KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PENORAL 500 mg IM/IV Enjeksiyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Toz ve Çözücü Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir flakon 500 mg ampisiline eşdeğer 531,46 mg steril ampisilin sodyum içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Toz ve Çözücü

Beyaz renkli homojen toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PENORAL ampisiline duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu akut ve kronik bronşit, pnömoni, sinüzit ve orta kulak iltihabı gibi solunum yolları enfeksiyonları; sistit, üretrit, piyelonefrit, prostatit, gonore, septik abortus ve puerperal enfeksiyonlar gibi ürojenital enfeksiyonlar; enterit, kolanjit, enterokolit gibi gastrointestinal enfeksiyonlar; flebit, abse, erizipel, impetigo ve enfekte akne gibi deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile septisemi ve bakteriyel menenjit tedavisinde endikedir. Patojen mikro-organizmaların ampisiline duyarlılığının belirlenmesinde gerekli bakteriyolojik incelemeler yapılmalı ve gerektiğinde enfeksiyon yerine göre cerrahi müdahale yapılmalıdır.

Yaralara ekstraperitoneal ampisilin uygulaması, abdominal cerrahi sonrası enfeksiyonunu önlemek için kullanılabilir. Oral dozajın uygun olmadığı durumlarda parenteral kullanım endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Yetişkin ve gençlerde her 4-6 saatte bir 500 mg ampisilin intramüsküler ve intravenöz yoldan uygulanabilir. Enfeksiyonun ciddiyetine göre günlük doz 6 g'a kadar yükseltilebilir.

Uygulama şekli:
PENORAL intramüsküler ve intravenöz yoldan uygulanabilir.
Doğrudan IV uygulama 10-15 dakikada yavaş olarak yapılmalıdır. Daha hızlı uygulama konvülsiyona sebep olabilir.

Uygulama süresi:

Kullanım süresi hastalığın seyrine göre belirlenir. Genel bir kural olarak, ampisilin 7-10 gün kullanılır, fakat hastalığın iyileşme belirtilerinden sonra en az 2-3 gün daha kullanılır.

Beta-hemolitik streptokok enfeksiyonunun tedavisinde, geç komplikasyonları (örn. romatizmal ateş, glomerülonefrit) önlemek için, güvenlik nedeniyle tedavi süresinin en az 10 güne uzatılması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Kreatinin klerensi 30 mL/dk'dan fazla olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

30 mL/dk veya daha az glomerüler filtrasyon hızındaki ciddi böbrek yetmezliği için, ampisilin birikimi düşünülerek dozda (tatbik edilen miktar) bir azalma önerilir:
- Kreatinin klerensi 20-30 mL/dk ise, normal doz 2/3 oranında azaltılmalı,
- Kreatinin klerensi 20 mL/dk'nın altında ise, normal doz 1/3 oranında azaltılmalıdır.

Genel bir kural olarak ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda 8 saatte 1 g ampisilin dozu aşılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda kullanımı:
1 aylık-12 yaş: Her 6 saatte bir 25-50 mg/kg (maks. 1 g) (enfeksiyonun ciddiyetine göre doz ikiye katlanabilir).

Yenidoğanlarda kullanımı:
21-28 günlük: Her 6 saatte bir 30 mg/kg (enfeksiyonun ciddiyetine göre doz ikiye katlanabilir).
7-21 günlük: Her 8 saatte bir 30 mg/kg (enfeksiyonun ciddiyetine göre doz ikiye katlanabilir).
7 günlükten küçük: Her 12 saatte bir 30 mg/kg (enfeksiyonun ciddiyetine göre doz ikiye katlanabilir).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etken madde veya Bölüm 6.1'deki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı kişilerde,

Beta-laktam grubu (penisilinler, sefalosporinler vb.) antibiyotiklere aşırı duyarlı kişilerde, Ampisiline bağlı sarılık/karaciğer bozukluğu öyküsü olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedaviye başlamadan hastanın beta-laktam antibiyotiklerine duyarlılığı sorgulanmalıdır.

Penisilin tedavisi uygulanan hastalarda ciddi ve hatta ölümle sonuçlanabilen anafilaktoid aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bu tip reaksiyonlar özellikle birçok alerjene duyarlılığı olan kişilerde ve parenteral uygulamada oral uygulamaya göre daha sık görülmüştür. Penisiline aşırı duyarlılığı olan kişilere sefalosporinlerle tedavi uygulandığında ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabildiği bildirilmiştir. Penisilin

tedavisine başlamadan önce penisilin, sefalosporin ve diğer alerjenlere karşı önceden aşırı duyarlılık reaksiyonu olup olmadığı iyice soruşturulmalıdır. Ciddi anafilaktik reaksiyonların adrenalin ile acil tedavisi şarttır. Endikasyona göre oksijen, intravenöz steroidler uygulanmalı, hava yolunun açık tutulması sağlanmalı ve gerekirse entübasyon uygulanmalıdır.

Ampisilin, antibakteriyel aktivite sınırlı spektrumuna sahiptir. Enfeksiyonların bazı çeşitlerinin tedavisinde, eğer patojen henüz belirlenmemiş ve duyarlılığı bilinmiyorsa veya ampisilin ile tedavi için uygun olabilecek patojenlere benzerliği konusunda yüksek şüphe yoksa, ampisilinin tek bir ajan olarak kullanımı uygun değildir. Bu durum özellikle intraabdominal enfeksiyon, kadın genital enfeksiyonu ve endokardit olan hastaların tedavisinde göz önünde bulundurulmalıdır.

Uzun süreli tedavide tüm güçlü ilaçlarda olduğu gibi hematopoetik sistem, böbrek ve karaciğer fonksiyonları belirli aralıklarla izlenmelidir.

Tedavi sırasında bakteriyel patojenler *(Enterobacter, Pseudomonas)* ve mantarlarla *(Candida)* süperenfeksiyon ihtimali unutulmamalıdır. Böyle bir durumda ilaç kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Etkeni bir virüs olan enfeksiyöz mononükleozda ve/veya lenfoid orijinli akut ya da kronik lösemi şüphesinde kullanılmamalıdır. Ampisilin uygulanan enfeksiyöz mononükleozlu hastalarda yüksek oranda deri döküntüsü bildirilmiştir.

Sifilizden de şüphe edilen gonokok enfeksiyonlarında, ampisilin tedavisine başlanmadan önce karanlık alan değerlendirmeleri yapılmalıdır. Sifiliz lezyonlarından şüphe edilmeyen ve ampisilin ile tedavi edilen hastalarda da, ampisilin tedavisinin sifiliz lezyonlarını baskılama olasılığına karşı, sifiliz için serolojik testler birkaç ay boyunca her ay uygulanmalıdır.

Aynı zamanda sifiliz hastalığı da taşıyan kişilerde uygun bir parenteral penisilin tedavisi de eklenmelidir.

Ampisilin, sadece duyarlılığın gösterildiği durumda sistit tedavisi için kullanılmalıdır.

Ampisilin tedavisi, özellikle stafilokoksik enfeksiyonlarda, cerrahi girişime duyulan gereksinimi ortadan kaldırmaz.
Ampisilinin, tedavisi sırasında, allopürinol ile birlikte kullanımı alerjik deri reaksiyonlarının görülme olasılığını artırabilir.

Uzun süreli kullanımı, duyarlı olmayan mikroorganizmaların gelişmesiyle sonuçlanabilir. Ampisilin alan hastalarda nadiren protrombin zamanının uzadığı raporlanmıştır. Antikoagülanlar eş zamanlı reçete edildiğinde uygun izleme yapılmalıdır. Antikoagülasyonun istenilen düzeyde muhafaza edilmesi için, oral antikoagülanların dozunda ayarlama yapılması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Streptokoksik enfeksiyonlarda, organizmaları elimine edebilecek süre boyunca (minimum 10 gün) uygulanmalıdır, aksi taktirde streptokoksik hastalık sekelleri meydana gelebilir. Tedavi bitiminde streptokok eradikasyonunun kanıtlanması için kültür alınmalıdır. Böbrek yetmezliğinde kullanım için bakınız bölüm 4.2.

Antibiyotikle ilişkili kolitler, ampisilin&sulbaktam dahil olmak üzere neredeyse tüm antibakteriyel ajanlarla rapor edilmiştir ve hafifle yaşamı tehdit eden aralıkta şiddeti değişebilir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle, herhangi bir antibiyotik kullanımı sırasında veya sonrasında ishal meydana gelen hastalarda bu tanı önemlidir. Antibiyotikle ilişkili kolit meydana gelmesi durumunda ampisilin&sulbaktam türevleri derhal kesilmeli, bir doktora danışılmalı ve uygun tedaviye başlanmalıdır. Bu durumda anti-peristaltik ilaçlar kontrendikedir.

Ampisilin uygulaması oral kontraseptiflerin etkisini azaltabilir. Tamamlayıcı hormonal olmayan kontraseptif destekler gerekebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- Allopürinol ile kullanımı: Alerjik deri reaksiyonlarının oluşumunu artırabilir.
- Bakteriyostatik antibiyotiklerle kullanımı: Kloramfenikol, eritromisin, sülfonamid ve tetrasiklinler penisilinlerin bakterisidal etkisini bozabilir. Bu durum *in vitro* gösterilmiş olmakla beraber klinik açıdan geçerliliği iyi dökümante edilmemiştir.
- Oral kontraseptiflerle kullanımı: Ampisilin, oral kontraseptiflerin etkisini azaltabilir. Hastaların uyarılması gereklidir.
- Probenesidle kullanımı: Ampisilinin renal tüplerden sekresyonunu azaltarak ampisilinin kan düzeylerinin artmasına ve/veya ampisilin toksisitesine neden olur.
- Metotreksat ile etkileşim: Penisilinlerle eş zamanlı kullanım metotreksatın etkisini artırabilir ve bu sebeple metotreksatın istenmeyen etkilerini yoğunlaştırabilir. Kandaki metotreksat düzeyleri izlenmelidir.
- Ampisilin ile aminoglikozitler arasında *in vitro* inaktivasyon gözlendiği için bir arada kullanılmamalıdır.
- Ampisilin, disülfiram ve antikoagülanların etkilerini arttırabilir. Kumarin çeşidi antikoagülanların birlikte uygulanması kanama eğilimini artırabilir.
- Ampisilin tedavisinde digoksinin eş zamanlı kullanımı emilimi artırabilir.

<u>Laboratuar testleri ile etkileşimi:</u>
Ampisilin idrarda yüksek konsantrasyonlara eriştiğinde Clinitest, Benedict ya da Fehling solüsyonu ile yapılan glukoz testlerinde yanlış pozitif sonuçlar alınabilir. Bu nedenle idrarda glukozun enzimatik glukoz oksidasyonuna dayanıklı testler ile aranması uygundur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
PENORAL kullanımı sırasında çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar için bir uyarı bulunmamaktadır. Ancak östrojen içeren oral kontraseptiflerin etkisini azaltabileceğinden ilacın alındığı süre içinde başka bir etkili doğum kontrol yöntemine de başvurulması önerilebilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik dönemi
PENORAL için gebelerde maruz kalmaya ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir.
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Kobaylarda yapılan çalışmalar, ampisilin IV uygulanmasının uterus tonüsünde ve kontraksiyonların sıklığında hafif azalmaya yol açtığını fakat kontraksiyon gücünü ve süresini artırdığını göstermiştir. Ancak, bu ilaçların insanlarda doğum sırasındaki kullanımlarının fetus üzerinde erken ya da geç advers etkileri olup olmayacağı veya doğum süresi üzerinde uzama etkisi yapıp yapmayacağı veya yenidoğandaki resüsitasyon gerekliliği üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi
Ampisilin anne sütüne geçer. Anne sütü ile beslenen bazı bebeklerde emzirmenin sonlandırılmasını gerektirecek şekilde ishal ve mukozal maya kolonizasyonu görülebilir. Sensitizasyon olasılığı düşünülmelidir. Ampisilin, uygun bir risk/yarar değerlendirmesinden sonra, emzirme döneminde kullanılabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Uzun dönem hayvan çalışmaları ampisilinin üreme yeteneği ve fertilite üzerine olumsuz etkileri olduğunu göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Ampisilinin araç ve makine kullanma üzerine etkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilecek istenmeyen etkiler (örn. alerjik reaksiyonlar, baş dönmesi, konvülsiyon) görülebilir (Bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

En çok rastlanan istenmeyen etkiler; cilt reaksiyonları (kaşıntı, döküntü, ekzantem), karın ağrısı, meteorizm, yumuşak dışkı, ishal, bulantı ve kusmadır.

MedDRA sıklık tanımlaması ve sistem organ sınıflandırmasına göre, klinik çalışmalar ve pazarlaması sonrası gözetimlerden çıkarılan istenmeyen etkiler aşağıda listelenmiştir.

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100, <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000, <1/100); seyrek (≥1/10.000, <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak sınıflandırılır.

Sistem/organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			Mantar veya dirençli bakteri enfeksiyonları		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları					Miyelosupresyon ve hematositolojik değişiklikler (granülositopeni, trombositopeni, anemi, pansitopeni); Kanama ve protrombin zamanının uzaması[1]
Bağışıklık sistemi hastalıkları[2,8]	Cilt reaksiyonları (kaşıntı, döküntü, ekzantem)[3]	Morbiliform döküntü[4], Ekzantemi ve oral bölgede enantem[5]	Serum hastalığı, ilaç ateşi, anjiyonörotik ödem, larinks ödemi, hemolitik anemi, alerjik vaskülit gibi daha ciddi alerjik reaksiyonlar veya nefrit, şiddetli alerjik, bazen veziküllü cilt reaksiyonları (eksfolyatif dermatit, Lyell sendromu, eksudatif kızarıklık, multiforme, Stevens-Johnson sendromu)		Hayatı tehdit eden anafilaktik şok[6]

Sinir sistemi hastalıkları[9]				Baş dönmesi, baş ağrısı, miyoklonus ve nöbetler (böbrek yetmezliğinde veya çok yüksek intravenöz dozlarda)	
Gastrointestinal hastalıklar	Karın ağrısı, mide bulantısı, kusma, meteorizm, yumuşak dışkı, ishal[7]				Psödomembranöz kolit[8] (*Clostridium difficile* kaynaklı çoğu durumda)
Hepatobiliyer hastalıkları			Transaminaz yükselmesi		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Yüksek doz intravenöz uygulamada üzerinde kristalüri, akut interstisyel nefrit		İdrar kristallerinin atılımı ile akut böbrek yetmezliği
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Ağrı ve şişlik, lokalize flebit			

1 Bkz. Bölüm 4.4
2 Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4
3 Direkt-tip ürtikeryal reaksiyon genellikle doğru penisilin alerjisi önerir ve tedavinin kesilmesini ve uygun tıbbi önlemlerin alınmasını gerektirir. Tıbbi yardım beta-laktam antibiyotiklerin gelecekteki kullanımı düşünülerek aranmalıdır.
4 Tedavinin başlangıcından sonra birkaç (5 ila 11) gün içerisinde tipik kızamık benzeri döküntü meydana gelir.
5 Ekzantem insidansı, enfeksiyöz mononükleoz veya lenfatik lösemili hastalarda daha yüksektir.
6 Alerjik reaksiyonların alerji eğilimi olan hastalarda çıkması daha olasıdır.
7 Bu istenmeyen etkiler doğası gereği çoğunlukla hafiftir ve tedavi sürecinde veya kesildikten sonra genellikle geçer.
8 Eğer psödomembranöz kolit veya şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları belirtileri varsa, tedavi kesilmeli ve tıbbi tedavi (Bkz. Bölüm 4.4) sağlanmalıdır.
9 Merkezi sinir uyarımı, miyoklonus veya nöbet ortaya çıkarsa, ampisilin durdurulmalı ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bugüne kadar ampisilinin büyük miktarlarda uygulamasını takiben zehirlenme belirtileri görülmemiştir. Ayrıca uzun süreli tedavi belirli toksik advers reaksiyonlar ile ilişkili değildir. Doz aşımı belirtileri aslında istenmeyen etkilerin profiline karşılık gelmektedir (Bkz. Bölüm 4.8).

Ampisilinin büyük miktarda tek başına uygulaması akut olarak zehirli (toksik) değildir.

Aşırı doz semptomları arasında nöromüsküler hipersensitivite (ajitasyon, halüsinasyonlar, istemsiz kas hareketleri, konfüzyon, nöbetler) ve özellikle renal bozukluklarda olmak üzere elektrolit düzensizlikleri (potasyum ve sodyum tuzları) bulunmaktadır.

Bazı durumlarda ise bu etkiler sadece intravenöz uygulamadan sonra gözlenmiştir.
Doz aşımı durumunda spesifik bir antidotu yoktur. Tedavi, su / elektrolit dengesini korumak için özel dikkat içeren semptomatik önlemler içermektedir.

Ampisilin hemodiyalizle vücuttan atılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Beta-laktam antibiyotikler, geniş spektrumlu penisilinler
ATC kodu: J01CA01

PENORAL, penisiline hassas gram-pozitif ve birçok gram-negatif patojene karşı bakterisid etkinliği olan geniş spektrumlu semisentetik bir penisilindir (ancak ampisilin beta-laktamazlar tarafından parçalandığından, etki spektrumu bu enzimleri üreten organizmaları içermez).

Etki mekanizması: Ampisilinin etki mekanizması, transpeptidaz gibi penisilin bağlayan proteinlerin (PBP) blokajı yoluyla bakteri duvarının sentezinin (çoğalma dönemindeki) inhibasyonuna dayalıdır. Bakterisid etki gösterir.

Duyarlılık: Edinilmiş direncin prevalansı, seçilen türler için coğrafik olarak ve zamanla değişebilir ve özellikle şiddetli enfeksiyonlar tedavi edilirken direnç ile ilgili lokal bilgiler yararlı olur. Gerektiğinde, lokal direnç prevalansı en azından bazı enfeksiyon tiplerinde bu ajanın kullanımının şüpheli olduğuna işaret ediyorsa bir uzmandan tavsiye alınmalıdır.

Yaygın olarak duyarlı olduğu türler:
Aerobik gram-pozitif mikroorganizmalar *Enterococcus faecalis* *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı) *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus pneumoniae* (penisiline orta düzeyde dirençli suşlar dahil) *Streptococcus pyogenes* Viridans grubu streptokoklar^ Anaerobik mikroorganizmalar *Bacteroides fragilis*° *Fusobacterium nucleatum*° Diğer mikroorganizmalar *Gardnerella vaginalis*°
Edinilmiş direncin sorun olabileceği türler:
Aerobik gram-pozitif mikroorganizmalar *Enterococcus faecium*$^{+}$ *Staphylococcus aureus*^{3} *Staphylococcus epidermidis*$^{+}$ *Staphylococcus haemolyticus*$^{+}$ *Staphylococcus hominis*$^{+}$ Aerobik gram-negatif mikroorganizmalar *Escherichia coli*
Haemophilus influenzae *Klebsiella oxytoca* *Moraxella catarrhalis* $^{\infty}$ *Neisseria gonorrhoeae* *Proteus mirabilis* *Proteus vulgaris* Anaerobik mikroorganizmalar *Prevotella spp.*
Doğal olarak dirençli organizmalar:
Aerobik gram-pozitif mikroorganizmalar *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı) Aerobik gram-negatif mikroorganizmalar *Acinetobacter baumannii* *Citrobacter freundii* *Enterobacter cloacae* *Klebsiella pneumoniae* *Morganella morganii* *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia marcescens* *Stenotrophomonas maltophilia*

Anaerobik mikroorganizmalar *Bacteroides spp.* Diğer mikroorganizmalar *Chlamydia spp.* *Chlamydophila spp.* *Legionella pneumophila* *Mycoplasma spp.* *Ureaplasma urealyticum*

° Tablo yayınlandığında güncel verilere ulaşılamamıştır. Duyarlılık; öncelikli olarak literatürden, standart çalışmalardan ve tedavi önerilerinden alınmıştır.
[+] En az bir bölgede direnç sıklığı %50'nin üzerindedir.
^ *Streptococcus* türlerinin heterojen grubunun kolektif ismidir. Direnç hızı *Streptococcus* türlerine bağlı olarak değişir.
[∞] Son veriler bulunmamaktadır, dirençli suşların oranı ≥%10 olarak tanımlanmıştır.
[3] Ayakta tedavilerde direnç sıklığı <%10'dur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Dağılım: Ampisilin, vücut doku ve sıvılarının çoğuna kolaylıkla yayılır. Ampisilin, plasenta bariyerini geçerek yoğun olarak dokulara dağılır ve anne sütüne difüze olur. Beyin ve beyinomurilik sıvısına geçebilmesi ancak meninksler iltihaplı olduğunda mümkündür. Plazmadaki ampisilin konsantrasyonunun sadece %5'i bozulmamış beyin zarıyla beyin-omurilik sıvısı (BOS) içine yayılır. İltihaplı meninksler ile BOS'taki ampisilin konsantrasyonu plazmada ampisilin konsantrasyonunu %50'ye artırabilir.

Ampisilin büyük oranda değişmeden böbreklerden atıldığı için idrardaki konsantrasyonu yüksektir. Ampisilin safraya geçer ve safrada serum konsantrasyonundan daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Ampisilinin proteine bağlanma oranı düşük olup yaklaşık %17-20 kadardır. Sanal dağılım hacmi 15 L'dir.

Ağız yolu ile 1000 mg ampisilin alındığında 90-120 dakika içinde 5 mg/L'lik kan serum düzeyine erişir. Kas içine enjeksiyon uygulandığında, 30-60 dakika içerisinde kan serum düzeyine ulaşır.

Biyotransformasyon: Ampisilinin sadece %10'u metabolize olmaktadır. Ampisilin kısmen, mikrobiyolojik olarak inaktif penisilollerine metabolize olur.

Eliminasyon: Ampisilin büyük oranda değişmeden böbreklerden atılır, ama aynı zamanda safra ve dışkı ile de atılır. Oral uygulamanın ardından %40'ı değişmemiş ilaç olarak idrar ile atılır. Parenteral uygulamadan sonra, uygulanan dozun %73±10'u değişmemiş ilaç olarak 0-12 saat içerisinde idrar ile atılır. Dozun %10'u biyotransformasyon ürünü olarak atılır.

Probenesid ampisilinin tübüler sekresyonunu inhibe ederek atılımını geciktirir. Eliminasyon yarılanma ömrü 50-60 dakikadır. Oligüri olarak, yarılanma ömrü 8-20 saate uzatılabilir. Yarılanma ömrü ayrıca yenidoğanlarda 2-4 saate uzar. Ampisilin kanal klerensi intravenöz uygulamadan sonra yaklaşık 194 mL/dk'dır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum: Ampisilin çift kompartmanlı modele uyan farmakokinetiğe sahiptir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:
Özellikle bebeklerde hafif bir SGOT artışı bildirilmiş olmakla birlikte klinik önemi bilinmemektedir. Mutad dozdan yüksek ve sık tekrarlanan intramüsküler enjeksiyon uygulanan kişilerde hafif ve geçici SGOT yükselmesi bildirilmiştir. Ancak eldeki verilere göre SGOT ampisilin sodyumun enjekte edildiği alanda açığa çıkmaktadır, kanda bu enzimin yüksek değerlerde saptanmasının karaciğer ile ilgisi olmayabilir.

Böbrek yetmezliği:
Anüri ve son evre böbrek yetmezliğinde eliminasyon yarılanma ömrü 7-20 saate uzayabilir. Kreatinin klerensi azalmış böbrek yetmezliği hastalarında dikkatle doz ayarlaması gereklidir.

Pediyatrik hastalar:
Çocuklardaki eliminasyon yarılanma ömrü erişkinler ile aynıdır. Çocuklarda kullanılan doz erişkin dozunu aşmamalıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Ampisilinin karsinojenik, mutajenik potansiyelini ve erkek ile kadında üreme üzerine etkilerini araştırmak için uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır. Bu nedenle yeterli veri bulunmamaktadır.

İntravenöz uygulamayı takiben, teratojenik potansiyel veya doğum öncesi etkiler sıçan veya tavşanlarda gözlenmemiştir. Sıçan ve köpeklerde 13 haftalık tekrarlayan uygulamalar (2 mg/kg/gün) yumurtalıkta hiçbir histolojik etkinin olmadığını göstermiştir; ancak spermatogenez geri dönüşümlü düşüklüğünün köpeklerde 200 mg/gün olduğu tespit edilmiştir. İnsanlarda kullanılanlardan daha yüksek dozlar uygulanan hayvan çalışmalarında, ampisilin doğurganlık üzerinde olumsuz bir etkiye sahip değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Distile su

6.2. Geçimsizlikler

Ampisilin çözeltileri aminoglikozidler, metronidazol ve oksitetrasiklin, rolitetrasiklin ve doksisiklin gibi enjektabl tetrasiklin türevleri ile karıştırılmamalıdır.

Gözle görülen geçimsizlik belirtileri çökme, bulanıklık ve renk değişikliğidir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

15°-30°C arasında saklayınız.
Rekonstitüye edildikten sonra bekletilmeden kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

1 flakon + 2 ml'lik çözücü içeren ambalajlarda.
Aluminyum emniyet kapaklı, lastik tıpalı renksiz cam şişelerde.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.
İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No:10
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

112/58

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25/10/1972
Ruhsat yenileme tarihi: 16.02.2002

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-