

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ampicilină Atb 250 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Ampicilină Atb 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Ampicilină Atb 1000 mg pulbere pentru soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ampicilină Atb 250 mg

Fiecare flacon conține ampicilină 250 mg (sub formă de sare de sodiu).

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare flacon conține sodiu 0,7 mmoli (16,45 mg).

Ampicilină Atb 500 mg

Fiecare flacon conține ampicilină 500 mg (sub formă de sare de sodiu).

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare flacon conține sodiu 1,4 mmoli (32,9 mg).

Ampicilină Atb 1000 mg

Fiecare flacon conține ampicilină 1000 mg (sub formă de sare de sodiu).

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare flacon conține sodiu 2,8 mmoli (65,8 mg)

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă.

Pulbere de culoare albă sau aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Ampicilina este o penicilină cu spectru larg, indicată în infecții cu germeni sensibili, cu următoarele localizări:

- infecții respiratorii: epiglotită, faringită, traheită, pneumonie bacteriană, bronșită acută, bronșită cronică acutizată;
- infecții ORL: otită medie, sinuzită;
- infecții uro-genitale: infecții urinare (cistită, pielonefrită), uretrită acută gonococică, infecții ginecologice (anexită, salpingită, endometrită, parametrită, avort septic, febră puerperală), prostatită;
- infecții ale aparatului digestiv: gastroenterită bacteriană, dizenterie, infecții biliare, ca alternativă terapeutică în febra tifoidă și paratifoidă;

- alte infecții cu germeni sensibili: septicemie, endocardită bacteriană, meningită bacteriană, leptospiroză, listerioză, peritonită.

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 12 g).

### Injecție sau perfuzare intravenoasă

#### *Copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 12 ani:*

25 - 50 mg /kg (maximum 1 g), administrată 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

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu clearance al creatininei (Cl Cr) mai mare de 30 ml/min.

În caz de insuficiență renală severă cu o rată a filtrării glomerulare de 30 ml/min și mai mică, se recomandă o reducere a dozei, deoarece se anticipează o acumulare a ampicilinei:

-la un clearance al creatininei cuprins între 20 și 30 ml/min, doza normală trebuie redusă la  $\frac{2}{3}$ ,

-la un clearance al creatininei sub 20 ml/min, doza normală trebuie redusă la  $\frac{1}{3}$ .

La un clearance al creatininei sub 10 ml/min, intervalul dintre administrări trebuie crescut la 12-15 ore.

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

### Mod de administrare:

Durata tratamentului depinde de evoluția afecțiunii. Ca regulă generală, ampicilina se administrează în interval de 7-10 zile, și 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).

Tratamentul injectabil poate fi continuat cu administrare orală, atunci când starea clinică a pacientului se ameliorează.

La copii și nou-născuți se recomandă inițierea tratamentului sub formă de perfuzie intravenoasă, pentru minim 3 zile, urmat de administrare intramusculară.

Pentru instrucțiuni privind pregătire 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 cu hipersensibilitate imediată (de exemplu: anafilaxie) la alte antibiotice beta-lactamice (de exemplu: cefalosporine, carbapeneme sau monobactami);
- la pacienți cu mononucleoză infecțioasă (febră glandulară), infecție cu virus citomegalic sau leucemie limfatică.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de inițierea tratamentului cu ampicilină, este obligatorie o anamneză completă privind reacțiile anterioare de hipersensibilitate la antibioticele beta-lactamice. Apariția oricăror manifestări alergice impune întreruperea tratamentului și instituirea tratamentului specific. Se recomandă prudență la pacienții cu teren atopic. Pacienții alergici la peniciline pot prezenta reactivitate încrucișată pentru cefalosporine.

La apariția unei reacții alergice (de exemplu: urticarie, anafilaxie), tratamentul trebuie întrerupt și pacientului trebuie să i se administreze tratament specific (adrenalină, antihistaminice și corticoterapie).

Colita asociată medicamentelor antibacteriene și colita pseudomembranoasă au fost raportate aproape în cazul tuturor medicamentelor antibacteriene, inclusiv în cazul ampicilinei și pot varia ca severitate, de la ușoare până la cele care pun viața în pericol. Prin urmare, este important să fie luat în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după administrarea de ampicilină (vezi pct. 4.8). Trebuie avute în vedere întreruperea tratamentului cu ampicilină și administrarea tratamentului specific pentru *Clostridium difficile*. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul.

Ca și în cazul altor medicamente antibacteriene, pot apărea suprainfecții cu microorganisme rezistente. Dacă apar infecții secundare, de exemplu candidoză, trebuie instituite măsurile adecvate.

