

sulbactam sódico/ampicilina sódica

Mylan Laboratórios Ltda.

pó para solução injetável

0,5g/1,0g

1,0g/2,0g

## **sulbactam sódico/ampicilina sódica**

### **I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Nome genérico:** sulbactam sódico/ampicilina sódica

#### **APRESENTAÇÕES**

- sulbactam sódico/ampicilina sódica pó para solução injetável de 1,5 g (0,5/1,0 g) em embalagens contendo 30 frascos-ampola.

- sulbactam sódico/ampicilina sódica pó para solução injetável de 3,0 g (1,0/2,0 g) em embalagens contendo 30 frascos-ampola.

#### **VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSA USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

#### **COMPOSIÇÃO**

Contém sulbactam sódico e ampicilina sódica na proporção de 1:2.

Cada frasco-ampola de sulbactam sódico/ampicilina sódica, pó para solução injetável de 1,5 g, contém:

ampicilina sódica ..... 1,063 g\*

sulbactam sódico ..... 0,547 g\*\*

\*Equivalente a 1 g de ampicilina base.

\*\*Equivalente a 0,5 g de sulbactam base.

Cada frasco-ampola de sulbactam sódico/ampicilina sódica, pó para solução injetável de 3,0 g, contém:

ampicilina sódica ..... 2,126 g\*

sulbactam sódico ..... 1,094 g\*\*

\*Equivalente a 2 g de ampicilina base.

\*\*Equivalente a 1 g de sulbactam base.

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

#### **1. INDICAÇÕES**

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

O sulbactam sódico/ampicilina sódica injetável também pode ser administrado 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 em Pacientes Pediátricos**

Dados de um estudo multicêntrico, prospectivo, comparativo e aberto 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 98 pacientes pediátricos avaliados, 59 pacientes receberam tratamento com sulbactam sódico/ampicilina sódica intravenoso, e 39 pacientes receberam doses de cefuroxima intravenosa. Este estudo demonstrou resultados similares (avaliados em um intervalo adequado após a descontinuação de todas as terapias antimicrobianas) entre pacientes tratados com sulbactam sódico/ampicilina sódica e cefuroxima.

Ao final da avaliação de eficácia clínica, 78% (n=46) dos 59 pacientes avaliados que receberam ampicilina/sulbactam foram curados e 22% (n=13) tinham melhorado. Os valores respectivos para os 39 pacientes avaliáveis tratados com cefuroxima foram 76,9% (n = 30) e 23,1% (n = 9). No final do tratamento, todos os agentes patogênicos foram erradicados de 93,2% (n = 55) de 59 pacientes tratados com ampicilina / sulbactam e de 100% dos 39 que receberam cefuroxima. Não houve diferenças significativas entre tratamentos em eficácia clínica ou bacteriológica. A ampicilina / sulbactam e cefuroxima foram bem toleradas.

Em um outro estudo clínico, a combinação ampicilina/sulbactam (A/S) 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 (C/T). 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%.

### **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.

### **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.

### **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, endometriose, 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%.

### **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).

### **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.

Um estudo comparativo avaliou o tratamento de 149 pacientes pediátricos (idade 1-12 anos) com pneumonia adquirida na comunidade radiologicamente documentada. A ampicilina/sulbactam na dose de 25 mg/kg por dia, administrado duas vezes ao dia, e cefuroxime axetil, 10 mg/kg por dia, administrados duas vezes ao dia, mostraram respostas clínicas similares: ampicilina/sulbactam cura em 67/73 pacientes (92%) e melhora três de 73 (4%); sucesso, 70/73 (96%); no grupo da cefuroxima, cura 68/76 (89%); melhora, cinco dos 76 (7%); sucesso, 73/76 (96%).

### **Profilaxia Cirúrgica**

Em um estudo clínico a utilização de ampicilina/sulbactam (A/S) é pelo menos tão efetiva quanto o uso de metronidazol + cefotaxima (M/C) 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).

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).

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.

