

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epicocillin 250 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Epicocillin 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține ampicilină 250 mg sub formă de ampicilină sare de sodiu.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu.

Un flacon conține ampicilină 1 g sub formă de ampicilină sare de sodiu.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Pulbere de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ampicilina este indicată pentru tratamentul infecțiilor cauzate de microorganisme sensibile la ampicilină (vezi pct. 4.4 și 5.1). În funcție de necesități, ampicilina trebuie administrată după ce s-a efectuat inițial o acoperire cu spectru larg cu cefalosporine de generația a treia.

- Infecții ale tractului respirator superior: nazofaringiene, epiglotite, faringite bacteriene;
- Infecții ale tractului respirator inferior: bronșite acute, bronșite cronice acutizate, pneumonii bacteriene;
- Infecții ale urechii: otită medie acută;
- Infecții ale sinusurilor: sinuzită acută;
- Infecții uro-genitale: cistite, pielonefrite, uretrite acute gonococice, anexite, salpingite, endometrite, parametrite, avort septic, febră puerperală, prostatite;
- Infecții gastrointestinale: gastroenterite bacteriene, dizenterie, infecții biliare, ca alternativă în febra tifoidă și paratifoidă;
- Alte infecții cu germeni sensibili: septicemii, endocardite bacteriene, meningite bacteriene, leptospiroză, listerioză, peritonite.

Este indicat a se folosi tratament injectabil pentru infecții ușor severe și severe și pentru pacienții cărora nu li se poate administra tratament oral. Tratamentul oral se poate iniția imediat ce este posibil.

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de ampicilină depinde de vârsta pacientului, de greutate și de funcția renală, de severitatea și localizarea infecției și de microorganismele patogene presupuse sau identificate.

Injecție intravenoasă sau intramusculară

Adulți și adolescenți

500 mg administrate la interval de 4 până la 6 ore (în caz de infecție severă doza zilnică poate fi crescută până la 6 g).

Injecție sau perfuzare intravenoasă

Copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 12 ani

25-50 mg/kg (maxim 1 g) administrate la interval de 6 ore (în caz de infecție severă doza poate fi dublată)

Nou-născuți cu vârsta cuprinsă între 21-28 zile

30 mg/kg administrate la interval de 6 ore (în caz de infecție severă doza poate fi dublată)

Nou-născuți cu vârsta cuprinsă între 7- 21 zile

30 mg/kg administrate la interval de 8 ore (în caz de infecție severă doza poate fi dublată)

Nou-născuți cu vârsta sub 7 zile

30 mg/kg administrate la interval de 12 ore (în caz de infecție severă doza poate fi dublată).

Doze speciale și recomandări de utilizare

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, ajustarea dozei de ampicilină se face în funcție de clearance-ul creatininei:

- 30-60 ml/min: 2-4 g ampicilină pe zi (doza maximă este de 4 g ampicilină pe zi, administrată în 2 prize);
- 10-30 ml/min: 1 g ampicilină inițial, ulterior 500 mg ampicilină la intervale de 12 ore;
- <10 ml/min: 1 g ampicilină inițial, ulterior 500 mg ampicilină la intervale de 24 ore

Ca regulă generală, în cazul pacienților cu insuficiență renală severă, nu trebuie depășită o doză de 1 g ampicilină în decurs de 8 ore.

Pentru administrarea intramusculară, trebuie respectată limita recomandată a volumului injectat.

Durata tratamentului

Durata tratamentului depinde de evoluția afecțiunii. Ca regulă generală, ampicilina se administrează în interval de 7 - 10 zile, dar timp de cel puțin alte 2- 3 zile după ce simptomele s-au ameliorat.

Pentru tratamentul infecțiilor cu streptococ beta-hemolitic, se recomandă extinderea tratamentului din motive de siguranță la cel puțin 10 zile pentru a preveni complicațiile ulterioare (de exemplu: febră reumatică, glomerulonefrită).