La bolnavii cu insuficiență renală, doza se ajustează în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2); la acești pacienți se recomandă supravegherea funcției renale pe durata tratamentului.

În tratamentul pe termen lung cu doze mari, se recomandă efectuarea testelor funcționale hepatice, analize urinare și teste funcționale renale în cazul în care există afectare renală pre-existentă sau dacă apar reacțiile alergice cutanate. Pentru a identifica reacțiile mediate prin anticorpi este indicată efectuarea hemoleucogramei, în special în anemia hemolitică.

Prelungirea timpului de protrombină a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat ampicilină. Este necesară monitorizarea adecvată când se prescriu concomitent anticoagulante. Ajustarea dozei de anticoagulante orale poate fi necesară. (vezi pct. 4.5 și 4.8.)

Acest medicament conține sodiu.

Ampicilină Atb 250 mg

Fiecare flacon cu ampicilină 250 mg (sub formă de sare de sodiu) conține sodiu 0,7 mmoli (16,45 mg). Acest medicament conține sodiu < 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Ampicilină Atb 500 mg

Fiecare flacon cu ampicilină 500 mg (sub formă de sare de sodiu) conține sodiu 1,4 mmoli (32,9 mg).

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

Ampicilină Atb 1000 mg

Fiecare flacon cu ampicilină 1000 mg (sub formă de sare de sodiu) conține sodiu 2,8 mmoli (65,8 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În cazul administrării ampicilinei în asociere cu o aminoglicozidă, cele două antibiotice nu trebuie să fie combinate în seringă sau în perfuzie, deoarece determină scăderea eficacității aminoglicozidei.

Deoarece penicilinele au acțiune bactericidă nu se asociază cu antibiotice bacteriostatice. În urma rezultatelor testelor de sensibilitate se pot asocia alte antibiotice bactericide (cefalosporine, aminoglicozide).

Nu se recomandă administrarea concomitentă cu alopurinol (crește riscul erupțiilor cutanate). Ampicilina poate reduce eficacitatea contraceptivelor orale care conțin estrogeni.

Administrarea concomitentă de probenecid determină concentrații plasmatice crescute și prelungite de antibiotic, prin reducerea eliminării renale. Probenecidul poate reduce distribuția tisulară și difuzia ampicilinei.

Ampicilina poate reduce excreția urinară de atenolol.

Valoarea INR poate fi modificată în cazul administrării concomitente de ampicilină și warfarină sau fenitoină.

Eficacitatea vaccinului pentru febra tifoidă poate fi redusă atunci când este administrat în asociere cu ampicilina.

Excreția metotrexatului poate fi redusă de către ampicilină.

Poate crește absorbția digoxinului în urma administrării acestui medicament cu ampicilină.

La doze mari, ampicilina poate modifica rezultatele dozării glicemiei și glicozuriei, precum și a proteinelor serice totale, în cazul utilizării metodelor colorimetrice. Metodele enzimatiche de dozare a glucozei nu sunt influențate.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Ampicilina traversează bariera placentară. Studii efectuate la animale nu au evidențiat efecte embriotoxice sau fetotoxice. Deoarece nu există studii controlate la om care să evidențieze eventualele efecte teratogene, ampicilina se va administra în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar.

##### Alăptarea

Deoarece ampicilina se excretă în laptele matern și poate produce reacții de hipersensibilizare la sugăr, se vor lua în considerare fie întreruperea alăptării, fie întreruperea tratamentului cu acest medicament.

##### Fertilitatea

În studiile pe animale, s-a observat că ampicilina nu influențează fertilitatea. (vezi pct. 5.3.)

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje**

Ampicilina nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

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.

##### Tulburări hematologice și limfatice

-foarte rare: modificarea numărului celulelor sanguine, de exemplu trombocitopenie, agranulocitoză, leucopenie, eozinofilie. Poate să apară: anemie, prelungire a timpului de sângerare și a timpului de protrombină. Aceste fenomene sunt de obicei reversibile la întreruperea tratamentului.

##### Tulburări ale sistemului imunitar

-foarte frecvente: reacții cutanate (prurit, erupții cutanate tranzitorii, exantem)

-frecvente: exantem și enantem la nivelul regiunii orale

-mai puțin frecvente: febră indusă medicamentos, boala serului, edem angioneuronic, edem laringean, anemie hemolitică, vasculită sau nefrită alergică, reacții veziculare cutanate (dermatită exfoliativă, sindrom Lyell, eritem multiform exudativ, sindrom Stevens Johnson)

Foarte rare: reacții anafilactice.