### **Referências bibliográficas**

1. Azimi PH et al Efficacy and Safety of ampicillin/sulbactam and cefuroxime in the treatment of serious skin and skin structure infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(7):609-613.
2. Stromberg BV, Reines HD & Hunt P.: Comparative clinical study of sulbactam and ampicillin and clindamycin and tobramycin in infections of soft tissues. *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 sulfamicillin for skeletal infections in children. *Rev Infect Dis* 1986; 8 (5): S639 – S643.
4. Wald E, Reilly JS, Bluestone CD et al. Sulbactam/ampicillin 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. 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. Daniscovicova-Nogeova A, Galova K, Sufliarska S, Krizan S, Kukova Z, Krupova I: Ceforoxime-axetil versus ampicillin-sulbactam in therapy of community acquired pneumonia: a randomized multicenter study in 149 children. *Antiinfect Drugs Chemother* 1999; 16:219 – 220.
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 beta-lactamases importantes que ocorrem em organismos penicilino-resistentes. Enquanto a atividade antibacteriana do sulbactam é principalmente limitada ao *Neisseriaceae*, o potencial de sulbactam sódico em prevenir 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 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 IM/IV 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-lactamases 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 IM/IV difunde-se rapidamente na maioria dos tecidos e fluidos do corpo humano. A penetração no cérebro e líquido 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 IM/IV é excretada inalterada na urina.

#### Dados de segurança pré-clínica

Embora a glicogenose reversível tenha sido observada em animais de laboratório, esse fenômeno foi dependente da dose e do tempo e não se espera que se desenvolva nas doses terapêuticas e nos níveis plasmáticos correspondentes atingidos durante os períodos relativamente curtos da terapia combinada ampicilina / sulbactam em humanos.

Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico. Os componentes individuais, ampicilina e sulbactam, apresentaram resultados negativos quanto a mutagenicidade.

Estudos de reprodução foram realizados em camundongos e ratos com sultamicilina, um pró-fármaco oral que hidrolisa in vivo para liberar ampicilina e sulbactam, em doses acima da dose humana e não revelaram evidências de fertilidade prejudicada ou danos ao feto.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

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

#### 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 IM/IV. 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, o medicamento 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.

Reações cutâneas graves, tais como necrólise epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatite esfoliativa, eritema multiforme e pustulose exantemática aguda generalizada (AGEP) foram relatados em pacientes em terapia com ampicilina/sulbactam. Se ocorrer uma reação cutânea grave, a administração de ampicilina/sulbactam deve ser descontinuada e terapia apropriada deve ser iniciada (vide item 9. Reações Adversas).

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

Diarreia associada à *Clostridium difficile* (DACD) 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 DACD. 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. DACD deve ser considerado para todos os pacientes que apresentam diarreia após o uso de antibióticos. Há relatos que DACD pode ocorrer em até dois meses após a administração de antibacterianos, portanto, é necessário histórico médico cuidadoso.

Lesão hepática induzida por medicamentos, tais como a hepatite colestática e icterícia têm sido associadas com o uso de ampicilina/sulbactam. Os pacientes devem ser aconselhados a contatar o seu médico se desenvolverem sinais e sintomas de doença hepática (vide item 9. Reações Adversas).

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 lactantes.

Como a mononucleose infecciosa é de origem viral, sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV não deve ser  
sulbactam sódico + ampicilina sódica\_pó sol inj\_1,5g & 3g\_Bula\_Profissional - AR.04.03.21

utilizado neste tratamento. Uma alta porcentagem de pacientes com mononucleose que receberam ampicilina desenvolveram rash cutâneo.

## **Fertilidade, Gravidez e Lactação**

### **Fertilidade**

Estudos de reprodução animal não revelaram evidência de alterações na fertilidade ou danos ao feto devido ao sulbactam e ampicilina.

### **Uso Durante a Gravidez**

O sulbactam e a ampicilina atravessam a barreira placentária. A segurança para uso durante a gravidez não foi estabelecida. Portanto, sulbactam sódico/ampicilina sódica deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios potenciais superarem os riscos potenciais.

### **Uso Durante a Lactação**

Baixas concentrações de sulbactam (~ 0,13 até 2,8 mg/L) e ampicilina (~ 0,11 até 3 mg/L) são excretadas no leite. O uso de sulbactam sódico/ampicilina sódica por uma mulher que amamenta pode levar a efeitos adversos como diarreia na criança. O sulbactam sódico/ampicilina sódica pode ser usado durante a lactação se os benefícios potenciais superarem os riscos potenciais.

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

### **Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas**

Não há efeitos conhecidos na habilidade de dirigir e operar máquinas.

Atenção: frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40x12, as quais aumentam a incidência do carreamento de pequenos fragmentos de rolha para dentro do frasco durante este procedimento. Desta forma, recomenda-se a utilização de agulhas com 0,8 mm de diâmetro externo (calibre 21) que, embora retardem o processo de reconstituição, possuem menor probabilidade de carrearem partículas de rolha para dentro dos frascos. Ainda, deve-se sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**alopurinol:** a administração concomitante de alopurinol e ampicilina aumenta substancialmente a incidência de rash em pacientes recebendo ambos os medicamentos, 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 locais diferentes com um intervalo mínimo de 1 hora entre um medicamento e outro (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Incompatibilidade).

