



# **subbactam sódico + ampicilina sódica**

Aurobindo Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Pó para solução injetável

0,5g + 1g / 1g + 2g

# sulbactam sódico + ampicilina sódica

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

sulbactam sódico + ampicilina sódica

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

## APRESENTAÇÕES

sulbactam sódico 0,5 g + ampicilina sódica 1,0 g pó para solução injetável possui a apresentação:

- Cartucho com 20 frascos-ampola

sulbactam sódico 1,0 g + ampicilina sódica 2,0 g pó para solução injetável possui a apresentação:

- Cartucho com 20 frascos-ampola

## VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAMUSCULAR (IM)/ INTRAVENOSA (IV)

## USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO

O produto contém sulbactam sódico e ampicilina sódica na proporção de 1:2.

Cada frasco-ampola de sulbactam sódico e ampicilina sódica 1,5g contém:

sulbactam sódico.....0,547 g\*

ampicilina sódica.....1,062 g\*\*

\*Cada 0,547 g de sulbactam sódico é equivalente a 0,5g de sulbactam.

\*\*Cada 1,062 g de ampicilina sódica é equivalente a 1g de ampicilina.

1,5 g sulbactam sódico + ampicilina sódica contém aproximadamente 115 mg (5mmol) de sódio.

Cada frasco-ampola de sulbactam sódico e ampicilina sódica 3g contém:

sulbactam sódico.....1,094 g\*

ampicilina sódica.....2,125 g\*\*

\*Cada 1,094 g de sulbactam sódico é equivalente a 1g de sulbactam.

\*\*Cada 2,125 g de ampicilina sódica é equivalente a 2g de ampicilina

3,0 g sulbactam sódico + ampicilina sódica contém aproximadamente 230 mg (10mmol) de sódio.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Sulbactam sódico + ampicilina sódica injetável é indicado em infecções causadas por microrganismos suscetíveis. As indicações mais comuns são as infecções do trato respiratório inferior e superior incluindo sinusite, otite média e epiglote; pneumonias bacterianas; infecções do trato urinário e pielonefrite; infecções intra-abdominais incluindo peritonite, colecistite, endometrite e celulite pélvica; septicemia bacteriana; infecções da pele e tecidos moles, infecções do osso e articulações e infecções gonocócicas.

Sulbactam sódico + ampicilina sódica injetável pode ser administrado também no peri-operatório para reduzir a incidência de infecções em ferimentos pós-operatórios em pacientes submetidos à cirurgia pélvica e abdominal, nos casos em que a contaminação peritoneal possa estar presente. No trabalho de parto ou cesárea, sulbactam sódico + ampicilina sódica injetável pode ser usado profilaticamente para reduzir a infecção pós-operatória.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Infecções da Pele e Estruturas Dérmicas

Dados de um estudo controlado conduzido em pacientes pediátricos forneceram evidências comprovando a segurança e a eficácia de sulbactam sódico + ampicilina sódica no tratamento de infecções da pele e estruturas dérmicas. De 99 pacientes pediátricos avaliados, 60 pacientes receberam tratamento com sulbactam sódico + ampicilina sódica, e 39 pacientes receberam doses de cefuroxima intravenosa. Este estudo demonstrou resultados similares entre pacientes tratados com sulbactam sódico + ampicilina sódica e cefuroxima.

Regime Terapêutico	Sucesso Clínico	Falha Clínica
Sulbactam sódico + ampicilina sódica	51/60 (85%)	9/60 (15%)
Cefuroxima	34/39 (87%)	5/39 (13%)

A maioria dos pacientes recebeu tratamento de antimicrobianos orais seguido de tratamento inicial com administração intravenosa de antimicrobianos parenterais. Conforme o protocolo do estudo, era necessário que três critérios fossem encontrados antes da transição da terapia intravenosa para oral: 1) recebimento de no mínimo 72 horas de terapia intravenosa; 2) ausência de registro de febre anterior a 24 horas; e 3) melhora ou cura dos sinais e sintomas da infecção.<sup>1</sup>

