

# **ampicilina sódica e sulbactam sódico**

**“Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999”**



Pó para solução injetável

1,5 g e 3 g

# **ampicilina sódica e subbactam sódico**

**“Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999”**



## **I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Nome genérico:** ampicilina sódica e subbactam sódico

## **APRESENTAÇÕES**

- **ampicilina e subbactam 1,5 g:** cada frasco-ampola contém ampicilina sódica equivalente a 1 g de ampicilina e subbactam sódico equivalente a 0,5 g de subbactam na forma de pó para solução injetável. Embalagens contendo 10 frascos-ampola.

- **ampicilina e subbactam 3 g:** cada frasco-ampola contém ampicilina sódica equivalente a 2 g de ampicilina e subbactam sódico equivalente a 1 g de subbactam na forma de pó para solução injetável. Embalagens contendo 10 frascos-ampola.

## **VIA INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSA**

## **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

## **COMPOSIÇÃO**

O produto contém ampicilina e subbactam na proporção de 2:1.

**ampicilina e subbactam 1,5 g:** cada frasco-ampola contém 1062,91 mg de ampicilina sódica equivalente a 1 g de ampicilina e 547,12 mg de subbactam sódico equivalente a 500 mg de subbactam.

**ampicilina e subbactam 3 g:** cada frasco-ampola contém 2125,81 mg de ampicilina sódica equivalente a 2 g de ampicilina e 1094,24 mg de subbactam sódico equivalente a 1 g de subbactam.

## **II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

Ampicilina sódica e subbactam sódico 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.

Ampicilina sódica e subbactam sódico 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, ampicilina sódica e subbactam sódico 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 ampicilina sódica e subbactam sódico no tratamento de infecções da pele e estruturas dérmicas. De 99 pacientes pediátricos avaliados, 60 pacientes receberam tratamento com ampicilina sódica e subbactam sódico, e 39 pacientes receberam doses de cefuroxima intravenosa. Este estudo demonstrou resultados similares entre pacientes tratados com ampicilina sódica e subbactam sódico e cefuroxima.

Regime Terapêutico	Sucesso Clínico	Falha Clínica
ampicilina sódica e subbactam sódico	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 suscetibilidade 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 e 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 e 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 suscetibilidade 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 e 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 epiglote aguda foram tratadas com ampicilina e 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 e sulbactam é comparável em eficácia à cefoxitina, clindamicina/gentamicina e metronidazol/gentamicina no tratamento de infecções ginecológica e obstétricas como celulite após histerectomia, endometriose, doença inflamatória pélvica. A taxa de cura com ampicilina e 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 e 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 e 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 e sulbactam por via IM é efetiva no tratamento da pneumonia lobar. Nesse estudo, 20 pacientes foram tratados com a associação ampicilina e 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 e 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) e 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 e 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 e sulbactam também parece ser tão efetiva quanto o uso de ampicilina e 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 e sulbactam 500 mg ou metronidazol 1 g e 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 o sulbactam é um fármaco inibidor irreversível da maioria das betalactamas 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 administrada 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 betalactâmicos isolados.

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

A combinação sulbactam sódico e 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 betalactamases positivas como negativas); *Branhamella catarrhalis*; anaeróbicos, 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

A ampicilina e sulbactam difundem-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 ampicilina e sulbactam são encontradas no sangue após administração intravenosa ou intramuscular e ambos compostos têm meias-vidas de aproximadamente 1 hora. A maior parte de ampicilina e sulbactam é excretada inalterada na urina.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

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

**Ampicilina sódica e sulbactam sódico 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 ampicilina sódica e sulbactam sódico. 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 ocorrer reação alérgica, ampicilina sódica e sulbactam sódico 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, ampicilina sódica e sulbactam sódico 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 e 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, ampicilina sódica e sulbactam sódico 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 à ampicilina e sulbactam. 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 conhecidos na habilidade de dirigir e operar máquinas.

**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 tetraciclinas):** 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 ampicilina sódica e sulbactam sódico IM/IV.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Ampicilina sódica e sulbactam sódico 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.