**Anticoagulantes:** as 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 tetraciclina):** 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 dos contraceptivos orais 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 do metotrexato e um correspondente aumento na toxicidade do mesmo. 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 de 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™. 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

O sulbactam sódico/ampicilina sódica injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) 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.**

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

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

Características físicas e organolépticas: pó branco ou quase branco, livre de partículas estranhas.

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE

### USAR Instruções para

#### Administração

O sulbactam sódico/ampicilina sódica injetável pode ser administrado via intramuscular e via intravenosa. As seguintes diluições podem ser usadas:

Dose total (g)	Dose Equivalente de sulbactam/ampicilina (g)	Embalagem	Volume de Diluente (mL)	Concentração Final Máxima (mg/mL)
1,5	0,5 - 1,0	Frasco-ampola de 20 mL	3,2	125 - 250
3,0	1,0 - 2,0	Frasco-ampola de 20 mL	6,4	125 - 250

Para administração intravenosa, sulbactam sódico/ampicilina sódica injetável deve ser reconstituído com água para injetáveis ou com solução isotônica de cloreto de sódio conforme tabela em “Cuidados especiais para descarte e manuseio”. 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.

O medicamento sulbactam sódico/ampicilina sódica injetável pode também ser administrado por injeção

intramuscular profunda. Caso ocorra dor local, pode-se usar uma solução de cloridrato de lidocaína anidro 0,5% para a reconstituição do pó.

Para a apresentação de 1,5 g do medicamento sulbactam sódico + ampicilina sódica, o volume de diluente de 3,2 mL deve ser adicionado, totalizando um volume final do reconstituído de 4 mL e a concentração final máxima da ampola reconstituída será de 125 mg sulbactam sódico + 250 mg ampicilina sódica/mL. Para a apresentação de 3,0 g do medicamento sulbactam sódico + ampicilina sódica, o volume do diluente de 6,4 mL deve ser adicionado, totalizando um volume final do reconstituído de 8 mL e a concentração final máxima da ampola reconstituída será de 125 mg sulbactam sódico + 250 mg ampicilina sódica/mL.

### Incompatibilidade

O medicamento sulbactam sódico/ampicilina sódica injetável e aminoglicosídeos devem ser reconstituídos e administrados separadamente devido à inativação *in vitro* do aminoglicosídeo por qualquer uma das aminopenicilinas.

### Cuidados especiais para descarte e manuseio

O sulbactam sódico é compatível com a maioria das soluções intravenosas, mas ampicilina sódica e, portanto, sulbactam sódico/ampicilina sódica injetável, é menos estável em soluções que contenham glicose ou outros carboidratos, e não devem ser misturados com produtos derivados do sangue ou proteínas hidrolisadas. A ampicilina e, portanto, sulbactam sódico/ampicilina sódica injetável é incompatível com aminoglicosídeos e não deve ser misturado fisicamente no mesmo recipiente (vide "Incompatibilidade"). A solução concentrada para administração intramuscular deve ser usada dentro de 1 hora da reconstituição. Os períodos de tempo para utilização com diluentes diferentes para infusão intravenosa são como segue (após o período de tempo indicado, a solução não utilizada deve ser descartada):

Diluente	Períodos de Uso (em horas)	
	25°C	4°C
Água para injetáveis	8	48
Solução isotônica de cloreto de sódio	8	48

### Uso em Adultos

A dose usual de sulbactam sódico/ampicilina sódica injetável 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 de sulbactam sódico/ampicilina sódica injetável (g)
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, Lactantes e Crianças**

A dose de sulbactam sódico/ampicilina sódica injetável para a maioria das infecções em recém-nascidos, lactantes 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, lactantes 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 IM/IV.

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.

#### **Reações Adversas listadas por Sistema de Classe de Órgãos e por categorias de frequência de CIOMS**

<b>Sistema de Classe de Órgãos</b>	<b>Comum</b> $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Incomum</b> $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Não conhecida</b> (frequência que não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
<b>Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático</b>	Anemia Trombocitopenia Eosinofilia	Neutropenia Leucopenia		Agranulocitose Anemia hemolítica Púrpura trombocitopênica

<b>Distúrbios do sistema imune</b>				Choque anafilático Reação anafilática Choque anafilactoide Reação anafilactoide Síndrome de Kounis Hipersensibilidade
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>		Cefaleia		Convulsão Tontura Sonolência Sedação
<b>Distúrbios vasculares</b>	Flebite			
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>				Dispneia
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	Diarreia	Vômito	Dor abdominal Náusea Glossite	Colite pseudomembranosa Enterocolite Melena Dispepsia Estomatite Descoloração da língua
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	Hiperbilirrubinemia			Hepatite colestática Colestase Icterícia Função hepática anormal
<b>Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos</b>		Rash Prurido		Necrólise epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Dermatite esfoliativa Eritema multiforme Pustulose exantemática generalizada aguda Angioedema Urticária Dermatite
<b>Distúrbios do sistema urinário e renal</b>				Nefrite do túbulo intersticial
<b>Distúrbios gerais e condições do local da administração</b>	Dor no local da injeção	Fadiga Indisposição		Reação no local da injeção

<b>Investigacionais</b>	alanina aminotransferase aumentada aspartato aminotransferase aumentada			
-------------------------	--	--	--	--

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 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 líquido 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

MS - 1.8830.0001

Farmacêutico Responsável: Dra. Marcia Yoshie Hacimoto - CRF/RJ: 13.349

### Fabricado por:

Mylan Laboratories Limited - Beta Lactam Division

152/6, 154/16, Doresanipalya, Bilekahalli, Bannerghatta Road, Bangalore - 560 076 - India

### Importado por:

Mylan Laboratórios Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.

Donana - Campos dos Goytacazes - RJ - CEP: 28110-000

CNPJ: 11.643.096/0001-22

**Número do lote, data de fabricação e data de validade: vide embalagem.**



0800-020 0817



[sac@mylan.com](mailto:sac@mylan.com)

[www.mylan.com.br](http://www.mylan.com.br)

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

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 08/12/2020.**

**Histórico de Alteração**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Itens de Bula	Versões (VP/ VPS)	Apresentações relacionadas
N/A	N/A	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS (adequação a da bula padrão publicada em 08/12/2020 e RDC 406/2020) 6. COMO DEVO USAR ESSE MEDICAMENTO? 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	1 G + 0,5 G PÓ SOL INJ CT 30 FA VD TRANS X 20 ML 2 G + 1G PÓ SOL INJ CT 30 FA VD TRANS X 20 ML
23/01/2020	0230813/20-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	Adequação à Bula Padrão do medicamento Unasyn publicada no Bulário Eletrônico em 31/10/2019.	VP/VPS	1 G + 0,5 G PÓ SOL INJ CT 30 FA VD TRANS X 20 ML 2 G + 1G PÓ SOL INJ CT 30 FA VD TRANS X 20 ML
18/09/2018	0907964/18-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES Adequação à Bula Padrão do medicamento Unasyn publicada no Bulário Eletrônico em 21/06/2018	VPS	1 G + 0,5 G PÓ SOL INJ CT 30 FA VD TRANS X 20 ML 2 G + 1G PÓ SOL INJ CT 30 FA VD TRANS X 20 ML
14/11/2017	2205749/17-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ INDICAÇÕES</li> <li>▪ RESULTADOS DE EFICÁCIA</li> <li>▪ CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</li> <li>▪ ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>▪ INTERAÇÕES</li> <li>▪ CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</li> <li>▪ POSOLOGIA E MODO DE USAR</li> <li>▪ REAÇÕES ADVERSAS</li> </ul> Adequação à Bula Padrão do medicamento Unasyn publicada no Bulário Eletrônico em 27/10/2017.	VPS	1 G + 0,5 G PÓ SOL INJ CT 30 FA VD TRANS X 20 ML 2 G + 1 G PÓ SOL INJ CT 30 FA VD TRANS X 20 ML

02/02/2017	0177866/17-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	2. RESULTADOS E EFICÁCIA 5. ADVERTENCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS Alteração conforme atualização da bula padrão.	VPS	1 G + 0,5 G PÓ SOL INJ CT 30 FA VD TRANS X 20 ML  2 G + 1 G PÓ SOL INJ CT 30 FA VD TRANS X 20 ML
10/11/2016	2476684164	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	Dizeres Legais: Alteração Responsável Técnico	VPS	1 G + 0,5 G PÓ SOL INJ CT 30 FA VD TRANS X 20 ML  2 G + 1 G PÓ SOL INJ CT 30 FA VD TRANS X 20 ML
22/9/2016	2312581/16-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES Alteração conforme atualização da bula padrão.	VPS	1 G + 0,5 G PÓ SOL INJ CT 30 FA VD TRANS X 20 ML  2 G + 1 G PÓ SOL INJ CT 30 FA VD TRANS X 20 ML
22/2/2016	1289996/16-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	Alteração da Razão Social do detentor do registro.	VPS	1 G + 0,5 G PÓ SOL INJ CT 30 FA VD TRANS X 20 ML  2 G + 1 G PÓ SOL INJ CT 30 FA VD TRANS X 20 ML
29/08/2014	0718653/14-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	Alteração conforme atualização da bula padrão.  Alteração do número do SAC e inclusão do e-mail do SAC.	VPS	1 G + 0,5 G PÓ SOL INJ CT 30 FA VD TRANS X 20 ML  2 G + 1 G PÓ SOL INJ CT 30 FA VD TRANS X 20 ML
25/10/2013	0899798/13-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	Alterações do texto de bula adequando à nova regra ortográfica.	VPS	1 G + 0,5 G PÓ SOL INJ CT 30 FA VD TRANS X 20 ML  2 G + 1 G PÓ SOL INJ CT 30 FA VD TRANS X 20 ML

Histórico de Alteração - Mylan	
AR.02.09.18	<p>Bula Padrão utilizada na elaboração desta versão: – UNASYN® (Wyeth). Publicada no Bulário Eletrônico em 06/2018.</p> <p><u>Alterações Mylan x Wyeth:</u></p> <p>1) Item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:</p> <p><u>Substituição do texto:</u></p> <p><b>Fertilidade, Gravidez e Lactação</b></p> <p>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. A segurança para uso durante a gravidez e lactação não foi estabelecida.</p> <p><u>Pelo texto:</u></p> <p><b>Fertilidade, Gravidez e Lactação</b></p> <p><b><u>Fertilidade</u></b></p> <p>Estudos de reprodução animal não revelaram evidência de alterações na fertilidade ou danos ao feto devido ao sulbactam e ampicilina.</p> <p><b><u>Uso Durante a Gravidez</u></b></p> <p>O sulbactam atravessa a barreira placentária. A segurança para uso durante a gravidez não foi estabelecida. Portanto, sulbactam sódico/ampicilina sódica deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios potenciais superarem os riscos potenciais.</p> <p><b><u>Uso Durante a Lactação</u></b></p> <p>Baixas concentrações de sulbactam (~ 0,13 até 2,8 mg/L) e ampicilina (~ 0,11 até 3 mg/L) são excretadas no leite. O uso de sulbactam sódico/ampicilina sódica por uma mulher que amamenta pode levar a efeitos adversos como diarreia na criança. O sulbactam sódico/ampicilina sódica pode ser usado durante a lactação se os benefícios potenciais superarem os riscos potenciais.</p>
AR.03.01.20	<p>Bula Padrão utilizada na elaboração desta versão: – UNASYN® (Wyeth). Publicada no Bulário Eletrônico em 31/10/2019.</p> <p>Item 1 – Excluído “USO INJETÁVEL POR”.</p> <p>Item 2 – Incluída numeração das referências bibliográficas.</p> <p>Item 3 – Incluído “Dados de segurança pré-clínica Embora a glicogenose reversível tenha sido observada em animais de laboratório, esse fenômeno foi dependente da dose e do tempo e não se espera que se desenvolva nas doses terapêuticas e nos níveis plasmáticos correspondentes atingidos durante os períodos relativamente curtos da terapia combinada ampicilina / sulbactam em humanos. Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico. Os componentes individuais, ampicilina e sulbactam, apresentaram resultados negativos quanto a mutagenicidade. Estudos de reprodução foram realizados em camundongos e ratos com sultamicilina, um pró-fármaco oral que hidrolisa in vivo para liberar ampicilina e sulbactam, em doses acima da dose humana e não revelaram evidências de fertilidade prejudicada ou danos ao feto”.</p> <p>Item 5, Uso Durante a Gravidez – Incluído “e a ampicilina”.</p> <p>Item 9, Distúrbios do sistema imune – Incluído “Síndrome de Kounis”</p>

AR.04.03.21	<p>Bula Padrão utilizada na elaboração desta versão: – UNASYN® (Wyeth). Publicada no Bulário Eletrônico em 08/12/2020.</p> <p>Item 1 - Adequação da frase de alerta da seção “9. REAÇÕES ADVERSAS” da Bula do Profissional de Saúde, conforme orientação da RDC 406/2020 e atualização da bula padrão.</p> <p>Item 2 - Inclusão de parágrafo referente a informação do valor do volume final do reconstituído do medicamento na Bula do Paciente (6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?) e na Bula Profissional de Saúde (8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).</p> <p>Item 3 - Inclusão de frase de advertência referente o calibre da agulha para diluir o medicamento na Bula do Paciente (Item 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?) e na Bula do Profissional de Saúde (Item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).</p>
-------------	---