

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ampicilin Noridem 0,5 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Ampicilin Noridem 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Ampicilin Noridem 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ampicilin Noridem 0,5 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju:
Svaka bočica sadrži ampilinnatrij u količini koja odgovara 500 mg ampicilina.

Ampicilin Noridem 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju:
Svaka bočica sadrži ampilinnatrij u količini koja odgovara 1 g ampicilina.

Ampicilin Noridem 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju:
Svaka bočica sadrži ampilinnatrij u količini koja odgovara 2 g ampicilina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka bočica lijeka Ampicilin Noridem 0,5 g sadrži 32,9 mg (1,43 mmol) natrija.
Svaka bočica lijeka Ampicilin Noridem 1 g sadrži 65,8 mg (2,86 mmol) natrija.
Svaka bočica lijeka Ampicilin Noridem 2 g sadrži 131,6 mg (5,72 mmol) natrija.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju [prašak za injekciju/infuziju]
Bijeli ili gotovo bijeli prašak.
Nakon rekonstitucije otopina je bistra i gotovo bez čestica, pH vrijednosti od 8,0 do 10,0 te osmolalnosti od približno 525 mOsm/kg za 0,5 g; 1000 mOsm/kg za 1 g i 1050 mOsm/kg za 2 g.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ampicilin je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece uzrokovanih sojevima gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, posebice za bolesnike u kojih peroralna primjena nije indicirana (vidjeti dio 5.1).

Infekcije dišnog sustava:

- infekcije gornjeg dišnog sustava te infekcije uha, nosa i grla (engl. *ear, nose and throat*, ENT): akutni sinusitis (koji je dijagnosticirao specijalist), akutna upala srednjeg uha
- infekcije donjeg dišnog sustava: akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa, izvanbolničke upale pluća

Infekcije kože i mekog tkiva:

- infekcije rane
- infekcije nakon životinjskog ugriza.

Infekcije urogenitalnog sustava:

- akutni i kronični pijelonefritis, pijelitis, cistitis, uretritis.

Infekcije reproduktivnog sustava u žena:

- septički pobačaj, adneksitis, salpingitis, endometritis i parametritis, pelveoperitonitis, puerperalna vrućica

Infekcije probavnog sustava:

- infekcije žučnih vodova (kolangitis) i žučnog mjehura (kolecistitis)

listerioza, uključujući upalu moždanih ovojnica uzrokovanu bakterijom *Listeria monocytogenes*, u kombinaciji s drugim antibakterijskim lijekovima.

Leptospiroza u kombinaciji s drugim antibakterijskim lijekovima.

Liječenje bakterijemije za koju se sumnja da je povezana ili je vjerojatno povezana s bilo kojom prethodno navedenom infekcijom.

Ampicilin je također indiciran za liječenje i profilaksu endokarditisa u osoba izloženih riziku.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućoj uporabi antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Za točno doziranje, ovaj je lijek dostupan u raznim jačinama doza.

Razina doze ampicilina ovisi o bolesnikovoj dobi, tjelesnoj težini i funkciji bubrega, ozbiljnost i mjestu infekcije te o suspektnim ili potvrđenim patogenima.

Opće preporuke o doziranju ampicilina:

<u>Odrasli i adolescenti > 12 godina</u>	2 g – 6 g dnevno u od 2 do 4 doze intravenski ili intramuskularno
<u>Djeca i dojenčad (1 mjesec - 12 godina)</u>	25 mg – 50 mg/kg tjelesne težine u 4 doze kao intravenska injekcija ili infuzija
<u>Novorođenčad</u>	
<u>≤ 7 dana</u>	30 mg – 60 mg/kg tjelesne težine u 2 doze kao intravenska injekcija ili infuzija
<u>7 – 21 dan</u>	30 mg – 60 mg/kg tjelesne težine u 3 doze kao intravenska injekcija ili infuzija
<u>21 – 28 dan</u>	30 mg – 60 mg/kg tjelesne težine u 4 doze kao intravenska injekcija ili infuzija

Preporuke za doziranje za meningitis uzrokovan *Listerijom monocytogenes* i druge ozbiljne infekcije:

<u>Odrasli i adolescenti > 12 godina</u>	8 g – 16 g dnevno intravenski kao kratka injekcija u 3 ili 4 doze
<u>Djeca i dojenčad (1 mjesec - 12 godina)</u>	50 mg/kg tjelesne težine u 4 do 6 doza (najviše 2 g svaka 4 sata) kao intravenska injekcija ili infuzija
<u>Novorođenčad</u>	
<u>≤ 7 dana</u>	100 mg/kg tjelesne težine u 2 doze kao intravenska injekcija ili infuzija
<u>7 – 21 dan</u>	100 mg/kg tjelesne težine u 3 doze kao intravenska injekcija ili infuzija
<u>21 – 28 dan</u>	100 mg/kg tjelesne težine u 4 doze kao intravenska injekcija ili infuzija

Opće preporuke za doziranje za profilaksu endokarditisa:

<u>Odrasli</u>	2 g intravenski kao jedna doza od 30 do 60 minuta prije postupka
<u>Djeca</u>	50 mg/kg tjelesne težine intravenski kao jedna doza od 30 do 60 minuta prije postupka

Kod meningitisa, čak i nakon kliničkog poboljšanja i obnove krvno-moždane barijere, dozu ne treba smanjivati. Infekcije visokoosjetljivim mikroorganizmima i/ili na mjestima infekcije gdje su dosegnute visoke koncentracije djelatne tvari: mogu se liječiti dnevnim dozama nižeg raspona nego što prethodno navedene preporuke za doziranje.

Minimalna doza u odraslih ne smije biti manje od 1 g dnevno.

Na početku kliničkog poboljšanja, liječenje se može promijeniti u peroralne aminopenciline.

Za nedonošćad i novorođenčad dozu i/ili interval doziranja potrebno je prilagoditi smanjenom izlučivanju iz bubrega.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

U bolesnika s ozbiljnim zatajenjem bubrega, dozu i/ili interval doziranja potrebno je prilagoditi smanjenom izlučivanju iz bubrega. U slučajevima ozbiljnog zatajenja bubrega, ne smije se premašiti doza od 1 g ampicilina svakih 8 sati. Ako je klirens kreatinina manji od 10 ml/min, interval doziranja povećava se na od 12 do 15 sati.

Klirens kreatinina	Parenteralna doza ampicilina
više od 30 ml/min	uobičajeno doziranje
od 30 do 20 ml/min	2/3 uobičajene doze
< 20 ml/min	1/3 uobičajene doze

Trajanje uporabe

Infekcije mokraćnog i spolnog sustava: najmanje 4 do 10 dana

Infekcije beta-hemolitičnim streptokokom: najmanje 10 dana

Upala pluća: od 10 do 14 dana

Endokarditis: od 4 do 6 tjedana

Za ostale infekcije: tijekom dodatnih 48 sati nakon kliničkog i/ili bakteriološkog izlječenja ili do 7 dana nakon prestanka vrućice te nakon kliničkog poboljšanja.

Način primjene lijeka

Intramuskularna ili intravenska injekcija ili kao isprekidana ili kontinuirana infuzija.

Za intramuskularnu primjenu, morate poštovati uobičajeno ograničenje volumena injekcije.

Ako ukupna doza koju je potrebno primijeniti premašuje 5 ml, volumen injekcije potrebno je podijeliti na više mjesta za muskularne injekcije koja se smatraju prikladnima za takve volumene.

Intravenska injekcija mora se primijeniti polako tijekom najmanje od 5 do 10 minuta.

Trajanje infuzije iznosi od 20 do 30 minuta. Za kontinuiranu infuziju potrebno je upotrijebiti infuzijsku pumpu, ako je moguće.

Za upute za rekonstituciju/razrjeđivanje lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar.

Potvrđena ili suspektna preosjetljivost na beta-laktamske antibiotike, kao što su penicilini i cefalosporini.

Povijest žutice ili oštećene funkcije jetre zbog upotrebe ampicilina.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potrebno je izbjegavati istodobnu uporabu lijeka Ampicilin Noridem u bolesnika s infektivnom mononukleozom (tzv. bolest poljupca), citomegalovirusnom infekcijom ili limfocitnom leukemijom, jer u takvim slučajevima češće dolazi do kožnih reakcija.

Ako dođe do reakcije preosjetljivosti tipa 1 (npr. urtikarija, anafilaksija), terapiju je potrebno prekinuti i liječiti bolesnika uobičajenim lijekovima, kao što su adrenalin, antihistaminicima i kortikosteroidi.

Savjetuje se posebna pažnja u bolesnika s alergijskom diatezom ili bronhijalnom astmom te u bolesnika s mikozom.