A escolha do agente antimicrobiano oral utilizado neste estudo foi determinada pelo teste de susceptibilidade do patógeno original, se isolado, a agentes orais disponíveis. A duração do tratamento da terapia oral não deveria exceder 14 dias.<sup>1</sup>

Em um outro estudo clínico, a combinação ampicilina + sulbactam foi estudada em comparação com a associação de clindamicina e tobramicina no tratamento das infecções de pele. Foram incluídos no estudo 60 pacientes, com 31 randomizados para ampicilina + sulbactam e 29 para o braço clindamicina/tobramicina. Foi relatada cura clínica em 93% dos pacientes tratados com A/S, comparado com 81% no grupo C/T. Ao final do tratamento, 33% dos pacientes tratados com A/S apresentavam algum patógeno isolado na cultura final de tratamento; no braço C/T essa frequência foi de 65% (diferença estatisticamente significativa). A duração do tratamento hospitalar também foi significativamente diferente entre os 2 grupos de tratamento. Além disso, a adição do sulbactam à ampicilina aumentou a sensibilidade das bactérias à ampicilina de modo significativo; de modo geral, a resistência bacteriana à ampicilina foi reduzida de 57% para 25%.<sup>2</sup>

#### **Infecções Osteoarticulares**

Um estudo clínico em uma série limitada de 9 crianças mostrou que o uso sequencial de ampicilina + sulbactam e sultamicilina oral foi efetivo no tratamento de osteomielite e artrite séptica. Todos os pacientes evoluíram com melhora clínica durante o curso de tratamento parenteral e, após 4 a 6 meses de tratamento, todas as crianças estavam curadas sem sinais de recorrência da doença.<sup>3</sup>

#### **Epiglotite**

Em um estudo aberto e não comparativo 31 crianças com idade entre 15 meses e 7 anos de idade com quadro de epiglotite aguda foram tratadas com ampicilina + sulbactam (200 mg/kg/dia + 30 mg/kg/dia) por via IV, quatro vezes ao dia. A taxa de resposta foi de 96%, com ótima tolerabilidade ao tratamento.<sup>4</sup>

#### **Infecções Ginecológicas**

Vários estudos clínicos prospectivos e comparativos demonstraram que a associação ampicilina + sulbactam é comparável em eficácia à cefoxitina, clindamicina/gentamicina e metronidazol/gentamicina no tratamento de infecções ginecológica e obstétricas como celulite após histerectomia, endomiometrite, doença inflamatória pélvica. A taxa de cura com ampicilina + sulbactam relatada foi de 92,4%, enquanto a taxa de cura com os comparadores foi de 95,1%.<sup>5</sup>

#### **Infecções Intra-abdominais**

A utilização de ampicilina + sulbactam foi tão efetiva quanto o uso de gentamicina/clindamicina no tratamento de infecções intra-abdominais. Em um estudo clínico, 123 pacientes foram randomizados para receber ampicilina + sulbactam (n=62) ou a associação de clindamicina/gentamicina (n=61). As taxas de cura clínica foram: A/S: 78%; C/G: 89% (diferença não significativa).<sup>6</sup>

#### **Pneumonia**

Um estudo preliminar sugere que a utilização de ampicilina + sulbactam por via IM é efetiva no tratamento da pneumonia lobar. Nesse estudo, 20 pacientes foram tratados com a associação ampicilina + sulbactam (1 g/500 mg) 3x/dia por 7 dias. Dentro de 24 horas do início do tratamento ocorreu melhora da febre e a melhora radiológica ocorreu em 17 dos 20 pacientes.<sup>7</sup>

#### **Profilaxia Cirúrgica**

Em um estudo clínico a utilização de ampicilina + sulbactam é pelo menos tão efetiva quanto o uso de metronidazol + cefotaxima na prevenção de septicemia após apendicectomia. Nesse estudo, 73 pacientes, com idade entre 5 e 15 anos, submetidos à apendicectomia de urgência receberam ampicilina (15 mg/kg) + sulbactam (7,5 mg/kg) ou metronidazol (7,5 mg/kg) + cefotaxima (25 mg/kg) por via intravenosa, com a primeira dose administrada no momento da indução anestésica. A taxa de infecção pós-cirúrgica foi de 9% no grupo A/S e 14% no grupo M/C (a diferença não foi estatisticamente significativa).<sup>8</sup>

