

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ampicilina

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

ampicilina cápsula 500 mg. Embalagem contendo 12 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de 500 mg contém:

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| ampicilina tri-hidratada..... | 577,40 mg |
| (equivalente a 500 mg de ampicilina) | |
| excipientes q.s.p. | 1 cápsula |
| (estrato de magnésio). | |

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A **ampicilina** está indicada para o tratamento de infecções causadas por microrganismos sensíveis à ampicilina, tais como infecções do trato urinário, respiratório, digestivo e biliar. Infecções localizadas ou sistêmicas especialmente causadas por germes do grupo esterococos, *Haemophilus*, *Proteus*, *Salmonella* e *E.coli*. Também indicada nas infecções bucais, extrações infectadas e outras intervenções cirúrgicas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Brumfitt e cols. ¹ realizaram um estudo aberto controlado envolvendo 45 pacientes portadores de infecções do trato urinário. Os pacientes foram tratados com ampicilina (500 mg VO a cada 8 h) ou nitrofurantoína (100 mg VO a cada 6 h), durante 5 dias. Após 48 h de tratamento, 93% dos pacientes tratados com ampicilina e 65% daqueles tratados com nitrofurantoína preenchem critério de cura. A reavaliação feita após 6 a 12 semanas do término do tratamento mostrou 84% de cura para ampicilina e 56% para nitrofurantoína. A tolerabilidade à ampicilina foi boa, com um desenvolvendo sintomas de hipersensibilidade no 4º dia de tratamento e uma paciente desenvolvendo candidíase vaginal no 5º dia de tratamento.

O esquema antibiótico ampicilina-gentamicina-clindamicina (AGC) foi comparado com cefotaxima-clindamicina (CC) em 97 crianças com apendicite complicada. 42/47 crianças tratadas com AGC e 48/50 crianças tratadas com CC apresentaram evolução favorável ao término do tratamento (P =NS). Não se observaram diferenças entre os grupos em relação a duração da antibioticoterapia, febre, leucocitose e tempo de hospitalização. A tolerabilidade aos tratamentos foi semelhante. Os autores concluíram que os dois esquemas terapêuticos são equivalentes em crianças com apendicite complicada. ²

Yunus e cols. compararam a ampicilina com sulfametoxazol-trimetoprim no tratamento de disenteria por *Shigella*. Os pacientes responderam bem ao tratamento, sem diferença significativa entre os grupos em relação ao tempo para negatização da coprocultura (1,4 dias), desaparecimento da febre (2,7 dias) e negatização dos leucócitos fecais (3 dias), embora os sintomas (dor abdominal, tenesmo, sangue e muco nas fezes) tenham desaparecidos mais rapidamente no grupo tratado com sulfametoxazol-trimetoprim. Não houve nenhuma

evidência de toxicidade a qualquer um dos tratamentos. Em conclusão, ambos os tratamentos são eficazes para a shigellose, e sulfametoxazol-trimetoprim se associa a melhora clínica mais rápida que ampicilina.

O tratamento da meningite bacteriana com ampicilina foi comparado com cloranfenicol de longa duração em 528 crianças, em um estudo aberto controlado. O desfecho primário, taxa de mortalidade acumulada no D4 de tratamento, foi equivalente nos dois grupos de tratamento (ampicilina, 24,5%; cloranfenicol, 28%; RR 1,14; IC95% 0,86-1,52). Ambos os tratamentos foram bem tolerados. ⁴

A Sociedade Europeia de Cardiologia, em suas Diretrizes para Tratamento da Endocardite Infecçiosa, recomenda a ampicilina para profilaxia antimicrobiana de endocardite bacteriana antes de procedimentos dentários (2 g VO ou IV para adultos ou 50 mg/kg VO ou IV para crianças, em dose única 30-60 min antes do procedimento). Além disso, a ampicilina é recomendada como parte do esquema antimicrobiano empírico de endocardite bacteriana grave adquirida na comunidade enquanto o patógeno ainda não foi isolado ou nas endocardites causadas por *Enterococcus* spp. ⁵

Kvale e cols. ⁶ avaliaram o esquema de tratamento da uretrite gonocócica com 3,5 g de ampicilina oral em dose única associada à probenecida em 202 homens. A taxa de cura foi de 96%, significativamente superior ao tratamento com ampicilina isolada ou com doses de até 7,5 g de fenoximetil-penicilina.