Prije početka liječenja ampicilinom obvezno je pažljivo zabilježiti povijest prethodnih reakcija preosjetljivosti na peniciline i cefalosporine. Potrebno je uzeti u obzir mogućnost križne alergije (od 10 % do 15 %) s cefalosporinima.

U bolesnika liječenih penicilinom prijavljene su ozbiljne i ponekad smrtonosne (anafilaktoidne) reakcije preosjetljivosti. Taj je rizik povećan u bolesnika s povijesti poznate preosjetljivosti na beta-laktamske antibiotike.

Bolesnika je potrebno obavijestiti o mogućnosti pojave alergijskih reakcija te o potrebi njihova prijavljivanja.

Pri liječenju tifusne groznice, leptospiroze ili tijekom liječenja sifilisa može doći do Jarisch-Herxheimerove reakcije kao rezultat bakteriolize.

Ozbiljne kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (engl. *acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP) prijavljene su u vezi s terapijom ampicilinom (vidjeti dio 4.8). Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na te reakcije, ampicilin je potrebno odmah prekinuti i razmotriti uvođenje zamjenskog liječenja.

Primjena samih antibiotika za liječenja kolangitisa iolecistitisa prikladna je samo u blažim slučajevima bez velike kolestaze.

Izlučivanje ampicilina odgođeno je u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega; ovisno o stupnju oštećenja funkcije, može biti nužno smanjiti maksimalnu dnevnu dozu.

Tijekom dugoročnog liječenja visokim dozama preporučuju se ispitivanje funkcije jetre te pretrage mokraće i funkcije bubrega u slučaju postojećeg oštećenja bubrega ili kožnih stanja. Indicirano je praćenje krvne slike radi utvrđivanja reakcija krvotvornog sustava izazvanih protutijelima, posebice hemolitičke anemije.

Obvezna je vigilancija zbog pretjeranog rasta otpornih mikroorganizama ili gljivica tijekom dugoročne terapije. U slučaju infuzija, mjesto primjene mora se promijeniti svakih 48 sati. Ako dođe do sekundarne infekcije, obvezno je poduzeti odgovarajuće mjere.

Može postojati uobičajeni odnos antigena između dermatofita i penicilina. Kao rezultat toga, reakcije slične onima koje se pojavljuju nakon ponovljenog kontakta ne mogu se isključiti u bolesnika s mikozom, čak i nakon početne primjene penicilina.

U slučaju ozbiljnog i upornog proljeva, potrebno je razmotriti radi li se o pseudomembranskom kolitisu povezanom s uporabom antibiotika (vodenasti proljev uz prisustvo krvi i sluzi, tupa, difuzna do grčevita bol u abdomenu, vrućica, povremeni tenezam), koji može biti opasan po život. U takvim se slučajevima uporaba lijeka Ampicilin Noridem odmah mora prekinuti te započeti liječenje na temelju testiranja patogena. Kontraindicirani su antiperistaltički lijekovi.

U bolesnika koji su primali ampicilin prijavljeno je produljenje protrombinskog vremena. Potrebno je odgovarajuće praćenje ako su istodobno propisani antikoagulansi. Može biti potrebno prilagoditi dozu peroralnih antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Interferencije s ispitivanjem na prisutnost glukoze u mokraći

Tijekom liječenja ampicilinom potrebno je primijeniti metode enzima glukoza oksidaze pri ispitivanju na prisutnost glukoze u mokraći jer primjenom neenzimskih metoda može doći do lažno pozitivnih rezultata.

Ampicilin Noridem 0,5 g prašak za otopinu za injekciju/ infuziju:

Ovaj lijek sadrži 32,9 mg natrija u svakoj bočici, što odgovara 1,6 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ampicilin Noridem 1 g prašak za otopinu za injekciju/ infuziju:

Ovaj lijek sadrži 65,8 mg natrija u svakoj bočici, što odgovara 3,3 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ampicilin Noridem 2 g prašak za otopinu za injekciju/ infuziju:

Ovaj lijek sadrži 131,6 mg natrija u svakoj bočici, što odgovara 6,6 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da penicilini, kao što je ampicilin, djeluju samo protiv proliferacije mikroorganizama, ne smiju se kombinirati s bakteriostatskim antibioticima.

Ako se temelji na antibiogramu, moguća je kombinacija s drugim bakteriocidnim antibioticima (cefalosporinima, aminoglikozidima).