Pentru instrucțiuni privind pregătirea în vederea administrării, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la ampicilină, alte peniciline sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Antecedente de reacții severe de hipersensibilitate imediată (de exemplu: anafilaxie) la un alt antibiotic beta-lactamic (de exemplu: cefalosporine, carbapeneme sau monobactami).
Datorită incidenței crescute de reacții adverse cutanate, ampicilina nu trebuie administrată la pacienții cu mononucleoză infecțioasă (febră glandulară), infecție cu virus citomegalic sau leucemie limfatică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă prudență în administrare pentru a determina orice alt tip de reacții de hipersensibilitate preexistentă la penicilină sau la alte beta-lactamine, deoarece pacienții hipersensibili la acestea pot prezenta hipersensibilitate și la ampicilină (hipersensibilitate încrucișată).

Înainte de inițierea tratamentului cu ampicilină, trebuie investigate reacțiile anterioare de hipersensitivitate la penicilină, cefalosporine și alți alergeni.

În cazul apariției unei reacții adverse, tratamentul cu medicamentul respectiv trebuie întrerupt și inițiat tratament adecvat.

Reacțiile anafilactice severe impun tratament de urgență cu epinefrină, oxigen, corticoterapie, controlul funcției respiratorii, inclusiv intubare.

Trebuie avută în vedere posibilitatea proliferării bacteriilor rezistente sau fungilor în timpul tratamentului de lungă durată. În astfel de cazuri, tratamentul cu ampicilină trebuie întrerupt și instituit tratament adecvat. În timpul tratamentului cu ampicilină, un procent mare de pacienți cu mononucleoză infecțioasă (cuprins între 43% și 100%), manifestă o reacție de tip erupție cutanată tranzitorie. În general, erupția cutanată tranzitorie apare la 7-10 zile după începerea administrării orale a ampicilinei și nu dispare decât după maxim o săptămână de la întreruperea tratamentului. În cele mai multe cazuri, erupție cutanată tranzitorie maculopapuloasă, pruriginosă și generalizată. De aceea, la pacienții cu mononucleoză infecțioasă nu se recomandă administrarea ampicilinei. Nu se cunoaște dacă acești pacienți sunt cu adevărat alergici la ampicilină.

În absența unor dovezi clare de infecție bacteriană prescrierea ampicilinei este puțin probabil să constituie un beneficiu pentru pacient; în același timp, crește riscul proliferării bacteriilor rezistente la medicament.

Acest medicament conține sodiu. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alopurinol

Administrarea alopurinolului în asociere cu ampicilina crește riscul de apariție a erupției cutanate tranzitorii la pacienții care urmează tratament cu aceste două medicamente, comparativ cu cei cărora li se administrează numai ampicilină. Nu se cunoaște dacă apariția erupției cutanate tranzitorii în timpul tratamentului cu ampicilină se datorează alopurinolului sau hiperuricemiei.

Aminoglicozide

În cazul pacienților cu afectarea funcției renale, administrarea în asociere a aminoglicozidelor cu peniciline poate avea ca rezultat o scădere a concentrațiilor plasmaticice a aminoglicozidelor. Netilmicina și piperacilina pot fi singura asociere eficace. La pacienții cu funcția renală normală, nu s-a raportat nicio interacțiune semnificativă a aminoglicozidelor cu penicilinele sau carbapenemele după administrarea în asociere pe cale intravenoasă.

Contraceptive orale

Ampicilina poate să scadă eficacitatea contraceptivelor orale. Ca urmare, se recomandă măsuri suplimentare de contracepție non-hormonală.

Alte forme de interacțiune

Teste de laborator

În cazuri rare, în cursul tratamentului cu ampicilină, testul Coombs poate fi fals-positiv (vezi pct. 4.4).