1. Brumfitt W., Percival A. Carter M.J.. Treatment of Urinary-Tract Infections with Ampicillin. *Lancet* **1962**; 279(7221): 130-133.
2. Schropp K.P., Kaplan S., Golladay E.S., King D.R., Pokorny W., Mollitt D.L., Wise W.E. Jr, Mason E.O.. A randomized clinical trial of ampicillin, gentamicin and clindamycin versus cefotaxime and clindamycin in children with ruptured appendicitis. *Surg Gynecol Obst* **1991**; 172(5): 351-356.
3. Yunus M., Mizanur Rahman A.S., Farooque A.S., Glass R.I.. Clinical trial of ampicillin v. trimethoprim-sulphamethoxazole in the treatment of Shigella dysentery. *J Trop Med Hyg* **1982**; 85(5): 195-199.
4. Pécoul B., Varaine F., Keita M., Soga G., Djibo A., Soula G., Abdou A., Etienne J., Rey M.. Long-acting chloramphenicol versus intravenous ampicillin for treatment of bacterial meningitis. *Lancet* **1991**; 338(8771): 862-866.
5. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J* **2015**; 36: 3075-3123.
6. Kvale P.A., Keys T.F., Johnson D.W., Holmes K.K.. Single oral Dose Ampicillin-Probenecid Treatment of Gonorrhea in Men. *JAMA* **1971**; 215(9): 1449-1453.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A **ampicilina** ou ácido 6[D(-)alfa-aminofenilacetamido] penicilânico, é um antibiótico bactericida, semi sintético, derivado do núcleo fundamental das penicilinas, o ácido 6-aminopenicilânico. Relatos de estudos *in vitro* demonstraram sensibilidade à **ampicilina** para os seguintes microorganismos:

- **Gram-positivos:** estreptococos alfa e beta hemolíticos; *Streptococcus pneumoniae*; estafilococos não produtores de penicilinase, *Bacillus anthracis*, *Clostridium sp*, *Corynebacterium xerosis* e a maioria das **cepas de enterococci**.
- **Gram-negativos:** *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis* e muitas **cepas de Salmonella** (incluindo *Salmonella typhosa*), *Shigella* e *Escherichia coli*.

Farmacocinética

Absorção

A **ampicilina** é estável na presença de ácido gástrico, sendo bem absorvida pelo trato gastrointestinal. Difunde-se rapidamente na maioria dos tecidos e fluidos do organismo. A penetração no líquido e no cérebro, entretanto, somente ocorre na presença de inflamação meníngea.

A **ampicilina** é largamente excretada sob a forma ativa na urina. De todas as penicilinas, é a que se fixa em menor grau a proteínas plasmáticas. Níveis séricos de aproximadamente 2,0 mcg/mL foram alcançados 1 a 2 horas após a administração oral de 250 mg de **ampicilina** para indivíduos adultos. Níveis significativos foram detectados por 6 horas. Os níveis séricos obtidos após injeção intramuscular são proporcionais à dose administrada. Níveis de aproximadamente 40,0 mcg/mL foram alcançados meia hora após injeção de 1.000 mg IM em indivíduos adultos. Níveis mais elevados podem ser obtidos com a administração endovenosa, dependendo da dose e da velocidade de infusão.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A **ampicilina** é contraindicada em pacientes com história de reações de hipersensibilidade às penicilinas e/ou demais componentes da formulação. Não deve ser administrada a pacientes sensíveis a outros antibióticos beta-lactâmicos, por exemplo as cefalosporinas, devido à ocorrência de alergia cruzada.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Recomenda-se a realização de testes bacteriológicos para determinação dos microorganismos causadores do processo infeccioso, assim como a sensibilidade destes à **ampicilina**, antes da instituição de qualquer medicação antimicrobiana. Para se determinar a susceptibilidade relativa *in vitro* pelo método *Kirby-Bauer*, deve-se utilizar discos com 10 mcg de **ampicilina**. Reações de hipersensibilidade sérias e ocasionalmente fatais foram registradas em pacientes sob tratamento com penicilinas. Ainda que a anafilaxia seja mais frequente como consequência da terapêutica injetável, há casos em que ocorreu com a administração oral de penicilinas. Indivíduos com hipersensibilidade a múltiplos alérgenos são mais susceptíveis a estas reações. Tem sido descritos casos de indivíduos com história de hipersensibilidade às penicilinas que apresentaram reações intensas quando tratados com cefalosporinas. Antes de se iniciar terapêutica com penicilinas, deve-se realizar anamnese criteriosa sobre história de hipersensibilidade às penicilinas, cefalosporinas ou outros alérgenos. Caso ocorram reações alérgicas, deve-se instituir tratamento adequado e considerar a interrupção do uso do medicamento. Reações anafiláticas intensas requerem tratamento de emergência com adrenalina, oxigênio, corticosteroides intravenosos e controle respiratório, incluindo intubação traqueal, se necessário. A possibilidade de superinfecção por patógenos micóticos ou bacterianos deve ser avaliada quando o produto for utilizado por tempo prolongado. Nestes casos, deve-se instituir terapêutica adequada. Sugere-se maior espaçamento das doses (a cada 12 ou 16 horas) para o tratamento de infecções sistêmicas, embora doses usuais possam ser empregadas para infecções do trato urinário.