Istodobna primjena probenecida dovodi do viših i održanih koncentracija u plazmi zbog inhibicije eliminacije bubrezima.

Rizik od osipa povećan je uz istodobnu primjenu alopurinola.

Ampicilin može smanjiti izlučivanje atenolola mokraćom.

Ako se istodobno primjenjuju antikoagulansi kumarinskog tipa, može doći do povećane sklonosti krvarenju. U bolesnika koji su primali ampicilin prijavljeno je produljenje protrombinskog vremena. Potrebno je odgovarajuće praćenje ako se istodobno propišu ampicilin i antikoagulansi; dozu antikoagulansa koji se primjenjuju peroralno možda će također trebati prilagoditi.

Djelotvornost peroralnog cjepiva protiv tifusa može biti smanjena ako se istodobno primjenjuje ampicilin.

Ampicilin može inhibirati izlučivanje metotreksata i time pojačati nuspojave metotreksata. Potrebno je pratiti razine metotreksata u krvi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća ne pokazuju nuspojave za ampicilin u pogledu trudnoće ili zdravlja fetusa/novorođenčeta. Do danas nisu postali dostupni nikakvi drugi relevantni epidemiološki podaci. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne ili neizravne štetne učinke u pogledu trudnoće, razvoja embrija/fetusa, porođaja ili postnatalnog razvoja (vidjeti dio 5.3). Zbog ograničenog iskustva u ljudi, ampicilin se ne smije upotrebljavati osim ako to nije izričito indicirano i ako je proveden procjena omjera rizika i koristi.

Dojenje

Ampicilin se izlučuje u majčino mlijeko. Stoga može doći do proljeva i kolonizacije sluzokože gljivicama sličnima kvascu u dojenčeta; možda će biti potrebno prekinuti dojenje. Potrebno je razmotriti mogućnost senzitivizacije. Međutim, ampicilin se može upotrebljavati tijekom dojenja nakon razmatranja omjera koristi i rizika.

Plodnost

Nema dostupnih podataka u pogledu učinaka na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju dosadašnjeg iskustva, ampicilin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost koncentriranja i reagiranja. Međutim, nuspojave (vidjeti dio 4.8) mogu rijetko dovesti do rizika pri obavljanju takvih aktivnosti. To se posebice primjenjuje na interakcije s alkoholom.

4.8 Nuspojave

Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja. Učestalost je definirana kao:

Vrlo često: $\geq 1/10$
Često: od $\geq 1/100$ do $< 1/10$
Manje često: od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rijetko: od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$
Nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su predstavljene prema padajućem redoslijedu ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost					
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije						superinfekcija ^a
Poremećaji krvi i limfnog sustava					Mijelosupresija, krvne diskrazije kao što su trombocitopenija, agranulocitoza, leukopenija i eozinofilija, anemija, pancitopenija, produljenje krvarenja i protromboinskog vremena ^b	
Poremećaji imunološkog sustava				vrućica uzrokovana lijekom, edem grkljana, serumska bolest, alergijski vaskulitis, hemolitička anemija	anafilaktičke reakcije	Jarisch-Herxheimerova reakcija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji živčanog sustava				omaglica, glavobolja		ekscitacije središnjeg živčanog

						sustava, mioklonus i napadaji ^c
Poremećaji probavnog sustava			poremećaji probavnog sustava (bol u želucu, mučnina, povraćanje, proljev, meteorizam) ^d (vidjeti i dio 4.4)			glositis, stomatitis suha usta, oštećen osjet okusa
Poremećaji jetre i žuči				hepatitis i kolestatska žutica	prolazno povišenje razina transaminaza	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	kožne reakcije koje se manifestiraju u obliku svrbeža, eritema s osjećajem topline (osip) i osipa koprivnjače	osip izazvan ampicilinom		Lyellov sindrom (toksična epidermalna nekroliza (TEN), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS))	angioedem (reakcija preosjetljivosti), ekfolijativni dermatitis, erythema multiforme	ozbiljne kožne nuspojave (engl. <i>severe cutaneous adverse reactions</i> , SCARs), uključujući reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnom generaliziranim egzantematoznim pustulozom (AGEP) (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva					bolovi u zglobovima	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				kristalurija (s intravenskom primjenom visokih doza)	intersticijski nefritis	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene					pireksija	

^aDugoročna i opetovana uporaba ovog lijeka može dovesti do superinfekcije s otpornim bakterijama ili gljivicama sličnima kvascima.