Metodele non-enzimatice pentru determinarea glicozuriei pot determina rezultate fals-pozitive. Din acest motiv, în cursul tratamentului cu ampicilină, glicozuria trebuie determinată prin metode enzimatiche.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu există date privind administrarea ampicilinei la gravide . Ampicilina traversează bariera fetoplacentară. Studiile efectuate la animal nu au evidențiat efecte teratogene (vezi secțiunea 5.3). Ca măsură de precauție, ampicilina nu trebuie administrată în timpul sarcinii decât după evaluarea raportului risc-beneficiu, în special în timpul primului trimestru de sarcină. La om, ampicilina se excretă în lapte și poate determina reacții de hipersensibilizare la sugar; în acest caz, trebuie avute în vedere întreruperea alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ampicilina nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În timpul tratamentului cu ampicilină s-au observat următoarele reacții adverse care dispar spontan sau după întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, organe și sisteme și prezentate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$), foarte rare ($\leq 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări

Mai puțin frecvente: utilizarea îndelungată și dozele repetate pot determina suprainfecții cu organisme rezistente sau fungi. În cazul administrării orale și mai puțin în cazul administrării injectabile, s-a raportat apariția colitei pseudomembranoase, legată de creșterea și producerea unei toxine a *Clostridium difficile*.

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: anemie, trombocitopenia, purpură trombocitopenică, eozinofilie, leucopenia și agranulocitoza

Aceste reacții sunt de obicei reversibile la întreruperea tratamentului.

Tulburări ale sistemului imunitar

Eruptia cutanată tranzitorie și urticaria au fost frecvent raportate.

Mai puțin frecvente: sindrom Lyell, sindrom Stevens Johnson, edem laringean, boala serului, vasculită alergică.

Anafilaxia și angioedemul sunt cele mai severe reacții adverse și au fost asociate administrării ampicilinei pe cale injectabilă.

Apariția acestor reacții adverse, impune întreruperea tratamentului și tratament de urgență cu epinefrină, oxigen, corticoterapie.

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: cefalee, amețeli, vertij.

Tulburări gastro-intestinale

Rare: stomatită, glosită, anorexie, greață, colorarea în negru a limbii, greață, vărsături, enterocolită, colită pseudomembranoasă și diaree. (Aceste reacții sunt, în general, asociate cu formulările orale ale medicamentului).

Tulburări hepato-biliare

Mai puțin frecvente: creștere tranzitorie a transaminazelor hepatice.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte rare: artralgie.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte rare: nefrită interstițială (la doze foarte mari în administrarea intravenoasă).

Rare: cristalurie (la doze mari administrate intravenos).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: flebită în cazul administrării intravenoase. Aceasta poate fi evitată prin injectare lentă a (între 2-4 minute).

Durere la locul injectării.

În injectării intravenoase rapide, pot să apară reacții de intolerabilitate sub forma unei senzații de căldură sau greață.

După administrarea intramusculară pot să apară durere și indurație la locul injectării.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj cu aminopeniciline, în cazuri izolate pot apărea: simptome urinare cum sunt hematuria și cristaluria, cistita hemoragică, nefrita interstițială, oliguria, hiperkalemia și/sau insuficiența renală. Aceste simptome sunt reversibile la întreruperea tratamentului.

Dacă concentrația în lichidul cefalorahidian este mare, apar simptome neurologice (incluzând convulsii).

În caz de supradozaj, este utilă monitorizarea cu atenție a semnelor vitale și este indicat tratament simptomatic. Nu există antidot specific.

Ampicilina poate fi eliminată din circulație prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice, peniciline cu spectru extins, codul ATC: J01CA01.

Ampicilina este un antibiotic beta-lactamic și are un spectru de acțiune largit față de celelalte peniciline, care cuprinde microorganisme Gram-pozitiv, microorganisme Gram-negativ, coci Gram-

negativi spirochete și actinomicete. Dar datorită faptului că este o aminopenicilină cu un grup amino atașat structurii penicilinei, ampicilina are o capacitate mai mare de penetrare a membranei unor microorganisme Gram-negativ.

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al ampicilinei se bazează pe inhibarea sintezei peretelui celular bacterian (în faza de creștere) prin blocarea proteinelor care leagă penicilinele (PBP), cum sunt transpeptidazele. Aceasta are ca rezultat o acțiune bactericidă.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică (FC/FD)

Eficacitatea depinde mai ales de perioada de timp în care concentrația substanței active din ampicilină rămâne la valori superioare concentrației minime inhibitorii (CMI) de medicament ce inhibă creșterea microorganismelor.