Em outro estudo clínico, o uso de ampicilina + sulbactam (1 g/1 g, 4 aplicações IV, “em bolus”) foi comparado com cefoxitina (2 g, a cada 6 horas, iniciado com a anestesia) na profilaxia em cirurgia de intestino grosso.

Foram incluídos nesse estudo aberto 104 pacientes, que foram randomizados para 1 dos 2 esquemas de antibioticoterapia. A taxa de septicemia relacionada com a incisão cirúrgica foi de 8,3% com A/S e 10,3% com cefoxitina (estatisticamente não significativo).<sup>9</sup> A associação ampicilina + sulbactam também parece ser tão efetiva quanto o uso de ampicilina/metronidazol na profilaxia de infecções após cirurgia ginecológica. Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, 295 pacientes submetidas à cirurgia ginecológica foram randomizadas para utilização de ampicilina 500 mg + sulbactam 500 mg ou metronidazol 1 g/ampicilina 500 mg. Não houve diferenças entre os 2 grupos de tratamento com relação ao número de infecções de ferida operatória e mortalidade por infecção.<sup>10</sup>

### Referências bibliográficas

1. Physicians' Desk Reference®. Medicam Economics Company 2002; 56: 2728 – 2731.
2. Stromberg BV, Reines HD & Hunt P. Comparative clinical study of sulbactam and ampicillin and clindamycin and tobramycin. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 575 – 578.
3. Aronoff SC, Scoles PV, Makley JT et al. Efficacy and safety of sequential treatment with parenteral sulbactam/ampicillin and oral sultamicillin for skeletal infections in children. *Rev Infect Dis* 1986; 8 (5): S639 – S643.
4. Wald E, Reilly JS, Bluestone CD et al. Sulbactam/ampicillina in the treatment of acute epiglottitis in children. *Rev Infect Dis* 1986; 8 (5): S617 – S619.
5. Bruhat MA, Pouly JL, Le Boedec G & Mage G. Treatment of acute salpingitis with sulbactam/ampicillin: comparison with cefoxitin. *Drugs* 1986; 31: 7-10.
6. Anon. A randomized controlled trial of ampicillin plus sulbactam vs gentamicin plus clindamycin in the treatment of intraabdominal infections: a preliminary report. *Rev Infect Dis* 1986; 8 (5): S583 – S588.
7. Oviasu VO & Obasohan. Effectiveness of sulbactam/ampicillin in the treatment of lobar pneumonia. *Curr Ther Res* 1987; 41: 99 – 104.
8. Foster MC, Kapila L, Morris DL et al. A randomized comparative study of sulbactam plus ampicillin vs metronidazole plus cefotaxime in the management of acute appendicitis in children. *Rev Infect Dis* 1986; 8: S634 – S638.
9. De la Hunt MN, Karran SJ & Chir M. Sulbactam/ampicillin compared with cefoxitin for chemoprophylaxis in elective colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 157 – 159.
10. Houang ET, Watson C, Howell R et al. Ampicillin combined with sulbactam or metronidazole for single-dose chemoprophylaxis in major gynaecological surgery. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14: 529 – 535.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades Farmacodinâmicas

Estudos bioquímicos com sistemas bacterianos de células livres têm demonstrado que a sulbactam é um fármaco inibidor irreversível da maioria das beta-lactamasas importantes que ocorrem em organismos penicilino-resistentes. Enquanto a atividade antibacteriana do sulbactam é principalmente limitada ao *Neisseriaceae*, o potencial de sulbactam sódico em impedir a destruição de penicilinas e cefalosporinas por organismos resistentes foi confirmado em estudos utilizando cepas resistentes em que o sulbactam sódico exibiu efeito sinérgico acentuado quando administrado juntamente com penicilinas e cefalosporinas. Como o sulbactam também se liga a algumas proteínas ligadoras de penicilinas, algumas cepas suscetíveis tornam-se ainda mais suscetíveis à combinação do que aos antibióticos beta-lactâmicos isolados.

O componente bactericida da combinação é a ampicilina que, assim como as benzilpenicilinas, atua contra organismos sensíveis durante o estágio ativo de multiplicação por meio da inibição da biossíntese da parede celular mucopeptídica.

A combinação sulbactam sódico + ampicilina sódica é eficaz contra um amplo espectro de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas incluindo: *Staphylococcus aureus* e *epidermidis* (incluindo cepas penicilino-resistentes e algumas meticilino-resistentes); *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* e outros *Streptococcus spp.*; *Haemophilus influenzae* e *parainfluenzae* (tanto cepas beta-lactamasas positivas como negativas); *Branhamella catarrhalis*; anaeróbios, incluindo *Bacteroides fragilis* e espécies relacionadas; *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* (tanto indol-positivos como indol-negativos), *Morganella morganii*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Neisseria meningitidis* e *Neisseria gonorrhoeae*.

### Propriedades Farmacocinéticas

O sulbactam + ampicilina difunde-se rapidamente na maioria dos tecidos e fluidos do corpo humano. A penetração no cérebro e líquor é baixa, exceto quando as meninges estão inflamadas. Altas concentrações de sulbactam e ampicilina são encontradas no sangue após administração intravenosa ou intramuscular e ambos compostos têm meias-vidas de aproximadamente 1 hora. A maior parte de sulbactam + ampicilina é excretada inalterada na urina.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de sulbactam sódico + ampicilina sódica é contraindicado a pacientes com história de reação alérgica a qualquer penicilina ou a qualquer componente da fórmula.

**Sulbactam sódico + ampicilina sódica injetável está classificado na categoria B de risco na gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações graves e ocasionalmente fatais de hipersensibilidade (anafiláticas) foram relatadas em pacientes sob terapia com penicilinas incluindo sulbactam sódico + ampicilina sódica injetável. Estas reações são mais prováveis de ocorrer em indivíduos com história de hipersensibilidade a penicilinas e/ou reações de hipersensibilidade a múltiplos alérgenos. Foram relatados casos de indivíduos com história de hipersensibilidade a penicilinas que apresentaram reações graves quando tratados com cefalosporinas. Antes da terapia com penicilinas, deve ser feita pesquisa cuidadosa com relação a reações prévias de hipersensibilidade a penicilinas, cefalosporinas e outros alérgenos. Se reação alérgica ocorrer, sulbactam sódico + ampicilina sódica deve ser descontinuado e uma terapia apropriada instituída.

Reações anafiláticas graves requerem tratamento de emergência imediato com adrenalina. Oxigênio, esteroides intravenosos e controle das vias aéreas, incluindo intubação, devem ser administrados quando indicado.

Assim como qualquer preparação antibiótica, é essencial a constante observação de sinais de crescimento de organismos não suscetíveis, incluindo fungos. Caso ocorra superinfecção, sulbactam sódico + ampicilina sódica deve ser descontinuado e terapia apropriada instituída.

Diarreia associada a *Clostridium difficile* (CDAD) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, inclusive sulbactam sódico + ampicilina sódica, podendo variar em gravidade de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com antibacterianos altera a flora normal do cólon resultando em um crescimento excessivo de cepas de *C. difficile*.

As toxinas A e B produzidas por *C. difficile* contribuem para o desenvolvimento de CDAD. Hipertoxina produzida por cepas de *C. difficile* resultam em aumento da morbidade e mortalidade, uma vez que estas infecções podem ser refratárias a antimicrobianos e podem requerer colectomia. CDAD deve ser considerado para todos os pacientes que apresentam diarreia durante o uso de antibióticos. Há relatos que CDAD pode ocorrer em até dois meses após a administração de antibacterianos, portanto, é necessário cuidado na tomada do histórico médico e acompanhamento.

Assim como qualquer agente sistêmico potente, recomenda-se observação periódica para as possíveis disfunções dos sistemas orgânicos durante a terapia prolongada, o que inclui os sistemas renal, hepático e hematopoiético.

Isto é particularmente importante em recém-nascidos, especialmente prematuros, e na primeira infância.

Como a mononucleose infecciosa é de origem viral, sulbactam sódico + ampicilina sódica não deve ser utilizado neste tratamento.

Uma alta porcentagem de pacientes com mononucleose que receberam ampicilina desenvolveram *rash* cutâneo.

**Uso durante a Gravidez e Lactação:** Estudos de reprodução animal não revelaram evidência de alterações na fertilidade ou danos ao feto devido ao sulbactam e ampicilina. O sulbactam atravessa a barreira placentária. Entretanto, a segurança para uso durante a gravidez e lactação não foi estabelecida.

**Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas:** não há efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas conhecidos.

**Uso em Idosos:** as mesmas orientações dadas aos adultos devem ser seguidas para os pacientes idosos, observando-se as recomendações específicas para grupos de pacientes descritos nos itens 4. Contraindicações e 5. Advertências e Precauções.

**Uso em Crianças:** deve ser feito ajuste de dose conforme o recomendado no item 8. Posologia e Modo de Usar.

**Uso em Pacientes com Insuficiência Renal:** vide item 8. Posologia e Modo de Usar.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**alopurinol:** a administração concomitante de alopurinol e ampicilina aumenta substancialmente a incidência de *rash* em pacientes, quando comparada à administração de ampicilina isolada.

**aminoglicosídeos:** a mistura de ampicilina com aminoglicosídeos *in vitro* resultou em uma inativação mútua substancial. Se estes grupos de antibacterianos forem administrados concomitantemente, eles devem ser administrados em procedimentos independentes com um intervalo mínimo de 1 hora entre um medicamento e outro (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Estabilidade e Compatibilidade).

**anticoagulantes:** penicilinas parenterais podem produzir alterações na agregação plaquetária e nos testes de coagulação. Estes efeitos podem ser potencializados com anticoagulantes.

**agentes bacteriostáticos (cloranfenicol, eritromicina, sulfonamidas e tetraciclínas):** Agentes bacteriostáticos podem interferir com o efeito bactericida das penicilinas. Deve-se evitar a terapia concomitante.

**contraceptivos orais contendo estrógenos:** foram relatados casos de redução da eficácia do contraceptivo oral em mulheres que estavam recebendo ampicilina, resultando em gravidez não planejada. Embora esta associação seja fraca, as pacientes devem ser orientadas a utilizar um método contraceptivo alternativo ou adicional enquanto estiverem recebendo ampicilina.

**metotrexato:** o uso concomitante de metotrexato com penicilinas resultou em diminuição do *clearance* de metotrexato e em toxicidade a este fármaco. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados. Pode ser necessário um aumento das doses de leucovorina e administração por períodos mais prolongados.

**probenecida:** a probenecida diminui a secreção tubular renal da ampicilina e sulbactam quando utilizadas concomitantemente. Este efeito resulta em concentrações séricas aumentadas e prolongadas, meia-vida de eliminação prolongada e aumento do risco de toxicidade.

**interações com Testes Laboratoriais:** pode ser observada glicosúria falso-positiva em urinálise utilizando o reagente de Benedict, reagente de Fehling e de Clinitest<sup>TM</sup>. Após a administração de ampicilina a mulheres grávidas, foi observada diminuição transitória na concentração plasmática do estriol conjugado total, glicuronídeo-estriol, estrona conjugada e estradiol. Este efeito também pode ocorrer com a administração de sulbactam sódico + ampicilina sódica IM/IV.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Sulbactam sódico + ampicilina sódica injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C), protegido da luz e umidade, e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

A solução concentrada de sulbactam sódico + ampicilina sódica injetável para administração intramuscular deve ser utilizada dentro de 1 hora após reconstituição. Após o período de tempo indicado, a solução não utilizada deve ser descartada.

A administração intravenosa pode ser realizada por injeção "em bolus" num período mínimo de 3 minutos ou pode ser usada em diluições maiores como infusão intravenosa durante 15 a 30 minutos. Após o período de tempo indicado, a solução não utilizada deve ser descartada.

A solução diluída de sulbactam sódico + ampicilina sódica injetável deve ser conservada de acordo com a escolha do diluente compatível conforme indicado na tabela abaixo.

Diluente	Concentração máxima (mg/mL) (ampicilina/sulbactam)	Usar no período de:	
		25° C	4° C
Água para injetáveis	45 (30/15)	8 h	-
	45 (30/15)	-	48 h
	30 (20/10)	-	72 h
Solução isotônica de cloreto de sódio	45 (30/15)	8 h	-
	45 (30/15)	-	48 h
	30 (20/10)	-	72 h
Solução de glicose 5 % em água	30 (20/10)	2 h	-
	3 (2/1)	4 h	-
	30 (20/10)	-	4 h
Solução de Ringer Lactato	45 (30/15)	8 h	-
	45 (30/15)	-	24 h
Solução de lactato de sódio M/6	45 (30/15)	8 h	-
	45 (30/15)	-	8 h
Solução de glicose 5 % em NaCl 0,45 %	3 (2/1)	4 h	-
	15 (10/5)	-	4 h
Solução de açúcar invertido 10 % em água	3 (2/1)	4 h	-
	30 (20/10)	-	3 h

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

Características físicas e organolépticas do produto: sulbactam sódico + ampicilina sódica pó para solução injetável apresenta-se em frasco de vidro na forma de pó branco, e apresenta odor característico.

Solução reconstituída: forma uma solução essencialmente livre de materiais estranhos e sólidos não dissolvidos, depois da reconstituição de acordo com as instruções.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### INSTRUÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO

Sulbactam sódico + ampicilina sódica injetável pode ser administrado via intramuscular e via intravenosa. As seguintes diluições podem ser usadas:

<b>Dose total (g)</b>	<b>Dose Equivalente de sulbactam/ampicilina (g)</b>	<b>Embalagem</b>	<b>Volume de Diluente (mL)</b>	<b>Concentração Final Máxima (mg/mL)</b>
1,5	0,5 - 1,0	Frasco-ampola de 30 mL	3,2	125 - 250
3,0	1,0 - 2,0	Frasco-ampola de 30 mL	6,4	125 - 250

#### **Administração Intramuscular**

Sulbactam sódico + ampicilina sódica injetável pode também ser administrado por injeção intramuscular profunda. Para administração intramuscular, sulbactam sódico + ampicilina sódica injetável deve ser reconstituído com água estéril para injeção. Caso ocorra dor local, pode-se usar uma solução de cloridrato de lidocaína anidro 0,5% para a reconstituição do pó. A solução concentrada para administração intramuscular deve ser usada dentro de uma hora após reconstituição. Após o período de tempo indicado, a solução não utilizada deve ser descartada.

#### **Administração Intravenosa**

Para administração intravenosa, sulbactam sódico + ampicilina sódica injetável deve ser reconstituído com água para injetáveis, ou com os diluentes compatíveis. Para assegurar a completa dissolução, esperar a espuma dissipar para inspecionar visualmente. A dose pode ser administrada por injeção "em bolus" num período mínimo de 3 minutos ou pode ser usada em diluições maiores como infusão intravenosa durante 15 a 30 minutos. Após o período de tempo indicado, a solução não utilizada deve ser descartada. Sulbactam sódico + ampicilina sódica deve ser reconstituído somente com os diluentes compatíveis, os quais estão descritos na tabela do item 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento.

O prazo de validade de sulbactam sódica/ampicilina sódica reconstituído com os diferentes diluentes para infusão intravenosa também estão descritos na tabela item 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento.

#### **Estabilidade e Compatibilidade**

O sulbactam sódico é compatível com a maioria das soluções intravenosas, mas o mesmo não é observado com a ampicilina sódica, e desta maneira sulbactam sódico + ampicilina sódica injetável é pouco estável em soluções contendo glicose e outros carboidratos, não devendo ser misturado com produtos sanguíneos ou hidrolisados de proteínas. Sulbactam sódico + ampicilina sódica injetável é incompatível com aminoglicosídeos, sendo assim estes medicamentos não devem ser fisicamente misturados no mesmo frasco.

#### **POSOLOGIA**

##### **Uso em Adultos**

A dose usual de sulbactam sódico + ampicilina sódica varia de 1,5 g a 12 g por dia em doses divididas a cada 6 ou 8 horas até a dose máxima diária de 4 g de sulbactam. Infecções menos graves podem ser tratadas com administração a cada 12 horas.

<b>Gravidade da infecção</b>	<b>Dose diária de sulbactam sódico + ampicilina sódica injetável (g)</b>
Leve	1,5 até 3,0 (0,5+1,0 até 1,0+2,0)
Moderada	até 6,0 (2,0+4,0)
Grave	até 12,0 (4,0+8,0)

Maior ou menor frequência da dose pode ser indicada dependendo da gravidade da doença e da função renal do paciente. O tratamento é mantido normalmente até 48 horas após febre e outros sintomas anormais terem desaparecido. O tratamento é administrado normalmente por 5 a 14 dias, mas o período de tratamento pode ser estendido, ou nos casos de doenças mais graves, ampicilina adicional pode ser administrada.

No tratamento de pacientes com dieta restritiva de sódio deve-se notar que 1,5 g de sulbactam sódico + ampicilina sódica injetável contém aproximadamente 115 mg (5 mmol) de sódio.

Na profilaxia de infecções cirúrgicas a dose de 1,5 a 3,0 g de sulbactam sódico + ampicilina sódica injetável deve ser administrada no início da anestesia, o que permite tempo suficiente para atingir níveis séricos efetivos e concentração nos tecidos durante a cirurgia. A dose pode ser repetida a cada 6-8 horas. A administração é usualmente interrompida 24 horas após a maioria dos procedimentos cirúrgicos, a menos que a continuidade do tratamento com sulbactam sódico + ampicilina sódica injetável seja indicada.

No tratamento de gonorreia não complicada, sulbactam sódico + ampicilina sódica injetável deve ser administrado em dose única de 1,5 g.

Concomitantemente deve ser administrado 1,0 g de probenecida por via oral a fim de permitir concentrações plasmáticas de sulbactam e ampicilina por períodos mais prolongados.

#### **Uso em Recém-Nascidos, Primeira Infância e Crianças**

A dose de sulbactam sódico + ampicilina sódica injetável para a maioria das infecções em recém-nascidos, na primeira infância e em crianças é de 150 mg/kg/dia (correspondente a 50 mg/kg/dia de sulbactam e 100 mg/kg/dia de ampicilina). Em recém-nascidos, primeira infância e em crianças a dose é usualmente administrada a cada 6 ou 8 horas de acordo com a prática usual para ampicilina. Em recém-nascidos durante a primeira semana de vida (especialmente prematuros), a dose recomendada é de 75 mg/kg/dia (correspondendo a 25 mg/kg/dia de sulbactam e 50 mg/kg/dia de ampicilina) administrada a cada 12 horas.

#### **Uso em Pacientes com Insuficiência Renal**

Em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina  $\leq$  30 mL/min), a cinética de eliminação de sulbactam e ampicilina é afetada de maneira similar e, desta maneira, a razão plasmática entre um e outro fármaco deverá permanecer constante. A dose de sulbactam sódico + ampicilina sódica injetável em tais pacientes deve ser administrada com menos frequência, de acordo com a prática usual para ampicilina.

#### **Dose Omitida**

O plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se o paciente não receber uma dose deste medicamento, o médico deve redefinir a programação do tratamento.

O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Reações adversas associadas ao uso da ampicilina isolada podem ser observadas com o uso de sulbactam sódico + ampicilina sódica injetável.

Todas as reações adversas do medicamento listadas na bula estão presentes na MedDRA SOC. As reações adversas estão apresentadas na ordem de gravidade conforme cada categoria de frequência. A gravidade das reações adversas foram determinadas pela importância clínica.

#### Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:

*Comum:* anemia, trombocitopenia e eosinofilia.

*Incomum:* leucopenia e neutropenia.

*Frequência não conhecida:* anemia hemolítica, agranulocitose, trombocitopenia e púrpura.

#### Distúrbios do sistema imune:

*Frequência não conhecida:* choque anafilático e reação anafilactoide.

#### Distúrbios do sistema nervoso:

*Frequência não conhecida:* convulsão.

#### Distúrbios vasculares:

*Comum:* flebite.

#### Distúrbios gastrintestinais:

*Comum:* diarreia.

*Incomum:* vômito.

*Raro:* náusea e glossite.

*Frequência não conhecida:* colite pseudomembranosa, enterocolite, estomatite e descoloração da língua.

#### Distúrbios hepatobiliares:

*Comum:* hiperbilirrubinemia.

*Frequência não conhecida:* hepatite colestática, colestase, função hepática anormal e icterícia.

#### Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos:

*Incomum:* rash e prurido.

*Frequência não conhecida:* Síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, eritema multiforme, pustulose exantemática generalizada aguda e dermatite esfoliativa.

Distúrbios do sistema urinário e renal:

*Frequência não conhecida:* nefrite do túbulo intersticial.

Distúrbios gerais e condições do local da administração:

*Comum:* dor no local da injeção.

*Frequência não conhecida:* reação no local da injeção.

Investigacionais:

*Comum:* alamina aminotransferase aumentada e aspartato aminotransferase aumentada.

Categorias CIOMS III: Comum  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ); Incomum  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ); Raro  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$  ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ); Não conhecida: frequência que não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

As informações relacionadas à toxicidade aguda da ampicilina sódica e sulbactam sódico em humanos são limitadas. As manifestações que poderiam ser esperadas devido à superdose com o medicamento são principalmente extensões das reações adversas relatadas com o mesmo. Deve ser levado em consideração o fato de que altas concentrações de antibióticos beta-lactâmicos no líquor podem causar efeitos neurológicos, incluindo convulsões. Uma vez que a ampicilina e o sulbactam são removidos da circulação por hemodiálise, este procedimento pode aumentar a eliminação do fármaco se uma superdose ocorrer em pacientes com insuficiência renal.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

M.S. - 1.5167.0022

Farm. Resp.: Paulo Fernando Bertachini - CRF-GO nº 3.506

**Fabricado por:**

Aurobindo Pharma Limited

Hyderabad, Andhra Pradesh – Índia

**Importado por:**

Aurobindo Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Via Principal 06E, Qd. 09, Md. 12-15, DAIA

Anápolis-Goiás

CNPJ: 04.301.884/0001-75

Indústria Brasileira



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.**



P1508776

### Histórico de alteração da Bula

			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº Do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/11/2013	1002071133	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	28/11/2013	1002071133	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	28/11/2013	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA	VPS	Pó para solução injetável 0,5g+1g e 1g+2g
02/12/2013	1017581134	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/12/2013	1017581134	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/12/2013	<b>II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE</b> 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Pó para solução injetável 0,5g+1g e 1g+2g
17/03/2014	0190350141	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/03/2014	0190350141	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/03/2014	<b>II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE</b> 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Pó para solução injetável 0,5g+1g e 1g+2g
20/06/2014		(10452) - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2014		(10452) - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2014	<b>II) - INFORMAÇÕES AO PACIENTE</b> Não houve alteração para a bula do Paciente. Notificação obrigatória somente para disponibilização da bula no Bulário Eletrônico.  <b>II) – INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE</b> 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Pó para solução injetável 0,5g+1g e 1g+