Exames laboratoriais: Assim como para qualquer droga potente, avaliações periódicas das funções renal, hepática e hematopoiética devem ser realizadas, durante tratamentos prolongados.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em idosos: Não há dados sobre advertências e recomendações quanta ao uso deste medicamento em pacientes idosos. Deve-se seguir as orientações gerais descritas na bula. Contudo, o tratamento deve ser iniciado com a dose mínima.

Gravidez: CATEGORIA “C” DE RISCO NA GRAVIDEZ. Não foram realizados estudos em animais nem em mulheres grávidas sobre o uso deste medicamento. A prescrição deste medicamento depende da avaliação do risco/benefício para o paciente..

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO DO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA.

Lactação: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação do risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente. Pequenas concentrações de **ampicilina** foram detectadas no leite materno. Os efeitos para o lactente, caso existam, não são conhecidos. Deve-se ter atenção à possibilidade de sensibilização dos lactentes (risco de alergia), e para o desenvolvimento de resistência na flora intestinal. A **ampicilina** deve ser administrada com cautela a mulheres que estão em fase de amamentação.

Carcinogênese, mutagênese e dano à fertilidade: A **ampicilina** demonstrou-se não mutagênica nos testes de Ames. Não foram realizados estudos de longa duração em animais para avaliar o potencial carcinogênico. Efeitos deletérios sobre a fertilidade humana não são conhecidos.

Uso em portadoras de insuficiência hepática e/ou renal: pode haver acúmulo de **ampicilina** em pacientes com comprometimento intenso da função renal (clearance de creatinina menor que 30 mL/minuto). Nos pacientes com insuficiência renal, a excreção da **ampicilina** é retardada; dependendo do nível da insuficiência, pode ser necessária reduzir a dose máxima diária.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas: Não há evidências de que a **ampicilina** diminua a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pacientes recebendo alopurinol para o tratamento de hiperuricemia parecem estar predispostos ao desenvolvimento de erupções cutâneas induzidas pela **ampicilina**. A **ampicilina** tem sido associada com uma redução na excreção urinária de estrógenos endógenos em pacientes grávidas e em casos isolados de irregularidade menstrual e gravidez não planejada em pacientes recebendo contraceptivos orais. A probenecida diminui a taxa de excreção das penicilinas, assim como prolonga e aumenta os seus níveis séricos.

Interações em testes laboratoriais: As penicilinas podem interferir com a medida da glicosúria com o método do sulfato de cobre, ocasionando falsos resultados de acréscimo ou diminuição. Esta interferência não ocorre com o método da glicose oxidase.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A **ampicilina** deve ser mantida em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade.

Prazo de validade: 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.

Características do medicamento

Cápsula dura de gelatina de corpo e tampa brancos opacos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As cápsulas devem ser ingeridas com um pouco de líquido, preferencialmente água. A ingestão de alimentos interfere na absorção da **ampicilina**, portanto, recomenda-se tomar o medicamento 30 minutos a 1 hora antes das refeições.

Conservar o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (15-30°C), protegido da umidade, até o uso total do medicamento. Administrar por via oral.

POSOLOGIA

A garantia de níveis sanguíneos eficazes em virtude de sua estabilidade no meio gastrointestinal indica a via oral para a administração da **ampicilina**. Nos impedimentos, usar a via injetável, passando a via oral assim que possível.

A critério médico e de acordo com a maior ou menor gravidade da infecção recomenda-se a seguinte posologia:

| INFECÇÃO | ADULTOS (*) |
|-------------------------------|---------------------------------------|
| Vias respiratórias | 250 mg a 500 mg a cada 6 horas |
| Trato gastrointestinal | 500 mg a cada 6 horas |
| Vias geniturinárias | 500 mg a cada 6 horas |
| Meningite bacteriana | 8 g a 14 g a cada 24 horas |

(*) Podem ser necessárias doses maiores para infecções graves.

Doses menores que as recomendadas na tabela acima não devem ser utilizadas. Em infecções graves, o tratamento poderá ser prolongado por várias semanas, e mesmo doses mais elevadas poderão ser necessárias. Os pacientes devem continuar o tratamento pelo menos por 48 a 72 horas após cessarem todos os sintomas ou as culturas tornarem-se negativas.