Mecanisme de instalare a rezistenței

Rezistența la ampicilină poate fi generată de următoarele mecanisme:

- Inactivare prin intermediul beta-lactamazelor: ampicilina are o stabilitate scăzută față de beta-lactamaze și de aceea nu este activă asupra beta-lactamazelor bacteriene. Aproape toate tulpinile unor specii bacteriene formează beta-lactamaze. De aceea, aceste specii sunt rezistente în mod natural la ampicilină (de exemplu: *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*).
- Afinitatea redusă pentru ampicilină a proteinelor care leagă penicilinele: rezistența dobândită a pneumococilor și altor streptococi este cauzată de modificarea proteinelor care leagă penicilinele, ca urmare a unei mutații. Cu toate acestea, stafilococii rezistenți la meticilină (oxacilină) sunt rezistenți din cauza formării unei PBP suplimentare, cu afinitate redusă pentru ampicilină.
- Penetrarea insuficientă a ampicilinei prin membrana externă a bacteriilor gram-negative poate avea ca rezultat inhibarea inadecvată a PBP-urilor.
- Ampicilina poate fi expulzată activ din celulă prin intermediul pompelor de eflux.

Există rezistență încrucișată parțială sau totală între ampicilină și amoxicilină și, într-o oarecare măsură, între aceasta și alte peniciline și cefalosporine.

Valori critice

Valorile critice ale CMI pentru ampicilină sunt cele stabilite de Comitetul European privind Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST).

| Microorganism | Sensibil \leq | Rezistent \geq |
|---|------------------|------------------|
| Enterobacteriaceae | ≤ 8 mg/l | ≥ 8 mg/l |
| Enterococcus spp ¹ . | ≤ 4 mg/l | ≥ 8 mg/l |
| Haemophilus influenzae | ≤ 1 mg/l | ≥ 1 mg/l |
| Staphylococcus spp ² | $\leq 0,12$ mg/l | $\geq 0,12$ mg/l |
| Streptococcus A, B, C G ² | $\leq 0,25$ mg/l | $\geq 0,25$ mg/l |
| Streptococcus pneumoniae | $\leq 0,5$ mg/l | ≥ 2 mg/l |
| Alți streptococi ¹ | $\leq 0,5$ mg/l | ≥ 2 mg/l |
| Neisseria meningitidis | $\leq 0,12$ mg/l | ≥ 1 mg/l |
| Anaerobi gram-negativi | $\leq 0,5$ mg/l | ≥ 2 mg/l |
| Anaerobi gram-pozitivi | ≤ 4 mg/l | ≥ 8 mg/l |
| Valori-limită care nu sunt legate de specie | ≤ 2 mg/l | ≥ 8 mg/l |
| Listeria monocytogenes | ≤ 1 mg/l | ≥ 1 mg/l |

¹În cazul endocarditei, consultați ghidurile naționale sau internaționale pentru valorile critice.

²Valorile critice sunt bazate pe valorile critice de sensibilitate la benzilpenicilină.

Sensibilitate

Prevalența rezistenței dobândite poate varia pe criterii geografice și temporale pentru anumite specii, informațiile privind rezistența la antibiotice pe plan local fiind deosebit de utile în special în cazul tratării infecțiilor severe. Dacă prevalența rezistenței este de așa natură încât utilitatea antibioticului este discutabilă în cel puțin unele tipuri de infecții, trebuie solicitată opinia experților, după caz.

| |
|--|
| Specii sensibile în mod obișnuit |
| <u>Microorganismele aerobe Gram-pozitive</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensibil la metilicilină) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (incl. <i>tulpini</i> cu rezistență intermediară la penicilină) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococci</i> din grupa „ <i>Viridans</i> ” [^] |
| <u>Microorganismele anaerobe</u> <i>Bacteroides fragilis</i> ^o <i>Fusobacterium nucleatum</i> ^o |
| <u>Alte microorganisme</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> ^o |
| Speciile în cazul cărora rezistența dobândită ar putea reprezenta o problemă |
| <u>Microorganismele aerobe Gram-pozitive</u> <i>Enterococcus faecium</i> ⁺ <i>Staphylococcus aureus</i> ³ <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i> ⁺ |
| <u>Microorganismele aerobe Gram-negative</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> ^{oo} <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> |
| <u>Microorganismele anaerobe</u> <i>Prevotella</i> spp. |
| Organisme cu rezistență naturală |
| <u>Microorganismele aerobe Gram-pozitive</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (rezistent la metilicilină) |
| <u>Microorganismele aerobe Gram-negative</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <u>Microorganismele anaerobe</u> <i>Bacteroides</i> spp. |
| <u>Alte microorganisme</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Ureaplasma urealyticum</i> |