**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.**

A solução concentrada de ampicilina sódica e sulbactam sódico 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 solução diluída de ampicilina sódica e sulbactam sódico deve ser conservada de acordo com a escolha do diluente compatível conforme indicado na tabela do item 8. **POSOLOGIA E MODO DE USAR – Estabilidade e Compatibilidade.**

Características do produto: pó para solução injetável apresenta-se em frasco de vidro na forma de pó cristalino branco à quase branco.

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

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### MODO DE USAR

**Atenção: frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40x12, que aumentam a incidência de pequenos fragmentos de rolha serem levados para dentro do frasco durante o procedimento. Agulhas 30x8 ou 25x8, embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolha para dentro dos frascos. Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.**

### AMPICILINA E SULBACTAM 1,5 g

#### USO INTRAMUSCULAR

##### Reconstituição

**Diluente:** água para injetáveis ou Lidocaína 0,5%. **Volume:** 3,2 mL

**Aparência após a reconstituição:** solução essencialmente livre de materiais estranhos e sólidos não dissolvidos.

Para assegurar a completa dissolução, esperar a espuma dissipar para inspecionar visualmente.

**Estabilidade após reconstituição:** 1 hora em temperatura ambiente (25°C). Após esse período, a solução não utilizada deve ser descartada.

#### USO INTRAVENOSO

#### INTRAVENOSA DIRETA

##### Reconstituição

**Diluente:** água para injetáveis. **Volume:** 3,2 mL

**Aparência após reconstituição:** solução essencialmente livre de materiais estranhos e sólidos não dissolvidos.

Para assegurar a completa dissolução, esperar a espuma dissipar para inspecionar visualmente.

**Estabilidade após reconstituição com água para injetáveis:** 1 hora em temperatura ambiente (25°C). Após esse

período, a solução não utilizada deve ser descartada.

**Tempo de Injeção:** mínimo de 3 minutos.

## INFUSÃO INTRAVENOSA

### Reconstituição

**Diluente:** água para injetáveis. **Volume:** 3,2 mL.

**Aparência após reconstituição:** solução essencialmente livre de materiais estranhos e sólidos não dissolvidos.

Para assegurar a completa dissolução, esperar a espuma dissipar para inspecionar visualmente.

**Estabilidade após reconstituição com água para injetáveis:** 1 hora em temperatura ambiente (25°C). Após esse período, a solução não utilizada deve ser descartada.

### Diluição

**Diluente:** ver diluentes compatíveis, concentração máxima e estabilidade da solução após diluição na tabela do item **Estabilidade e Compatibilidade**.

**Tempo de Infusão:** 15 a 30 minutos.

## AMPICILINA E SULBACTAM 3 g

## USO INTRAMUSCULAR

### Reconstituição

**Diluente:** água para injetáveis ou Lidocaína 0,5%. **Volume:** 6,4 mL.

**Aparência após a reconstituição:** solução essencialmente livre de materiais estranhos e sólidos não dissolvidos.

Para assegurar a completa dissolução, esperar a espuma dissipar para inspecionar visualmente.

**Estabilidade após reconstituição:** 1 hora em temperatura ambiente (25°C). Após esse período, a solução não utilizada deve ser descartada.

## USO INTRAVENOSO

## INTRAVENOSA DIRETA

### Reconstituição

**Diluente:** água para injetáveis. **Volume:** 6,4 mL.

**Aparência após reconstituição:** solução essencialmente livre de materiais estranhos e sólidos não dissolvidos.

Para assegurar a completa dissolução, esperar a espuma dissipar para inspecionar visualmente.

**Estabilidade após reconstituição com água para injetáveis:** 1 hora em temperatura ambiente (25°C). Após esse período, a solução não utilizada deve ser descartada.

**Tempo de Injeção:** mínimo de 3 minutos.

## INFUSÃO INTRAVENOSA

### Reconstituição

**Diluente:** água para injetáveis. **Volume:** 6,4 mL.

**Aparência após reconstituição:** solução essencialmente livre de materiais estranhos e sólidos não dissolvidos.

Para assegurar a completa dissolução, esperar a espuma dissipar para inspecionar visualmente.

**Estabilidade após reconstituição com água para injetáveis:** 1 hora em temperatura ambiente (25°C). Após esse período, a solução não utilizada deve ser descartada.

### Diluição

**Diluente:** ver diluentes compatíveis, concentração máxima e estabilidade da solução após diluição na tabela do item **Estabilidade e Compatibilidade**.

**Tempo de Infusão:** 15 a 30 minutos.

### Concentração após reconstituição

Após reconstituição para administração via intramuscular ou intravenosa, o produto tem a seguinte concentração:

Dose Total (g)	Dose Equivalente de ampicilina e sulbactam	Volume de Diluente (mL)	Concentração Final Máxima de ampicilina (mg/mL)	Concentração Final Máxima de sulbactam (mg/mL)
1,5	ampicilina 1 g e sulbactam 0,5 g	3,2	250	125
3,0	ampicilina 2 g e sulbactam 1 g	6,4	250	125

## **Estabilidade e Compatibilidade**

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

Diluente	Concentração máxima (mg/mL) Ampicilina sódica e sulbactam sódico total (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)	-	4h
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

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

## **POSOLOGIA**

### **Uso em Adultos**

A dose usual de ampicilina sódica e sulbactam sódico 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.

Gravidade da Infecção	Dose diária ampicilina + sulbactam (g)
Leve	1,5 (1 + 0,5) até 3 2+1)
Moderada	até 6 (4+2)
Grave	até 12 (8+4)

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 ampicilina sódica e sulbactam sódico contém aproximadamente 115 mg (5 mmol) de sódio.

Na profilaxia de infecções cirúrgicas a dose de 1,5 a 3 g de ampicilina sódica e sulbactam sódico 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 ampicilina sódica e sulbactam sódico seja indicada.

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

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.

### **Tabela de Reações Adversas**

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Comum <math>\geq</math> 1/100 a &lt; 1/10</b>	<b>Incomum <math>\geq</math> 1/1000 a &lt; 1/100</b>	<b>Raro <math>\geq</math> 1/10000 a &lt; 1/1000</b>	<b>Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir de dados disponíveis)</b>
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Anemia Trombocitopenia Eosinofilia	Leucopenia Neutropenia		Anemia hemolítica Agranulocitose Trombocitopenia Púrpura
Distúrbios do sistema imune				Choque anafilático e reação anafilactoide
Distúrbios do sistema nervoso				Convulsão
Distúrbios Vasculares	Flebite			
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia	Vômito	Náusea Glossite	Colite pseudomembranosa Enterocolite Estomatite Descoloração da língua.
Distúrbios hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia			Hepatite colestática Colestase Função hepática anormal Icterícia
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos		Rash Prurido		Síndrome de Stevens-Johnson Necrose epidérmica tóxica Eritema multiforme Pustulose exantemática generalizada aguda Dermatite esfoliativa

Classe de sistemas de órgãos	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Incomum $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir de dados disponíveis)
Distúrbios do sistema urinário e renal				Nefrite do túbulo-intersticial
Distúrbios gerais e condições do local da administração	Dor no local da injeção			Reação no local de injeção
Investigacionais	Alanina aminotransferase aumentada 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 betalactâmicos 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.**

## III - DIZERES LEGAIS

Registro MS nº 1.5562.0032

Farm. Resp.: Sidnei Bianchini Junior - CRF-SP N° 63.058

### **Fabricado por:**

Aurobindo Pharma Limited

Hyderabad – Andhra Pradesh - Índia

### **Importado por:**

Antibióticos do Brasil Ltda

Rod. Professor Zeferino Vaz, SP-332, Km 135 – Cosmópolis – SP.

CNPJ 05.439.635/0001-03

Indústria Brasileira

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**



**Anexo B**  
**Histórico de alteração da Bulas**

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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	
17/03/2014		10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Reações Adversas;	VPS	Pó para solução injetável 1,5g e 3g.	
29/11/2013	1012063/13-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Nome do medicamento; nome genérico Resultados de eficácia; Reações Adversas	VPS	Pó para solução injetável 1,5g e 3g.	
12/07/2013	0564967/13-6	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12		Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário.	VPS	Pó para solução injetável 1,5g e 3g. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	