalczanego drobnoustroju.

Mechanizmy oporności

Mechanizmy oporności na ampicylinę mogą być następujące:

- Inaktywacja przez beta-laktamazy: ampicylina wykazuje małą trwałość w obecności beta-laktamaz, w związku z czym nie wykazuje ona aktywności wobec bakterii wytwarzających te enzymy. Istnieją gatunki bakterii, których prawie wszystkie szczepy wytwarzają beta-laktamazy. Gatunki te są zatem naturalnie odporne na ampicylinę (np. *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*).
- Obniżone powinowactwo PBP wobec ampicyliny: nabyta oporność pneumokoków i innych paciorkowców jest skutkiem modyfikacji istniejących PBP w wyniku mutacji. Gronkowce odporne na metycylinę (oksacylinę) są odporne w wyniku wytwarzania dodatkowych PBP cechujących się obniżonym powinowactwem wobec ampicyliny.
- Niewystarczająca penetracja ampicyliny przez zewnętrzną błonę komórkową bakterii Gram-ujemnych może prowadzić do niewystarczającego hamowania PBP.
- Ampicylina może być aktywnie usuwana z komórek bakteryjnych przez aktywne pompy wypływowe.

Częściowa lub całkowita oporność krzyżowa występuje między ampicyliną i amoksycyliną, a także do pewnego stopnia między ampicyliną a innymi penicylinami oraz cefalosporynami.

Wartości graniczne

Wartości graniczne MIC dla ampicyliny podano za Europejskim Komitetem ds. Badania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

Drobnoustrój	Wrażliwy ≤	Oporny ≥
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤8 mg/l	≥8 mg/l
<i>Enterococcus sp.</i> ¹	≤4 mg/l	≥8 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1 mg/l	≥1 mg/l
<i>Staphylococcus sp.</i> ²	≤0,12 mg/l	≥0,12 mg/l
Paciorkowce grupy A, B, C, G2	≤0,25 mg/l	≥0,25 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5 mg/l	≥2 mg/l

Pozostałe paciorkowce ¹	≤0,5 mg/l	≥2 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤0,12 mg/l	≥1 mg/l
Beztlenowce Gram-ujemne	≤0,5 mg/l	≥2 mg/l
Beztlenowce Gram-dodatnie	≤4 mg/l	≥8 mg/l
Wartości graniczne nieswoiste gatunkowo	≤2 mg/l	≥8 mg/l
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤1 mg/l	≥1 mg/l

¹ W przypadku zapaleniu wsierdza należy kierować się wartościami granicznymi podanymi w krajowych lub międzynarodowych wytycznych dotyczących zapalenia wsierdza.

² Wartości graniczne podano na podstawie wartości granicznych dla penicyliny benzylowej.

Wrażliwość

Rozpowszechnienie oporności wybranych szczepów może się różnić w poszczególnych lokalizacjach geograficznych i zmieniać się w czasie, w związku z czym pożądane jest korzystanie z lokalnych informacji na temat oporności, szczególnie przy leczeniu ciężkich zakażeń. Jeśli jest to konieczne, należy zasięgnąć porady eksperta, jeśli lokalne rozpowszechnienie oporności poddaje w wątpliwość zasadność stosowania produktu leczniczego przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń.

Gatunki często wrażliwe
<u>Gram-dodatnie drobnoustroje tlenowe</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwy na metycylinę)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (w tym szczepy średnio wrażliwe na penicylinę)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Paciorkowce z grupy <i>viridans</i> ³
<u>Drobnoustroje beztlenowe</u>
<i>Bacteroides fragilis</i> ¹
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ¹
<u>Inne drobnoustroje</u>
<i>Gardnerella vaginalis</i> ¹
Gatunki, w przypadku których oporność nabyta może być problemem
<u>Gram-dodatnie drobnoustroje tlenowe</u>
<i>Enterococcus faecium</i> ²
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁵
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ²
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ²
<i>Staphylococcus hominis</i> ²
<u>Gram-ujemne drobnoustroje tlenowe</u>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ⁴
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<u>Drobnoustroje beztlenowe</u>
<i>Prevotella sp.</i>

Drobnoustroje zawsze odporne

Gram-dodatnie drobnoustroje tlenowe

Staphylococcus aureus (oporny na metycylinę)

Gram-ujemne drobnoustroje tlenowe

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter cloacae

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Stenotrophomonas maltophilia

Drobnoustroje beztlenowe

Bacteroides spp.

Inne drobnoustroje

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

Ureaplasma urealyticum

¹ W chwili publikacji niniejszej tabeli nie były dostępne nowsze dane. Dane na temat wrażliwości pozyskano z pierwotnych źródeł literaturowych, standardowych opracowań i zaleceń terapeutycznych.

² W co najmniej jednym regionie notuje się oporność występującą u ponad 50% drobnoustrojów.

³ Zbiorcze określenie pewnej heterogennej grupy gatunków paciorkowca. Częstość występowania oporności zależy od gatunku paciorkowca.

⁴ Brak dostępnych najnowszych danych; w badaniach (które przeprowadzono dawniej niż 5 lat temu) odsetek opornych szczepów wynosił $\geq 10\%$.