^bTe su pojave obično reverzibilne nakon prekida uporabe.

^cPri vrlo visokim koncentracijama ampicilina u serumu, do čega može doći uslijed čimbenika kao što su oštećena funkcija bubrega ili uporaba vrlo visokih doza, može doći do pojave ekscitacije središnjeg živčanog sustava, trzanje mišića i napadaja.

^dPoremećaji probavnog sustava (bol u želucu, mučnina, povraćanje, proljev, meteorizam) često se umire tijekom terapije i ne zahtijevaju prekid u većini slučajeva. Normalizacija crijevne flore može se očekivati od približno 3 do 5 dana nakon završetka liječenja. Ako dođe do proljeva tijekom liječenja, potrebno je razmotriti mogućnost pseudomembranoznog kolitisa (vidjeti također dio 4.4).

^eUobičajeni osip izazvan uporabom ampicilina većinom je morbiliformni/makulopapulozni osip i pojavljuje se od 8 do 10 dana nakon prve uporabe; kod ponovljene uporabe pojavljuje se 2. ili 3. dana. Osip se obično povlači u roku od nekoliko dana, bez obzira na nastavak terapije. Čini se da se osip pojavljuje češće nego što je to uobičajeno u prisutnosti virusnih infekcija, zatajenja bubrega ili pri dozama višima od 6 g/dan.

Može doći do pojave gljivične infekcije u ustima i u području spolnih organa.

Može doći do lokalnog bola na mjestu intramuskularne injekcije.

Kod mononukleoze je učestalost egzantema visoka. Povišena učestalost egzantema također je opažena kod leukemije. Pokazalo se da do povišene vrijednosti ASAT-a dolazi zbog lokalnog otpuštanja na mjestu injekcije i ne mora ukazivati na zahvaćenost jetre.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja aminopenicilinima, urološki simptomi, kao što su hematurija i kristalurija, hemoragijski cistitis, intersticijski nefritis, oligurija, hiperkalemija ili zatajenje bubrega pojavili su se u izoliranim slučajevima, koji su dosad bili reverzibilni bez trajnih posljedica. U bolesnika s ozbiljno oštećenom funkcijom bubrega, epilepsijom i meningitisom, povećan je rizik od pojave tih nuspojava.

Ako su dosegnute visoke koncentracije u cerebrospinalnoj tekućini, može doći do neuroloških simptoma uključujući napadaje.

U slučaju predoziranja, indicirano je pažljivo praćenje vitalnih znakova i simptomatsko liječenje svih simptoma koji se pojave; posebno pazite na ravnotežu tekućina i elektrolita. Ne postoji poseban protulijek.

Ampicilin se iz optoka može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina:

antibakterijski lijekovi za sistemsku uporabu; penicilini proširenog spektra

ATK oznaka:

J01CA01

Ampicilin je polusintetski aminopenicilin koji nije otporan na beta-laktamaze.

Mehanizam djelovanja

Za ampicilin se mehanizam djelovanja temelji na inhibiciji sinteze stanične stijenke bakterije (u fazi rasta) putem blokade proteina koji vežu penicilin (engl. *penicillin-binding proteins*, PBPs), kao što su transpeptidaze. To dovodi do baktericidnog djelovanja.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Djelotvornost uvelike ovisi o vremenu tijekom kojeg se razina djelatne tvari održava iznad vrijednosti minimalne inhibicijske koncentracije (engl. *minimum inhibitory concentration*, MIC) predmetnog patogena.

Mehanizmi rezistencije

Rezistencija na ampicilin može se temeljiti na sljedećim mehanizmima:

- Inaktivacija putem beta-laktamaza: budući da ampicilin ima samo nisku stabilnost na beta-laktamaze, ne djeluje protiv bakterija koje stvaraju beta-laktamazu. Kod nekih vrsta bakterija, gotovo svi sojevi stvaraju beta-laktamazu, Stoga su te vrste prirodno rezistentne na ampicilin (npr. *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*).
 - Smanjen afinitet PBP-a na ampicilin: stečena rezistencija kod pneumokoka i nekih drugih streptokoka temelji se na modifikacijama postojećih PBP-a kao posljedica mutacije. Za razliku od toga, za rezistenciju stafilokoka otpornih na meticilin (oksacilin) odgovorno je stvaranje dodatnog PBP-a sa smanjenim afinitetom prema ampicilinu.
 - Nedostatno prodiranje ampicilina kroz vanjsku staničnu stijenku može dovesti do nedostadne inhibicije PBP-a u gram-negativnim bakterijama.
 - Ampicilin se može aktivno transportirati iz stanice kroz efluks pumpe.
- Ampicilin je u cijelosti križno rezistentan s amoksicilinom i djelomično križno rezistentan s drugim penicilinima i cefalosporinima.