° Când a fost publicat tabelul, nu au existat date disponibile actualizate. În literatura inițială, în lucrările standard și în recomandările terapeutice se presupune existența sensibilității.

+ Rata de rezistență este de peste 50% în cel puțin o regiune.

^Denumire colectivă pentru un grup eterogen din specia *Streptococcus*. Rata de rezistență poate varia în funcție de specia de *Streptococcus* în cauză.

° Nu sunt disponibile date recente; în studii (mai vechi de 5 ani) proporția de tulpini rezistente este de $\geq 10\%$.

³ Rata de rezistență este $< 10\%$ la pacienții tratați ambulatoriu.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea intramusculară, concentrația plasmatică maximă este de aproximativ 7-14 micrograme/ml și este atinsă după 1 oră.

După administrarea intravenoasă timp de 20 de minute a unei doze unice de 2 g de ampicilină la un adult sănătos, concentrația plasmatică este în medie de 47.6, 23.3, 10.8 și respectiv 3.7 mcg/ml la 30 de minute, 1 oră, 2 ore și 4 ore după perfuzare.

Medicamentul difuzează rapid în țesuturile și fluidele organismului, inclusiv în exsudatele inflamatorii.

Concentrațiile atinse la nivelul lichidului cefalorahidian sunt terapeutic active doar dacă inflamația meningeală este prezentă.

Distribuție

Ampicilina este larg distribuită și se ating concentrații terapeutice în lichidul pleural, lichidul de ascită și intraarticular. Traversează bariera fetoplacentară și se excretă în cantități mici în laptele matern. În lichidul cefalo-rahidian trece o cantitate mică în condițiile unui meninge inflammat. Aproximativ 20% este legată de proteinele plasmatică, iar timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 1-1.5 ore, care la nou-născuți, vârstnici și la pacienții cu afectare renală este prelungit; în afecțiunile renale severe timpul de înjumătățire poate atinge 7-20 de ore.

Legarea de proteinele plasmatică este în proporție mică (aproximativ 15%). La pacienții cu funcție hepatică normală, ampicilina atinge concentrații biliare mari. Excreția este predominant renală. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 1-2 ore. O mare parte din doza administrată (aproximativ 70%) se regăsește în urină sub formă activă. Ampicilina este eliminată prin hemodializă, dar nu și prin dializa peritoneală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

După administrare orală la șoarece, DL_{50} a fost de 15,2 g ampicilină/kg și de 6 g ampicilină/kg după administrare intravenoasă. Valoarea DL_{50} după administrare orală și intraperitoneală la șobolan au fost de 10 g ampicilină/kg și, respectiv 2 g ampicilină/kg.

Toxicitate cronică

După administrarea la șobolan a unor doze de 100 mg ampicilină/kg și zi sau 500 mg ampicilină/kg și zi timp de 12 săptămâni, respectiv 5 zile, iar la câine de 250 mg ampicilină/kg timp de 4 săptămâni, cu excepția unor pierderi prin materii fecale la câine în primele zile, nu a fost demonstrată apariția niciunei anomalii privind creșterea în greutate, aportul alimentar, parametrii sanguini și urinari, și nici afectarea diferitelor organe și sisteme.

Tratamentul îndelungat cu ampicilină la iepure determină creșterea volumului nuclear și a tubilor renali, creștere dependentă de doză, fără a exista semne de afectare celulară.

Teratogenitate

După administrarea intraperitoneală a 2,8 - 3 g ampicilină/kg timp de 10 - 15 zile la femele de șobolan gestante, puii au avut o rată a mortalității ușor crescută; au fost observate cazuri izolate de anomalii structurale și/sau funcționale la nivelul extremităților.

