

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ampicilina Labesfal, 500 mg, pó para solução injectável
Ampicilina Labesfal, 1000 mg, pó para solução injectável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ampicilina Labesfal, 500 mg: Cada frasco para injectáveis contém 500 mg de ampicilina (sob a forma de ampicilina sódica).

Ampicilina Labesfal, 1000 mg: Cada frasco para injectáveis contém 1000 mg de ampicilina (sob a forma de ampicilina sódica).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injectável

Pó branco ou quase branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A Ampicilina Labesfal está indicada para o tratamento das seguintes infecções bacterianas, graves a moderadamente graves, causadas por microrganismos Gram positivo e Gram negativo susceptíveis à ampicilina (ver secção 5.1):

- Infecções do tracto respiratório superior: otite média aguda, faringite aguda, sinusite aguda bacteriana;
- Abcesso periodontogénico (ver secção 4.4);
- Infecções da tracto respiratório inferior: exacerbão aguda de bronquite crónica, pneumonia adquirida na comunidade (ver secção 4.4)
- Infecções do tracto urinário: cistite bacteriana aguda, pielonefrite aguda (ver secção 4.4);
- Gonorreia (ver secção 4.4)
- Infecções entéricas: salmonelose, shigelose (ver secção 4.4)

Devem ser tomadas em consideração as orientações oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Dose usual para adultos:

250 mg - 500 mg (base anidra) com intervalos de 6 horas.

Em casos de infecções por *Neisseria gonorrhoeae* administrar uma dose única: 3,5 g (base anidra) de Ampicilina concomitantemente com 1 g de probenicida.

A dose máxima prescrita usualmente para adultos é até 6 g de Ampicilina (base anidra) por dia.

Dose pediátrica usual:

- Lactentes e crianças com peso até 20 kg: Administrar 12,5 a 25 mg de Ampicilina (base anidra) por kg de peso corporal em intervalos de 6 horas ou 16,7 a 33 mg/ kg de peso corporal em intervalos de 8 horas.

- Crianças com peso superior a 20 kg: Seguir a posologia usual para adultos.

Nota: Dependendo do tipo e da severidade da infecção, alguns lactentes e crianças podem requerer até 200 mg de Ampicilina (base anidra) por kg de peso corporal diariamente em doses repartidas.

No caso de administração da Ampicilina a insuficiente renais, convém espaçar as tomas, tendo em conta a clearance de creatinina.

O título indicativo, tomar-se - à como posologia de base ¼ da posologia diária dos doentes com função renal normal (ou seja 500 mg), administrada segundo o seguinte esquema:

Clearance de creatinina	Intervalos
≥ 50 ml/ min.	6 horas (dose diária total idêntica à do indivíduo com função renal normal)
10 - 50 ml/ min.	9 horas
≤ 10 ml/ min.	12 - 15 horas

Em caso de hemodiálise administrar 500 mg em intervalos de 6 a 8 horas (recomenda-se que, no dia de realização de hemodiálise, a dose seja administrada depois da sessão).

Diálise peritoneal: administrar 250 mg em intervalos de 12 horas.

Modo de administração:

A Ampicilina Labesfal pode ser administrada por via Intravenosa ou por via intramuscular.

Velocidade de administração por via intravenosa:

Dose	Tempo de administração
125 mg	3 a 5 minutos
250 mg	3 a 5 minutos
500 mg	3 a 5 minutos
1000 mg	pelo menos 10 a 15 minutos
2000 mg	pelo menos 10 a 15 minutos

Após reconstituição com água para preparações injectáveis, a solução apresenta-se límpida, incolor a ligeiramente amarelada.

Para as instruções de reconstituição do produto antes da administração ver secção 6.6.

4.3 Contra-indicações

Ampicilina Labesfal está contra-indicada em doentes com:

- hipersensibilidade à substância activa; deve ser tida em conta alergia cruzada aos β -lactâmicos como as cefalosporinas
- mononucleose infecciosa

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deve ter-se em conta a possibilidade de aparecimento de superinfecções por outros microrganismos patogénicos durante a terapêutica com ampicilina. Estas infecções poderão ter origem fúngica (por exemplo candidíase) ou bacteriana (por exemplo, colite pseudomembranosa, na maior parte dos casos causada por Clostridium difficile, responsável por quadro clínico de diarreia grave persistente, durante ou após o tratamento com ampicilina).