Granične vrijednosti ispitivanja osjetljivosti

Kriterije tumačenja ispitivanja osjetljivosti minimalne inhibicijske koncentracije (engl. *minimum inhibitory concentration*, MIC) utvrdio je Europski odbor za testiranje antimikrobne osjetljivosti (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) za ampicilin te su oni navedeni u nastavku:

<https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

Prevalencija stečene rezistencije

Prevalencija stečene rezistencije za pojedine vrste može se razlikovati prema geografskom području i tijekom vremena. Stoga su poželjne lokalne informacije o stanju rezistencije, posebice za odgovarajuće liječenje ozbiljnih infekcija. Kad je to prikladno, preporučuje se pogledati nacionalne ili lokalne podatke o nadzoru antimikrobne rezistencije i smjernice radi donošenja odluka o liječenju.

Ako je djelotvornost ampicilina sporna zbog lokalne situacije u pogledu rezistencije, potrebno je potražiti stručno mišljenje. Potrebno je učiniti mikrobiološku dijagnozu, posebice u slučaju ozbiljnih infekcija ili neučinkovitosti liječenja, s dokazom patogena i njegovom osjetljivosti na ampicilin.

Osjetljivost mikroorganizama na ampicilin	
Uobičajeno osjetljive vrste	Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
	<i>Enterococcus</i> spp. ^{1,2} <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Streptococcus</i> spp.
	Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi
	<i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Helicobacter pylori</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> ²
	Anaerobni mikroorganizmi
	<i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Vrste čija stečena rezistencija može biti problematična	Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi
	<i>Campylobacter</i> spp. <i>Escherichia coli</i> ² <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Salmonella enterica</i> ² <i>Shigella</i> spp. ²
	Anaerobni mikroorganizmi
	<i>Prevotella</i> spp.

Prirodno rezistentni mikroorganizmi	Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
	<i>Staphylococcus</i> spp.
	Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi
	<i>Acinetobacter baumannii</i>
	Beta lactamase-producing <i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Citrobacter</i> spp. ²
	<i>Enterobacter</i> spp. ²
	<i>Klebsiella</i> spp. ²
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Morganella morganii</i> ²
	<i>Proteus vulgaris</i> ²
	<i>Providencia</i> spp. ²
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Serratia</i> spp. ²
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
	<i>Yersinia enterocolitica</i> ²
	Anaerobni mikroorganizmi
	<i>Bacteroides fragilis</i>
	<i>Clostridioides difficile</i>
	Ostali mikroorganizmi
	<i>Chlamydia</i> spp.
	<i>Mycoplasma</i> spp.

¹Rezistencija se pojavljuje (1-10 %) kod *Enterococcus faecalis*.

²Rezistencija je uobičajena (>10 %) kod *Enterococcus faecium*, *Haemophilus influenzae* i enterobaterija.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vršne razine u serumu dosežu se približno jedan sat nakon intramuskularne primjene.

Distribucija

Ampicilin se dobro rasprošire u tkiva i tjelesne tekućine, uključujući upalne eksudate. Visoke koncentracije postižu se u žuči u bolesnika s normalnom funkcijom jetre. Ako su moždane ovojnice nepromijenjene, samo 5 % koncentracije ampicilina prelazi iz plazme u cerebrospinalnu tekućinu. Ako su moždane ovojnice upaljene, koncentracija ampicilina u cerebrospinalnoj tekućini može se povećati na 50 % koncentracije ampicilina u plazmi. Ampicilin prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u majčino mlijeko. Vezanje na proteine u plazmi je nisko (približno 15 %). Pravidni volumen raspodjele iznosi približno 15 l.

Biotransformacija

Ampicilin se djelomično razgrađuje na mikrobiološki neaktivne peniciloate.

Eliminacija

Poluvijek eliminacije ampicilina iz organizma iznosi od 1 do 2 sata (uglavnom kroz bubrege). Veliki dio (približno 70 %) primijenjene doze pronađe se u mokraći u terapijski aktivnom obliku. Do 10 % doze izlučuje se u obliku metaboličkih proizvoda.

U slučaju oligurije, poluvijek se može produljiti na od 8 do 20 sati. Poluvijek je produljen i u novorođenčadi (od 2 do 4 sata).

Ampicilin se iz organizma uklanja hemodijalizom, no ne peritonealnom dijalizom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju posebnu opasnost za ljude na temelju uobičajenih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti.

Tradicionalne *in vitro* metode ispitivanja i ispitivanja na životinjama nisu pokazale indikacije teratogenog ili mutagenog potencijala ampicilina. Međutim, za ampicilin nema dostupnih sustavnih nekliničkih dugoročnih ispitivanja karcinogeneze i štetnog utjecaja na plodnost, provedenih u skladu s najnovijim kriterijima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Rekonstituiran/razrijeđen lijek mora se odmah primijeniti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije/razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ampicilin Noridem 0,5 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju:

Bezbojne staklene bočice (staklo tipa III.) od 10 ml, zatvorene silikoniziranim gumenim zatvaračem od klorobutila i zabrtvljene bijelim aluminijskim kavicama s plastičnim „flip-off“ poklopcem.

Ampicilin Noridem 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju:

Bezbojne staklene bočice (staklo tipa III.) od 20 ml, zatvorene silikoniziranim gumenim zatvaračem od klorobutila i zabrtvljene plavim aluminijskim kavicama s plastičnim „flip-off“ poklopcem.

Ampicilin Noridem 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju:

Bezbojne staklene bočice (staklo tipa III.) od 20 ml, zatvorene silikoniziranim gumenim zatvaračem od klorobutila i zabrtvljene crvenim aluminijskim kavicama s plastičnim „flip-off“ poklopcem.

Veličine pakiranja: 1 ili 10 bočica u kartonskoj kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za pripremu

Ampicilin Noridem 0,5 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju:

- *Intramuskularna injekcija:*

Prašak treba otopiti u 5 ml vode za injekcije.

- *Intravenska injekcija:*

Prašak treba otopiti u 5 ml vode za injekcije.

- *Intravenska infuzija:*

Prašak treba otopiti u 5 ml vode za injekcije. Pripremljena otopina može se razrijediti 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijevog klorida. Koncentracije razrijeđene otopine ne smiju premašivati 30 mg/ml.

Ampicilin Noridem 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju:

- *Intramuskularna injekcija:*

Prašak treba otopiti u 5 ml vode za injekcije.

- *Intravenska injekcija:*

Prašak treba otopiti u 5 ml vode za injekcije.

- *Intravenska infuzija:*

Prašak treba otopiti u 5 ml vode za injekcije. Pripremljena otopina može se razrijediti s 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijevog klorida. Koncentracije razrijeđene otopine ne smiju premašivati 30 mg/ml.

Ampicilin Noridem 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju:

Intramuskularna injekcija

Prašak treba otopiti u 10 ml vode za injekcije.

Intravenska injekcija:

Prašak treba otopiti u 10 ml vode za injekcije.

Intravenska infuzija:

Prašak treba otopiti u 10 ml vode za injekcije. Pripremljena otopina može se razrijediti s 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijevog klorida. Koncentracije razrijeđene otopine ne smiju premašivati 30 mg/ml.

Koncentracije nakon rekonstitucije navedene su u nastavku:

	Preporučeni volumen otapala koji je potrebno dodati za rekonstituciju	Volumen istiskivanja	Stvarna koncentracija rekonstituirane otopine
Ampicilin Noridem 0,5 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju	5 ml	0,44 ml	91,9 mg/ml
Ampicilin Noridem 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju	5 ml	0,76 ml	173,6 mg/ml
Ampicilin Noridem 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju	10 ml	1,56 ml	173,0 mg/ml

Nakon rekonstitucije otopina je bistra i žućkasta.

Prije uporabe potrebno je vizualno pregledati bočicu. Smije se upotrebljavati samo ako je otopina bistra i gotovo bez čestica.

Otopina je namijenjena samo za jednokratnu uporabu. pH vrijednost nakon rekonstitucije: od 8,0 do 10,0.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Noridem Enterprises Ltd., Evagorou & Makariou 1,
Mitsi Building 3, Office 115, 1065 Nicosia, Cipar

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ampicilin Noridem 0,5 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-941609690

Ampicilin Noridem 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-854369203

Ampicilin Noridem 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-018009830

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. listopada 2025./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-