Toleranța locală a țesuturilor

După injectarea subcutanată sau intramusculară a unei doze de 0,1 ml soluție ampicilină 10% la șobolan, nu au fost descrise leziuni tisulare.

La cobai, după 24 ore de la administrarea intramusculară a 0,1 ml soluție ampicilină 5% sau după administrarea intradermică a 0,05 ml soluție ampicilină 1%, au fost evidențiate în studiile histologice, fenomene inflamatorii ușoare (eritem, edem). La iepure, administrarea intradermică (ureche) sau subconjunctivală a soluțiilor de ampicilină 5% sau 10% a determinat eritem și edem. Administrarea intramusculară a 500 mg ampicilină la câine timp de 5 zile nu a determinat durere locală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu conține excipienți.

6.2 Incompatibilități

Soluția injectabilă de ampicilină nu se amestecă cu preparate de sânge, hidrolizate proteice, emulsii lipidice destinate introducerii intravenoase; nu se amestecă cu antibiotice aminoglicozidice în aceeași seringă, deoarece se inactivează reciproc.

6.3 Perioada de valabilitate

După ambalare pentru comercializare: 3 ani

Pentru soluția reconstituită/diluată: A se utiliza imediat

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

A nu se păstra la frigider sau congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, închis cu dop din cauciuc brombutilic și sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, a câte 250 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, închis cu dop din cauciuc brombutilic și sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, a câte 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea soluției în vederea administrării intramusculare

Se adaugă 1 ml apă distilată pentru preparate injectabile în flacoanele de 250 mg și se agită bine.

Se adaugă 3,5 ml apă distilată pentru preparate injectabile în flacoanele de 1 g și se agită bine.

Prepararea soluției în vederea administrării intravenoase

Soluția se obține dizolvând conținutul unui flacon în 5 ml apă pentru preparate injectabile și se injectează lent i.v. timp de 3-5 minute.

Soluția se obține dizolvând conținutul unui flacon în 7,4 ml apă pentru preparate injectabile și se injectează lent i.v. timp de 10-15 minute.

Administrarea rapidă poate determina apariția convulsiilor.

Pentru perfuzare intravenoasă

Soluția preparată anterior se adaugă într-o pungă de perfuzie cu soluție izotonă de clorură de sodiu și se perfuzează timp de 15-20 minute.

În ambele cazuri este necesară agitarea energetică a flaconului, până ce pulberea este complet dizolvată.

Soluția reconstituită se poate utiliza în decurs de 1 oră după preparare, cu toate acestea, se recomandă să se utilizeze imediat.

Studiile de stabilitate pentru ampicilină pentru diferite concentrații și solvenți au arătat că medicamentul pierde cam 10% din activitate la temperatura camerei după cum urmează:

| Temperatura camerei (25° C) | | |
|---------------------------------------|------------------|-------------------------|
| Solvent | Concentrație | Perioada de stabilitate |
| clorură de sodiu 0,9% (9 mg/ml) | Până la 30 mg/ml | 8 ore |
| soluția de glucoză 5% (50 mg/ml) | 10- 20 mg/ml | 1 oră |
| clorură de sodiu 0,45 % și glucoză 5% | Până la 2 mg/ml | 2 ore |
| Soluție Ringer lactat | Până la 30 mg/ml | 8 ore |

Informații importante

Numai soluțiile listate mai sus trebuie utilizate pentru perfuzare.

Concentrațiile trebuie să se încadreze în intervalul specificat.

Concentrația, viteza și volumul de perfuzare trebuie ajustate astfel încât doza totală de ampicilină să fie administrată înainte ca stabilitatea medicamentului în soluția de reconstituire să se piardă.

Durata perfuzării trebuie să fie de cel puțin 30 minute.

Numai soluțiile reconstituite clare trebuie administrate.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

E.I.P.I.C.O. MED S.R.L.
B-dul Unirii nr. 6, Bl. 8C sc.1, ap 9
Sector 4, București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12672/2019/01
12673/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .