

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ampicillin Antibiotice
1g, prašak za rastvor za injekciju
ampicilin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 1 g ampicilina u obliku ampicilin natrijuma.
Za punu listu ekscipijenasa, vidjeti 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju.
Bijeli do skoro bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Ampicillin Antibiotice, prašak za rastvor za injekciju, indikovano je za liječenje infekcija uzrokovanih bakterijama osjetljivim na ampicilin (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.). Ako je potrebno, ampicilin treba primijeniti nakon početnog liječenja s trećom generacijom cefalosporina širokoga spektra.

- Komplikovani akutni bakterijski sinusitis
- Endokarditis
- Pijelonefritis
- Cistitis (vidjeti dio 4.4.)
- Intraabdominalne infekcije
- Infekcije spolnih organa u žena
- Listeriozni meningitis kada se koristi uporedo s jednim od aminoglikozida

Treba uzeti u obzir važeće smjernice o adekvatnoj upotrebi antibiotika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje ampicilina zavisi od starosti, tjelesne mase i bubrežne funkcije bolesnika, težine i mjesta infekcije kao i od očekivanog ili dokazanog uzročnika bolesti.

Odrasli i adolescenti (stariji od 12 godina)

Intravenska ili intramuskularna injekcija

500 mg svakih 4 do 6 sati (dnevna doza može se u slučaju teških infekcija povećati do 6 g)

Pedijatrijska populacija (do 12 godina)

Intravenska injekcija ili infuzija

Djeca od 1 mjeseca do 12 godina)

25 mg/kg (maksimalno 1 g) svakih 6 sati (doza se može udvostručiti u slučaju teške infekcije do 50 mg/kg (najviše 2 g) svakih 6 sati.

Novorođenčad od 21 do 28 dana

30 mg/kg svakih 6 sati (doza se može udvostručiti u slučaju teške infekcije)

Novorođenčad od 7 do 21 dan

30 mg/kg svakih 8 sati (doza se može udvostručiti u slučaju teške infekcije)

Novorođenčad do 7 dana

30 mg/kg svakih 12 sati (doza se može udvostručiti u slučaju teške infekcije)

Posebna preporuka kod doziranja i načina primjene

Doziranje kod osoba s oštećenom funkcijom bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s klirensom kreatinina većim od 30 ml/min.

Kod teškog poremećaja funkcije bubrega s glomerularnom filtracijom od 30 ml/min i manje, preporučuje se smanjenje doze, jer se očekuje nakupljanje ampicilina:

- pri klirensu kreatinina od 20-30 ml/min uobičajenu dozu treba smanjiti na 2/3
- pri klirensu kreatinina ispod 20 ml/min uobičajenu dozu treba smanjiti na 1/3

Po pravilu kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega doza ampicilina od 1 g svakih 8 sati se ne smije premašiti.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja zavisi od toka bolesti. Po pravilu, ampicilin se primjenjuje tokom 7 do 10 dana, ali najmanje još 2 do 3 dana nakon što se povuku znakovi bolesti.

Za liječenje infekcija uzrokovanih beta hemolitičkim streptokokima, preporučuje se zbog sigurnosnih razloga liječenje produžiti na najmanje 10 dana kako bi se spriječile kasne komplikacije (npr. reumatska groznica, glomerulonefritis).

Način primjene

Intramuskularna i intravenska primjena.

Kod intramuskularne primjene ampicilina treba se pridržavati uobičajenih ograničenja volumena injekcije.

Kod intravenske primjene lijek treba davati polako tokom perioda od 5 do 10 minuta. Brža primjena intravenske injekcije može izazvati grčeve.

Za upute o pripremi lijeka vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na ampicilin ili bilo koji drugi beta laktamski antibiotik ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1.

Teška reakcija rane preosjetljivosti (npr. anafilaksija) na ampicilin ili na bilo koji drugi beta-laktamski antibiotik (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam) u anamnezi.

Žutica ili drugi poremećaji funkcije jetre povezani s primjenom ampicilina, u anamnezi.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Prije započinjanja liječenja ampicilinom treba pažljivo ispitati postojanje ranijih reakcija preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine ili druge beta-laktamske antibiotike.

Postoje izvještaji o teškim, a ponekad i smrtonosnim reakcijama preosjetljivosti (anafilaksija) kod bolesnika liječenih penicilinom. Ove reakcije češće se javljaju kod pojedinaca s anamnezom preosjetljivosti na penicilin ili sa sklonošću atopijskim bolestima. Ukoliko se javi alergijska reakcija liječenje ampicilin mora se prekinuti i nastaviti odgovarajuće alternativno liječenje.

Preosjetljivost i reakcije nalik serumskoj bolesti mogu se kontrolisati antihistaminicima i, ako je nužno, sistemskim kortikosteroidima. Ako se ove vrste reakcija pojave, liječenje ampicilinom treba prekinuti, osim

ako ljekar ne procijeni da je stanje bolesnika životno ugroženo i da se može liječiti isključivo ampicilinom. Ozbiljne anafilaktoidne reakcije zahtijevaju hitno liječenje adrenalinom, kiseonikom i intravenskim steroidima.

Tokom liječenja ampicilinom potrebno je uzeti u obzir rizik od pojave gljivičnih infekcija i superinfekcija.

U ovim slučajevima treba prekinuti liječenje ampicilinom i zamijeniti ga drugom terapijom. Dugotrajno liječenje može katkada rezultirati nastankom velikog broja otpornih mikroorganizama.

U slučaju pojave šoka, apsorpcija iz injekcija za intramuskularnu primjenu je smanjena. Treba pažljivo razmotriti intravensko liječenje kod bolesnika koji su teško bolesni.

Spektar antibakterijskog djelovanja ampicilina je ograničen. On nije prikladan za upotrebu kao jedini lijek (monoterapija) za liječenje pojedinih vrsta infekcija osim kada je mikrobiološki određen uzročnik i kada je dokazano da je uzročnik osjetljiv na ampicilin ili kada se objektivno sumnja da je najvjerovatnije uzročnik osjetljiv na ampicilin. To se posebno odnosi na situacije kada se namjerava liječiti bolesnik s intraabdominalnim infekcijama, infekcijama polnih organa u žena i endokarditisom.

Ampicilin se može koristiti u liječenju cistitisa samo ako je dokazana osjetljivost uzročnika.

Istovremena primjena alopurinola tokom liječenja s ampicilinom može povećati mogućnost pojave alergijskih kožnih reakcija (vidjeti dio 4.5),

Treba izbjegavati primjenu ampicilina kod bolesnika s infektivnom mononukleozom, infekcijom citomegalovirusom ili limfatičnom leukemijom pošto su, nakon upotrebe amoksicilina, zabilježene kožne reakcije u obliku morbiliformnog osipa.

Značajan udio (do 90%) bolesnika s infektivnom mononukleozom ili limfocitnom leukemijom koji primaju ampicilin može razviti kožni osip. Obično se osip javi 7 do 10 dana nakon početka liječenja ampicilinom za oralnu primjenu i nastavlja se nekoliko dana ili sedmicu dana nakon njegovog prekida. Kod većine je bolesnika ovaj osip makulopapulozni, pruritični uključujući generalizirani. Stoga se ne preporučuje primjena ampicilina kod bolesnika s infektivnom mononukleozom. Nije poznato jesu li ti bolesnici zapravo alergični na ampicilin.

Tokom produženog liječenja preporučuje se periodično provjeravati funkcije organskih sistema, uključujući bubrežnu, jetrenu i hematopoetsku funkciju.

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega biće potrebno prilagoditi dozu zavisno od stepena njegovog oštećenja (vidjeti dio 4.2.).

Kod bolesnika koji su primali ampicilin rijetko je zabilježeno produženo protrombinsko vrijeme. Treba primijeniti propisno praćenje kod istovremene primjene antikoagulansa. Može biti potrebno prilagoditi dozu antikoagulansa kako bi se održao željeni nivo antikoagulacije (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Tokom liječenja ampicilinom treba primijeniti enzimsku metodu glukoza-oksidge za ispitivanje prisustva glukoze u urinu zbog mogućih lažno pozitivnih rezultata prilikom primjene neenzimskih metoda (vidjeti dio 4.5).

Doze treba prilagoditi za bolesnike s smanjenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min) (vidjeti dio 4.2.).

Kolitis (u većini slučajeva uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile*) (CDAD, eng. *Clostridioides difficile-associated diarrhoea*) povezan s primjenom antibiotika prijavljen je kod gotovo svih antibakterijskih agensa, uključujući ampicilin, a može varirati od blagog do po život opasnog (vidjeti dio 4.8.). Stoga je

važno razmotriti ovu dijagnozu kod bolesnika s dijarejom tokom ili nakon primjene bilo kojeg od antibiotika.

Ako se pojavi kolitis povezan sa primjenom antibiotika, liječenje ampicilinom treba odmah prekinuti, posavjetovati se s ljekarem i započeti odgovarajuću terapiju. U ovom slučaju kontraindikovani su antiperistaltici.

Ampicillin Antibiotice sadrži natrijum

Ovaj lijek sadrži 65,8 mg natrijuma po bočici, što odgovara 3,29 % maksimalnog preporučenog dnevnog unosa od strane SZO (2 grama natrijuma za odrasle).

Maksimalna dnevna doza od 12 g ovog proizvoda ekvivalentna je 39,48% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrijuma od strane SZO.

Lijek Ampicillin Antibiotice se smatra da je sa visokim sadržajem natrijuma. Ovo treba posebno uzeti u obzir onima koji su na dijeti s malo soli.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Bakteriostatski antibiotici

Antagonizam prema bakteriostatskim antibioticima kao npr. hloramfenikolu i tetraciklinu.

Probenecid

Istovremena primjena sa probenicidom smanjuje bubrežnu tubularnu sekreciju ampicilina i ima za rezultat povišen i produžen nivo ampicilina u krvi i žuči.

Alopurinol

Kod istovremene primjene alopurina tokom liječenja s ampicilinom može se razviti alergijska kožna reakcija.

Antikoagulansi

Istovremena primjena ampicilina i antikoagulansa kumarinske skupine, može produžiti vrijeme krvarenja.

Digoksin

Tokom liječenja ampicilinom, povećana je apsorpcija digoksina kod istovremene primjene s ampicilinom.

Metotreksat

Ampicilin može smanjiti izlučivanje metotreksata uzrokujući pri tome moguće povećanje nuspojava. Nivo metotreksata u serumu treba pratiti prilikom primjene sa ampicilinom.

Test tolerancije na glukozu

U slučajevima visoke koncentracije ampicilina u urinu, pri primjeni testova na bazi redukcije bakra, može se pojaviti lažno pozitivna reakcija na glukozu u urinu. Stoga se preporučuje da se testovi tolerancije na glukozu temelje na bazi reakcije enzimatske glukoza oksidaze (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Podaci dobijeni za ograničen broj trudnica koje su uzimale ampicillin, ne ukazuju na neželjene efekte ovog lijeka na trudnoću ili zdravlje fetusa/novorodjenčeta. Do sada nisu dostupni drugi značajni epidemiološki podaci.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte lijeka na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti odjeljak 5.3).

Iz opreza, primjenu ampicilina u trudnoći treba izbjegavati. Ljekar treba procijeniti da li korist liječenja za trudnicu veća od mogućeg rizika za plod.

Dojenje

Ampicilin se izlučuje u majčino mlijeko pa tako kod dojenčeta može doći do modifikacije crijevne flore. Posljedično, mogući su proljev i gljivična infekcija sluznica kod dojenčeta koji mogu rezultirati prekidom dojenja. Treba uzeti u obzir da se na taj način može senzibilizirati dojenčad (opasnost od alergijske reakcije). Ampicilin se smije primjenjivati kod dojilja samo ako liječnik procjeni da je korist liječenja veća od mogućeg rizika.

Fertilitet

Nema dostupnih podataka o uticaju lijeka na fertilitet (vidjeti dio 5.3).

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nema dostupnih podataka.

Nisu provedena ispitivanja o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Ipak, mogu se javiti neželjena dejstva (npr. alergijske reakcije, omaglica, konvulzije) koje mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama (vidjeti dio 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljena neželjena dejstva su kožne reakcije, u odprilike 5% pacijenata (pruritus, crvenilo, egzantem, svrbež), bol u stomaku, meteorizam, meka stolica, proljev, mučnina i povraćanje.

Osobe koje u anamnezi imaju preosjetljivost na penicilin i osobe s alergijom, astmom, peludnom groznicom ili urtikarijom, izložene su većem riziku od reakcija preosjetljivosti.

Tabelarni prikaz učestalosti neželjenih dejstava

Prijavljena neželjena dejstva proizlaze iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet i razvrstane su prema organskim sistemima (MedDRA) niže u tekstu.

Neželjena dejstva su navedena prema sljedećoj učestalosti ispoljavanja:

Vrlo česta: $\geq 1/10$

Česta: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Manje česta: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Rijetka: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$

Vrlo rijetka: $< 1/10000$

Nepoznata: učestalost se ne može utvrditi na osnovu raspoloživih podataka

Organski sistem	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznata učestalost
<i>Infekcije i infestacije</i>			Dugotrajna i/ili višekratna primjena lijeka može uzrokovati pojavu superinfekcije otpornim mikroorganizmima ili gljivicama.		

<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>			trombocitopenija, anemija, agranulocitoza, leukopenija, eozinofilija, trombocitopenijska purpura, hemolitička anemija		granulocitopenija, pancitopenija, produženo vrijeme krvarenja i produženo protrombinsko vrijeme ¹
<i>Poremećaji imunog sistema^{2,8}</i>			teške alergijske reakcije kao što je serumska bolest, alergijski nefritis	po život opasan anafilaktički šok ⁶ eksfolijativni dermatitis, multififormni eksudativni eritem	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
<i>Poremećaji nervnog sistema⁹</i>				omaglica, glavobolja, mioklonus i konvulzije (u slučaju oštećenja bubrega ili primjene vrlo visokih doza)	
<i>Poremećaji respiratornog sistema, prsišta i sredoprsja</i>			edem larinksa		
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>	bol u abdomenu, mučnina, povraćanje nadutost, meka stolica, proljev ⁷		enterokolitis, stomatitis, glositis, crni dlakavi jezik, pseudomembranozni colitis ⁸ (najčešće uzrokovan <i>Clostridium difficile</i>)		

<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	kožne reakcije kao što su pruritus crvenilo egzantem i svrbež ³	morbiliformni osip ⁴ , egzantem i enantem u području usta	angioneurotski edem, alergijski vaskulitis, urtikarija		
---	--	--	--	--	--

<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			povećanje transaminaza		
<i>Poremećaji mišićno-koštanog Sistema i vezivnog tkiva</i>			artralgija		
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>			kristalurijska kod velikih doza nakon i.v. primjene, akutni intersticijski nefritis		akutno zatajenje bubrega, s izlučivanjem kristala u mokraći
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		oticanje i bol, lokalizirani flebitis	vrućica uzrokovana lijekovima		vrućica

1 vidjeti dio 4.4.

2 vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.

3 alergijska reakcija ranog tipa u vidu urtikarije u pravilu ukazuje na stvarnu alergiju na peniciline pri čemu se mora prekinuti liječenje i započeti odgovarajuću antišok terapiju. Treba razmotriti buduću primjenu beta - laktamskih antibiotika

4 tipični morbiliformni osip razvije se nekoliko dana (5 do 11) nakon započetog liječenja

5 učestalost takvog egzantema veća je u bolesnika s infektivnom mononukleozom ili limfocitnom leukemijom

6 alergijske reakcije češće se javljaju u bolesnika sklonim reakcijama preosjetljivosti

7 ovi neželjeni efekti u pravilu su blage naravi i često se povuku tokom ili nakon prekida liječenja

8 ako se jave znaci pseudomembranoznog kolitisa ili teške reakcije preosjetljivosti, liječenje treba prekinuti i provesti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.4.)

9 u slučaju ekscitacija CNS-a mogu se javiti mioklonički grčevi pri čemu treba prekinuti primjenu ampicilina i započeti odgovarajuće liječenje.

Opis izabranih neželjenih dejstava

Anemija, trombocitopenija, trombocitopenijska purpura, eozinofilija, agranulocitoza i leukopenija prijavljene su za vrijeme liječenja s penicilinima. Ove reakcije opšte su reverzibilne i prestaju nakon prekida primjene, te se smatraju reakcijama preosjetljivosti.

Primijećeno je umjereno povećanje koncentracije aspartam aminotransferaze (ASAT) u serumu, posebno u novorođenčadi; značenje ovoga nije poznato. Srednje, trenutno povećanje koncentracije aspartam aminotransferaze primijećeno je kod ljudi koji primaju više puta dnevno (2 do 4 puta na dan) i mnogo češće intramuskularne injekcije, u odnosu na uobičajeno. Podaci upućuju na to da se aspartam aminotransferaza oslobađa na mjestu primjene intramuskularne injekcije ampicilina i da prisutnost ovoga enzima u krvi nije nužno znak poremećaja funkcije jetre.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu:) ndl@almbih.gov.ba.

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja

Do danas nisu uočeni tipični znaci intoksikacije nakon davanja većih količina ampicilina.

Dugotrajnom liječenju također nisu pridruženi specifični toksični štetni učinci. Znakovi predoziranja u osnovi odgovaraju profilu neželjenih dejstava (vidi dio 4.8).

Jednokratna primjena veće količine ampicilina ne izaziva znake akutne toksičnosti.

Primjena vrlo visokih doza može uzrokovati oštećenje bubrega s oligurijom. Takođe može imati dejstvo na nerve, npr. u obliku ekscitacije CNS-a, poremećaje funkcije mišića i čula. Opasnost od ovih neželjenih dejstava veća je kod pacijenata s teško oštećenom funkcijom bubrega. Međutim, u pojedinim slučajevima ovi efekti su uočeni samo nakon i.v. primjene.

Liječenje predoziranja

U slučaju predoziranja ne postoji specifični antidot. Liječenje je simptomatsko, a posebnu pažnju treba obratiti na održavanje ravnoteže vode i elektrolita.

Ampicilin se iz cirkulacije može odstraniti hemodijalizom, ali ne i peritonejskom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Beta laktam antibakterijski lijekovi, penicilini, penicilini širokog spektra

ATC kod: J01CA01

Mehanizam dejstva

Ampicilin je aminopenicilin koji ima baktericidno dejstvo usljed inhibicije sinteze bakterijskog ćelijskog zida putem blokade proteina koji vežu penicilin, kao što su transpeptidaze, djelujući pri tome baktericidno.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike

Dejstvo prije svega zavisi od vremena tokom kojeg se nivo aktivne supstance, to jest, ampicilina održava iznad vrijednosti minimalne inhibicijske koncentracije (MIC) za osjetljive bakterije.

Mehanizam rezistencije

Otpornost bakterija prema ampicilinu može se zasnivati na sljedećim mehanizmima:

- Inaktivacija β laktamazama: s obzirom na to da je ampicilin slabo stabilan na β laktamaze, ne djeluje protiv bakterija koje stvaraju β laktamaze. Gotovo svi sojevi pojedinih vrsta bakterija stvaraju β laktamaze. Zato su te vrste prirodno rezistentne na penicilin (npr. *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*).
- Smanjen afinitet proteina PBP na ampicilin: stečena rezistencija pneumokoka i drugih streptokoka posljedica je promijene građe postojećih proteina PBP, a kao posljedica mutacije. Ali, stafilokoke rezistentne na meticilin (oksacilin) otporni su zbog stvaranja dodatnog PBP koji ima smanjen afinitet za ampicilin
- Nedovoljan prolazak ampicilina kroz vanjski ćelijski zid gram-negativnih bakterija može dovesti do smanjene inhibicije proteina PBP.
- Ampicilin može biti aktivno izbačen iz bakterijske stanice putem 'efflux' pumpe.

Ampicilin je djelomično ili u potpunosti unakrsno rezistentan sa drugim penicilinima ili cefalosporinima.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) prema kojima se mikroorganizmi označavaju kao osjetljivi, intermedijarno osjetljivi i rezistentni određene su na sljedeći način:

EUCAST kliničke granične vrijednosti MIC:

Mikroorganizmi	Osjetljivi	Rezistentni
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8 mg/L	≥ 8 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp. ¹	≤ 4 mg/L	≥ 8 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/L	≥ 1 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp. ²	$\leq 0,12$ mg/L	$\geq 0,12$ mg/L
<i>Streptococcus</i> spp. (grupe A, B, C, G)	$\leq 0,25$ mg/L	$\geq 0,25$ mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,5$ mg/L	≥ 2 mg/L
Ostali streptokoki	≤ 0.5 mg/L	≥ 2 mg/L

<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0.12 mg/L	≥ 1 mg/L
Gram-negativni anaerobi	≤ 0.5 mg/L	≥ 2 mg/L
Gram-pozitivni anaerobi	≤ 4 mg/L	≥ 8 mg/L
Prelomne tačke koje nisu u vezi sa vrstama	≤ 2 mg/L	≥ 8 mg/L
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 1 mg/L	≥ 1 mg/L

¹ kod endokarditisa, treba se pridržavati nacionalnih i internacionalnih smjernica za granične vrijednosti

² granične vrijednosti se zasnivaju na graničnim vrijednostima benzilpenicilina.

Osjetljivost

Prevalenca stečene rezistencije se može razlikovati geografski i tokom vremena za određenu vrstu. Lokalne informacije o rezistentnosti su poželjne, naročito pri tretiranju ozbiljnih infekcija. Ako je potrebno, potražiti stručni savjet kada je lokalna prevalencija rezistencije takva, da je korist primjene lijeka u bar nekim tipovima infekcija diskutabilna.

Uobičajene osjetljive vrste

Gram pozitivni aerobi

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (sojevi osjetljivi na penicilin)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae (uključujući sojeve umjereno rezistentne na penicilin)

Streptococcus pyogenes

Streptococcus „viridans grupa“

Anaerobi

Bacteroides fragilis °

Fusobacterium nucleatum °

Ostali

Gardnerella vaginalis °

Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem

Gram pozitivni aerobi

Enterococcus faecalis +

Staphylococcus aureus ³

Staphylococcus epidermidis +

Staphylococcus hemolyticus +

Staphylococcus hominis +

Gram negativni aerobi

Echerichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis °

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Gram negativni anaerobi

Prevotella spp.

Prirodno rezistentni organizmi

Gram pozitivni aerobi

Staphylococcus aureus (sojevi otporni na meticilin)

Gram negativni aerobi

Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobi

Bacteroides spp.

Ostali

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Legionella pneumophila
Mycoplasma spp.
Ureaplasma urealyticum

° U vrijeme objave ove liste nisu dostupni noviji podaci. Podaci o osjetljivosti preuzeti su iz osnovne literature, standardnih radova i preporuka za liječenje

+ U najmanje jednoj regiji rezistencija je veća od 50%

^ Zajedničko ime za heterogenu grupu *Streptococcus* spp. Postotak rezistencije može se razlikovati zavisno od toga o kojoj se vrsti *Streptococcus* spp. radi.

° Nema novih podataka. U istraživanjima (starijim od 5 godina) utvrđen je postotak rezistencije sojeva $\geq 10\%$

³ Postotak rezistencije sojeva $< 10\%$ u vanbolničkim slučajevima.

5.2. Farmakokinetički podaci

Distribucija

Ampicilin se široko raspodjeljuje u tkiva i tjelesne tečnosti, prolazi kroz placentu i izlučuje se u majčino mlijeko. Samo 5% koncentracije ampicilina prelazi iz plazme u cerebrospinalnu tečnost kada su moždane opne nepromijenjene. U slučaju upale moždanih opni koncentracija ampicilina u cerebrospinalnoj tečnosti može se povećati na 50% od koncentracije ampicilina u plazmi.

Vežanje za proteine u serumu iznosi 17-20%. Prividni volumen raspodjele je oko 15L.

Nivo u serumu

Nakon oralne primjene 1000 mg ampicilina gornji nivo u serumu je oko 5 mg/l, a postiže se nakon 90 do 120 min.

Nakon intramuskularne primjene najviši nivo dostiže se nakon 30 do 60 minuta.

Biotransformacija

Ampicilin se djelomično razgrađuje na mikrobiološki neaktivne peniciloate.

Eliminacija

Ampicilin se izlučuje neizmijenjen, prije svega putem bubrega, ali također i putem žuči i fecesa. Nakon oralne primjene oko 40% doze, može se dokazati u nepromijenjenom obliku u mokraći. Poslije parenteralne primjene, oko 73 +/- 10% primijenjene doze izluči se u nepromijenjenom obliku unutar 12 sati. Najviše do 10% doze eliminiše se u obliku metabolita. Poluvrijeme eliminacije iznosi 50 do 60 minuta. Kod bolesnika koji imaju oliguriju, poluvrijeme eliminacije može biti produženo na 8 do 20 sati. Novorođenčad, također, imaju produženo poluvrijeme eliminacije (2 do 4 sata). Bubrežni klirens ampicilina iznosi oko 194 ml/min nakon i.v. primjene.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Neklinički podaci ne otkrivaju posebnu opasnost za ljude, a dobijeni su na osnovu uobičajenih ponovljenih toksikoloških istraživanja zavisnih od doze i testova kojima je istražen genotoksični potencijal. Nakon intravenske primjene nisu utvrđena teratogena, odnosno fetotoksična dejstva na štakorima i kunićima. Ponovljenom primjenom u trajanju do 13 nedelja kod štakora i pasa (2 mg/kg/dan) nije bilo histoloških promjena na jajnicima. Ali, kod pasa su utvrđene reverzibilni poremećaji u spermatogenezi kod primjenjene doze od 200 mg/dan. U istraživanjima na životinjama u dozama koje su veće od onih koje se primjenjuje u ljudi, ampicilin nije štetno djelovao na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lijek Ampicilin Antibiotice ne sadrži pomoćne supstance.

6.2. Inkompatibilnost

Ne koristiti lijek Ampicilin Antibiotice u kombinaciji sa krvnim derivatima, hidrolizatima proteina, intravenskim lipidima.

Ampicilin ne treba rekonstituisati u istom špricu sa aminoglikozidima (vidjeti odjeljak 4.4 i odjeljak 4.5)

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe: 4 godine.

Rekonstituisani rastvor: S mikrobiološkog stajališta, pripremljeni rastvor treba odmah upotrebiti. Ako se pripremljeni rastvor ne upotrebi odmah, vrijeme i uslovi čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

Za uslove čuvanja rekonstituisanog/razblaženog lijeka, vidjeti odjeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Gotov proizvod je pakovan u bočice od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip III sa čepom od brombutil gume i zatvaračem od aluminijuma.

Kartonska kutija sa 50 bočica.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Rekonstituciju treba pripremiti u aseptičkim uslovima. Prije primjene, pripremljeni rastvor treba vizuelno pregledati ima li vidljivih čestica. Smije se primijeniti samo bistri rastvor bez vidljivih čestica.

Preostali neupotrijebljeni rastvor treba ukloniti.

Samo za jednokratnu primjenu.

Uputstvo za pripremu lijeka

Priprema rastvora za intramuskularnu injekciju

Sadržaj bočice od 1 g treba rastvoriti u 5 mL vode za injekcije.

Priprema rastvora za intravensku injekciju

Sadržaj bočice od 1 g treba rastvoriti u 5 mL vode za injekcije.

Priprema rastvora za intravensku infuziju

Sadržaj bočice od 1 g treba rastvoriti u 5 mL vode za injekcije. Tako pripremljen rastvor može se razrijediti s bilo kojom količinom 0,9% izotoničnog rastvora natrijum hlrida.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. PROIZVOĐAČ I NOSILAC DOZVOLE

Proizvođač (administrativno sjedište i proizvođač gotovog lijeka):

Antibiotice S.A.
1 Valea Lupului
Iasi 707410
Rumunija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet:

SanMed d.o.o.
Bulevar vojvode Stepe Stepanovića 175a, PR-7,
78000 Banja Luka, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U BIH

Ampicillin Antibiotice, 1g, prašak za rastvor za injekciju: 04-07.3-2-6702/21 od 09.03.2022.