⁵ Oporność występującą u $< 10\%$ szczepów w warunkach ambulatoryjnych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Ampicylina ulega dystrybucji do wielu tkanek, przechodzi przez barierę łożyskową oraz przenika do mleka kobiecego. Jedynie 5% stężenia ampicyliny w osoczu dyfunduje do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMŻ) w przypadku niezmiennych zapalnie opon mózgowo-rdzeniowych. W przypadku zmienionych zapalnie opon mózgowo-rdzeniowych stężenie ampicyliny w PMŻ może ulec zwiększeniu do 50% wartości stężenia ampicyliny w osoczu.

Stopień wiązania ampicyliny z białkami osocza wynosi 17-20%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 15 l.

Stężenie w surowicy

Po podaniu doustnym 1000 mg ampicyliny maksymalne stężenie w osoczu, wynoszące około 5 mg/l, osiągnięte jest po 90-120 minutach. Po podaniu domięśniowym maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest po 30-60 minutach.

Metabolizm

Ampicylina jest częściowo metabolizowana do mikrobiologicznie nieczynnych penicylinianów.

Eliminacja

Ampicylina wydalana jest w postaci niezmiennionej głównie przez nerki, ale też z żółcią i kałem. Po podaniu doustnym około 40% dawki zostaje w postaci niezmiennionej wydalone z moczem. Po podaniu pozajelitowym około 73% $\pm 10\%$ podanej dawki zostaje wydalone w postaci niezmiennionej

z moczem w ciągu pierwszych 12 godzin. Do 10% dawki ulega wydaleniu w postaci produktów biotransformacji. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 50-60 minut. U pacjentów ze skąpomoczem okres półtrwania może ulec wydłużeniu do 8-20 godzin. Okres półtrwania jest też wydłużony u noworodków (2-4 godziny). Klirens nerkowy ampicyliny po podaniu dożylnym wynosi około 194 ml/min.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono właściwości teratogennych ani szkodliwego działania w okresie prenatalnym po podaniu dożylnym. Stosowanie w dawkach wielokrotnych przez maksymalnie 13 tygodni u szczurów i psów (2 mg/kg/dobę) nie prowadziło do żadnych zmian histologicznych w jajnikach, choć u psów obserwowano przemijające zaburzenie spermatogenezy przy dawce 200 mg/dobę. W badaniach na zwierzętach przy dawkach większych niż stosowane u ludzi ampicylina nie wywierała żadnego niepożądanego wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwory ampicyliny należy zawsze podawać oddzielnie, chyba że wykazano ich zgodność farmaceutyczną z innymi roztworami do infuzji lub lekami.

Nie mieszać omawianego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Roztworów ampicyliny nie należy mieszać z aminoglikozydami, metronidazolem i tetracyklinami przeznaczonymi do podawania we wstrzyknięciach, np. z oksytetracykliną, rolitetrazykliną czy doksycykliną. Wizualnymi oznakami niezgodności farmaceutycznej są precypitaty, zmętnienie i zmiana zabarwienia roztworu.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po przygotowaniu roztworu gotowego do użycia
Roztwór po rekonstytucji i rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Stosować wyłącznie świeżo przygotowane roztwory.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampicillin Mylan 250 mg

Opakowanie zawierające 1 fiolkę ze szkła typu I zamkniętą korkiem z gumy bromobutylowej i jasnożółtym aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”, w której to fiolce znajduje się 266 mg proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

Ampicillin Mylan 500 mg

Opakowanie zawierające 1 fiolkę ze szkła typu I zamkniętą korkiem z gumy bromobutyłowej i niebieskim aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”, w której to fiolce znajduje się 531 mg proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji.

Ampicillin Mylan 1 g

Opakowanie zawierające 1 fiolkę ze szkła typu I zamkniętą korkiem z gumy bromobutyłowej i zielonym aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”, w której to fiolce znajduje się 1063 mg proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji.

Ampicillin Mylan 2 g

Opakowanie zawierające 1 fiolkę ze szkła typu I zamkniętą korkiem z gumy bromobutyłowej i brązowym aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”, w której to fiolce znajduje się 2126 mg proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwory ampicyliny wykazują zgodność farmaceutyczną z roztworem chlorku sodu o stężeniu 0,9% (9 mg/ml), roztworem glukozy o stężeniu 5% (50 mg/ml) i roztworem Ringera.

Ampicillin Mylan 250 mg

10% roztwór do wstrzykiwań/do infuzji przygotowuje się, rozpuszczając 0,26 g proszku w 2,5 ml wody do wstrzykiwań.

Ampicillin Mylan 500 mg

10% roztwór do wstrzykiwań/do infuzji przygotowuje się, rozpuszczając 0,53 g proszku w 5 ml wody do wstrzykiwań.

Ampicillin Mylan 1 g

10% roztwór do wstrzykiwań/do infuzji przygotowuje się, rozpuszczając 1,06 g proszku w 10 ml wody do wstrzykiwań.

Ampicillin Mylan 2 g

10% roztwór do wstrzykiwań/do infuzji przygotowuje się, rozpuszczając 2,12 g proszku w 20 ml wody do wstrzykiwań.

Roztwory należy zawsze przygotowywać bezpośrednio przed podaniem i sprawdzać, czy są przezroczyste. Należy podawać wyłącznie przezroczyste roztwory do wstrzykiwań lub infuzji! Nie stosować roztworów zawierających zmętnienie lub osad.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**