Se estas ocorrerem deve ser instituída terapêutica apropriada. Em caso de colite pseudo-membranosa a terapêutica com Ampicilina Labesfal deve ser descontinuada.

Os sistemas renal, hepático e hematológico devem ser avaliados periodicamente durante terapia prolongada com ampicilina.

Cuidados Especiais:

O aparecimento de manifestações alérgicas impõe a paragem do tratamento. As reacções de hipersensibilidade (anafilaxia) graves e por vezes fatais foram excepcionalmente observadas nos doentes tratados com penicilina A.

A sua administração necessita de um interrogatório prévio.

Perante os antecedentes de alergia típica a estes produtos a contra-indicação é formal.

A alergia às penicilinas é cruzada com a alergia às cefalosporinas em 5 a 10% dos casos. Isto leva à não administração de penicilinas a indivíduos com alergia conhecida às cefalosporinas.

Abcesso periodontogénico

O tratamento de abcessos periodontogénicos com ampicilina por via intravenosa deverá ser considerado sobretudo nos casos graves com sinais ou sintomas sistémicos (febre, adenopatias). Quando se suspeite que a infecção é causada por microrganismos anaeróbios, com resistência à penicilina, o tratamento com ampicilina poderá não ser adequado.

Infecções dos tractos respiratório e urinário, Gonorreia, Shigelose
A ampicilina não é, habitualmente, a substância de primeira escolha para o tratamento destas situações clínicas, tendo em conta a possibilidade de resistência à ampicilina dos principais microrganismos envolvidos.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Não se recomenda o uso concomitante com:

Alopurinol

Doentes medicados com alopurinol para o tratamento de hiperuricemias parecem apresentar maior predisposição para o desenvolvimento de exantema cutâneo alérgico quando medicados simultaneamente com ampicilina.

Recomenda-se precaução quando a ampicilina é administrada concomitantemente com:

Probenecida

Pela inibição da eliminação renal da ampicilina, a administração concomitante de probenecida leva a um aumento das concentrações de ampicilina no sangue e na bálsis.

Contraceptivos hormonais orais

A administração de ampicilina pode diminuir, transitoriamente, os níveis plasmáticos de estrogénios e progesterona e pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais.

Consequentemente, recomenda-se que sejam adoptadas medidas contraceptivas não hormonais suplementares.

Outra formas de interacção:

Durante a terapêutica com ampicilina podem ocorrer resultados positivos ao teste de Coombs.

A ampicilina pode interferir com o método do reagente de sulfato de cobre para testar glicosúria resultando em leituras falsamente positivas ou elevadas. Esta interferência não ocorre com o método da oxidase da glucose.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os estudos em animais são insuficientes para determinar os efeitos sobre a fertilidade, desenvolvimento embrio-fetal e desenvolvimento peri e pós-natal. Num estudo realizado no rato, a ampicilina não mostrou potencial teratogénico.

Não existem dados suficientes sobre a utilização de ampicilina em mulheres grávidas. Ampicilina Labesfai não deve ser utilizada durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Aleitamento

A ampicilina é excretada no leite materno, pelo que deve ser usada com precaução em mulheres a amamentar.

A possibilidade da sensibilização do lactente aos medicamentos β - lactâmicos deve ser considerada.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Deve ter-se precaução na condução ou utilização de máquinas uma vez que a ampicilina pode provocar tonturas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas estão descritas de acordo com a classificação de sistema de órgãos MedDRA.

As frequências são definidas segundo a seguinte convenção: frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis apresentam-se por ordem decrescente de gravidade.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Raros:

Anemia, leucopenia, trombocitopenia reversíveis

Doenças do sistema imunitário

Muito raro:

Choque anafilático

Doenças do sistema nervoso

Raros:

Cefaleia, tonturas

Doenças gastrointestinais

Frequentes:

Naúseas e diarreia

Desconhecidos:

Colite pseudomembranosa, vômitos.