As infecções por estreptococos hemolíticos requerem um mínimo de dez dias de tratamento para evitar manifestações de febre reumática ou glomerulonefrite. Nas infecções crônicas das vias geniturinárias e gastrointestinais são necessárias frequentes avaliações bacteriológicas e clínica, assim como exames pós-tratamento repetidos por vários meses, para confirmação de cura bacteriológica.

Infecção por *Neisseria gonorrhoeae*: infecções uretrais, cervicais, retais e faríngeas em adultos podem ser tratadas com dose única de 3,5 g de **ampicilina**, associada a 1 g de probenecida, administradas simultaneamente. Deve-se realizar acompanhamento, por meio de culturas, de 4 a 7 dias, em homens, e de 7 a 14 dias, em mulheres, após o tratamento. Todos os pacientes com gonorreia devem fazer testes sorológicos para sífilis na época do diagnóstico. Pacientes com sorologia negativa, que não apresentam lesão suspeita de sífilis devem fazer acompanhamento de controle com sorologia mensal durante quatro meses, para detectar possível sífilis mascarada pelo tratamento de gonorreia.

Pacientes com gonorreia, que apresentam sífilis concomitante, devem receber tratamento adicional apropriado para sífilis, de acordo com seu estágio.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas da **ampicilina** estão listadas de acordo com a sua frequência de incidência. Nesta lista, a frequência das reações está dividida da seguinte forma: reações muito comuns ($\geq 1/10$); reações comuns ($< 1/10$ e $\geq 1/100$); reações incomuns ($< 1/100$ e $\geq 1/1.000$); reações raras ($< 1/1.000$ e $\geq 1/10.000$); reações muito raras ($< 1/10.000$).

Reações comuns

- Gastrointestinal: diarreia, náusea, vômito
- Pele e anexos: rash cutâneo.

Reações incomuns

- Gastrointestinal: epigastralgia
- Pele e anexos: urticária, prurido
- Sistema imunológico: reações de hipersensibilidade

Reações raras

- Gastrointestinal: colite pseudomembranosa, hepatite medicamentosa.
- Pele e anexos: erupção cutânea pustulosa, vasculite, pápulas cutâneas, eritema multiforme, língua pilosa, candidíase mucocutânea, alteração da coloração do esmalte dentário.
- Sistema imunológico: reação semelhante à doença do soro, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, edema de glote.
- Sistema nervoso: convulsões, ansiedade, insônia, confusão mental, tontura, inquietação, alteração de comportamento.
- Alterações em exames laboratoriais: alterações em testes de função hepática.
- Sangue: plaquetopenia, leucopenia, agranulocitose, anemia hemolítica auto-imune, eosinofilia, anemia
- Sistema urinário: nefrite intersticial, cristalúria.

NOTA: Urticária, erupção cutânea e reações semelhantes a doença do soro podem ser controladas com anti-histamínicos e, se necessário, corticosteroides sistêmicos. Sempre que tais reações ocorrerem, o uso da **ampicilina** deve ser interrompido, a menos que, na opinião do médico, a condição a ser tratada coloque em

risco a vida do paciente, e somente possa ser erradicada com o uso do **ampicilina**. Reações anafiláticas intensas requerem uso imediato de adrenalina, oxigênio e corticosteroides intravenosos.

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 penicilinas apresentam toxicidade direta mínima no homem. É improvável que efeitos tóxicos graves resultem de ingestão, mesmo que em altas doses. Em caso de superdose com aminopenicilinas, sintomas urológicos, tais como hematúria e cristalúria, cistite hemorrágica, nefrite intersticial, oligúria, hipercalemia e/ou insuficiência renal, ocorreram em casos isolados, os quais foram reversíveis, sem sequelas permanentes.

Se altas concentrações são atingidas no líquido cefalorraquidiano, sintomas neurológicos incluindo convulsões podem ocorrer.

Pacientes com disfunção renal são mais susceptíveis a apresentar níveis sanguíneos tóxicos. Como não há antídoto específico, o tratamento, se necessário, deve ser de suporte. A **ampicilina** pode ser removida por hemodiálise, mas não por diálise peritoneal.

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

III) DIZERES LEGAIS

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

Reg. M.S.: 1.0047.0430
Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher
CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi aprovada em 04/03/2016.

Fabricado por:
Sandoz GmbH
Biochemiestrasse, 10 -Kundl - Áustria

Registrado e Importado por:
Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16 - Indústria Brasileira