Afecções hepatobiliares

Raro:

Aumento das enzimas hepáticas

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequente:

Exantema

Desconhecido:

Edema de Quincke (angioedema)

Doenças renais e urinárias

Raro:

Nefrite intersticial aguda

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequente:

Dor no local de administração

Raro:

Flebite

4.9 Sobre-dosagem

As penicilinas têm uma toxicidade directa mínima sobre o homem. É pouco provável que ocorram efeitos tóxicos graves após ingestão de doses elevadas de ampicilina. Contudo, uma sobre-dosagem poderá provocar eventualmente náuseas e vómitos, mas dado que a dose excessiva não é retida no organismo, diminuem-se os riscos da mesma.

O tratamento recomendado para as reacções de hipersensibilidade é a administração de anti-histamínicos e se necessário, a administração sistémica de adrenocorticóides

As reacções anafiláticas sérias requerem um tratamento de emergência imediato que consiste no seguinte:

- Administração parenteral de epinefrina;
- Oxigénio;
- Administração intravenosa de adrenocorticóides;
- Medidas para manutenção da função respiratória, em centro hospitalar adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação Farmacoterapêutica: 1.1.1.2 Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Penicilinas. Aminopenicilinas, código ATC: J01CA01

Modo de acção

As penicilinas são antibióticos β -lactâmicos que se ligam de forma reversível a diversas enzimas da membrana plasmática bacteriana, que estão envolvidas na síntese da parede bacteriana e na divisão celular.

As aminopenicilinas (entre as quais a ampicilina), devido à presença de um grupo amino ligado à estrutura base da penicilina, penetram mais facilmente a membrana externa de algumas bactérias Gram-negativas tendo um maior espectro de acção.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD)

A ampicilina é um antibiótico tempo-dependente, cujo efeito bactericida depende directamente do tempo em que a sua concentração está acima de um determinado limiar – Concentração Inibitória Mínima (CIM). O índice PK/PD utilizado para prever a eficácia dos antibióticos tempo-dependente é $\text{Tempo} > \text{CIM}$ ($T > \text{CIM}$), ou seja, a percentagem cumulativa de tempo num período de 24 horas em que a concentração de antibiótico está acima da CIM.

Mecanismo(s) de resistência

Os mecanismos de resistência mais frequentes nos antibióticos β -lactâmicos (incluindo as penicilinas) são a produção de β -lactamases e a resistência intrínseca. As β -lactamases hidrolisam o anel β -lactâmico enquanto que a resistência intrínseca pode resultar da presença de uma barreira permeável na membrana exterior dos

organismos ou alterações das propriedades das enzimas alvo (PBP - Penicilin Binding Proteins).

Susceptibilidade

Pontos críticos e testes de susceptibilidade

Pontos críticos da Ampicilina _ Concentração Inibitória Mínima (CIM)

Organismo	Sensíveis ≤ $\mu\text{g/ml}$	Intermediamente sensíveis $\mu\text{g/ml}$	Resistentes ≥ $\mu\text{g/ml}$
EUCAST (Comité Europeu de Avaliação de Susceptibilidade Antimicrobiana)			
Enterobacteriaceae	Não especificado	-	8
Enterococcus	4	-	8
S. pneumoniae	0.5	-	2
Outros streptococci	0.5	-	2
H. influenzae	1	-	1
M. catarrhalis	1	-	1
N. meningitidis	0.12	-	1
Anaeróbios Gram-negativos	0.5	-	2
Anaeróbios Gram-positivos	4	-	8
Não relacionados com a espécie	2	-	8
CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)			
Enterobacteriaceae	8	16	32
Staphylococcus spp.	0.25	-	0.5
Enterococcus spp.	8	-	16
Haemophilus spp.	1	2	4
Streptococcus spp. Viridans Group	0.25	0.5-4	8
Neisseria meningitidis	0.12	0.25-1	2

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies seleccionadas e é desejável informação local sobre resistência, particularmente quando se tratam infecções graves. Quando necessário, deve procurar-se aconselhamento de peritos quando a prevalência local de resistência é tal que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções é questionável.

Microrganismos sensíveis
Bactérias aeróbias Gram-positivo
Corynebacterium diphthariae
Enterococcus faecalis
Listeria monocytogenes
Staphylococcus epidermidis (não produtoras de penicilinase)
Staphylococcus aureus (não produtoras de penicilinase)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus bovis

Streptococcus pyogenes
Bactérias aeróbias Gram-negativo
Bordetella pertussis
Neisseria meningitidis
Neisseria. gonorrhoeae (não produtoras de penicilinase)
Salmonella enterica
Shigella spp.
Bactérias anaeróbicas
Actinomyces spp.
Peptostreptococcus spp
Microrganismos em que a resistência adquirida pode ser um problema
Bactérias aeróbias Gram-positivo
Enterococcus faecium
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus viridans
Bactérias aeróbias Gram-negativo
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Proteus mirabilis
Microrganismos com resistência inerente
Bactérias aeróbias Gram-positivo
Staphylococcus produtores de penicilinase
Bactérias aeróbias Gram-negativo
Acinetobacter spp.
Citrobacter spp.
Enterobacter spp.
Klebsiella spp.
Legionella
Morganella morganii
N. gonorrhoeae (produtoras de penicilinase)
Proteus vulgaris
Providencia spp.
Pseudomonas spp.
Serratia spp.
Anaeróbios
Bacteroides fragilis
Outros
Chlamydia
Mycoplasma
Rickettsia

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As concentrações plasmáticas de ampicilina 1 hora após administração intramuscular de 500 mg, podem variar de 7 a 14 microgramas/ml.

A ampicilina distribui-se na maioria dos tecidos biológicos e atinge concentrações terapêuticas nos fluidos ascíticos, pleural e das articulações. Atravessa a placenta e pequenas quantidades passam para o leite materno.

Existe pouca difusão para o líquido cefalorraquidiano excepto quando existe inflamação das meninges. Cerca de 20% liga-se às proteínas plasmáticas e o tempo de semi-vida plasmática é de cerca de 1 - 1.5 horas, que pode estar aumentada em recém nascidos, idosos e pacientes com insuficiência renal onde, em casos de insuficiência renal grave, já foram reportadas semi-vidas de 7 a 20 horas.

Ampicilina é em parte metabolizada em ácido penicilóico que é excretado na urina. A depuração renal de ampicilina decorre em parte por filtração glomerular e parte por secreção tubular; a depuração é reduzida pelo probenecide.

Após administração parentérica, cerca de 60 a 80% é excretado na urina em 6 horas. A ampicilina é removida por hemodiálise.

São atingidas concentrações elevadas na bílis; sofrem circulação entero-hepática e alguma é excretada nas fezes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A ampicilina não mostrou potencial teratogénico num estudo realizado no rato. Nos estudos de carcinogénese em roedores, a ampicilina não mostrou potencial carcinogénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Não aplicável.

6.2 Incompatibilidades

As penicilinas incluindo a ampicilina sódica, não devem ser misturadas no mesmo líquido de perfusão ou em seringas que contenham aminoglicosídeos uma vez que pode ocorrer inactivação física.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após reconstituição para uso intravenoso e intramuscular, as soluções retêm a sua potência durante 1 hora.

Após diluição para perfusão intravenosa e intramuscular, soluções com concentrações até 30mg/ml retêm pelo menos 90% da sua potência durante 2 a 8 horas à temperatura ambiente e até 72 horas se refrigeradas em diluentes

apropriados. Soluções diluídas (30mg/ml ou menos) retêm a sua potência durante 4 horas à temperatura ambiente ou durante 24 horas se refrigeradas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O pó estéril é acondicionado em frascos de vidro tipo II com rolha de borracha e cápsula de alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A reconstituição de Ampicilina Labesfal para uso intravenoso e intramuscular é feita em água para preparações injectáveis (2ml para Ampicilina Labesfal 500mg e 3ml para Ampicilina Labesfal 1000mg).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:

Labesfal – Laboratórios Almiro, S.A.
Zona Industrial do Lagedo
3465-157 Santiago de Besteiro
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo 5168265- 50 unidades de pó para solução injectável, 500mg, frasco de vidro tipo II para injectáveis.

Nº de registo 5168273- 50 unidades de pó para solução injectável, 1000mg, frasco de vidro tipo II para injectáveis.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:

Data da primeira autorização: 3 Agosto 1996

Data da última renovação: 3 Agosto 2001