Cu frecvență necunoscută :când sunt tratate febra tifoidă, leptospiroza sau sifilisul, bacterioliza poate determina reacție Jarisch-Herxheimer.

Tulburări ale sistemului nervos:

-rare: amețeală, cefalee, mioclonii și convulsii (în cazul administrării în insuficiență renală sau la doze foarte mari).

Tulburări gastro-intestinale:

-foarte frecvente : dureri abdominale, greață, vărsături, meteorism, scaune moi, diaree.

-foarte rare: colită pseudomembranoasă (în cele mai multe cazuri determinată de *Clostridium difficile*).

-cu frecvență necunoscută: glosită, stomatită (similar administrării altor peniciline).

Tulburări hepato-biliare:

-mai puțin frecvente: creșterea moderată și tranzitorie a transaminazelor serice.

-rare: hepatită, icter colestatic (similar administrării altor antibiotice beta-lactamice).

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

-foarte rare: artralgie.

Tulburări renale și ale căilor urinare:

-mai puțin frecvente: cristalurie, nefrită acută interstițială (la doze mari după administrare intravenoasă).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

-rare: durere și umflătură la locul de injectare, flebită.

#### 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

### **4.9 Supradozaj**

În caz de supradozaj cu aminopeniciline pot apărea simptome urinare cum sunt hematurie, cristalurie, cistită hemoragică, nefrită interstițială, oligurie, hiperpotasemie și/sau insuficiență renală. Aceste simptome sunt reversibile la întreruperea tratamentului. Dacă concentrația în lichidul cefalorahidian este mare, pot apărea simptome neurologice (incluzând convulsii).

În caz de supradozaj tratamentul se întrerupe, se administrează tratament simptomatic și se instituie măsuri adecvate de susținere. La pacienții cu insuficiență renală antibioticele din clasa ampicilinei pot fi eliminate prin hemodializă, dar nu prin dializă peritoneală. Nu există antidot specific.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice beta-lactamice, peniciline cu spectru extins.

Cod ATC: J01C A01

Mecanism de acțiune

Ampicilina este o penicilină semisintetică cu spectru larg, cu acțiune bactericidă. Mecanismul de acțiune constă în legarea de proteinele membranare specifice (PBP - penicillin binding protein) cu inhibarea sintezei peretelui bacterian și activarea unor enzime (autolizine și mureinhidrolaze).

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) a medicamentului 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 a 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-negativ 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 ≤	Rezistent ≥
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8 mg/l	≥ 8 mg/l
<i>Enterococcus spp</i> <sup>1</sup>	≤ 4 mg/l	≥ 8 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	≥ 1 mg/l
<i>Staphylococcus spp</i> <sup>2</sup>	≤ 0,12 mg/l	≥ 0,12 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C G</i> <sup>2</sup>	≤ 0,25 mg/l	≥ 0,25 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	≥ 2 mg/l
Alți streptococi <sup>1</sup>	≤ 0,5 mg/l	≥ 2 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 mg/l	≥ 1 mg/l
Anaerobi Gram-negativ	≤ 0,5 mg/l	≥ 2 mg/l
Anaerobi Gram-pozitiv	≤ 4 mg/l	≥ 8 mg/l
Valori-limită care nu sunt legate de specie	≤ 2 mg/l	≥ 8 mg/l
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 1 mg/l	≥ 1 mg/l

<sup>1</sup>În cazul endocarditei, consultați ghidurile naționale sau internaționale pentru valorile critice.

<sup>2</sup>Valorile 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
<b>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibil la metcilină)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (incl. tulpini cu rezistență intermediară la penicilină)
<i>Streptococcus pyogenes</i>

<p><i>Streptococii din grupa „Viridans”<sup>^^</sup></i>  <b>Microorganismele anaerobe:</b> <i>Bacteroides fragilis</i><sup>°</sup>  <i>Fusobacterium nucleatum</i><sup>°</sup>  <b>Alte microorganismele</b>  <i>Gardnerella vaginalis</i><sup>°</sup></p>
<p><b>Speciile în cazul cărora rezistența dobândită ar putea reprezenta o problemă</b></p>
<p><b>Microorganismele aerobe Gram-pozitiv</b>  <i>Enterococcus faecium</i><sup>+</sup>  <i>Staphylococcus aureus</i><sup>≡</sup>  <i>Staphylococcus epidermidis</i><sup>+</sup>  <i>Staphylococcus haemolyticus</i><sup>+</sup>  <i>Staphylococcus hominis</i><sup>+</sup>  <b>Microorganismele aerobe Gram-negative</b>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Haemophilus influenzae</i>  <i>Klebsiella oxytoca</i>  <i>Moraxella catarrhalis</i><sup>°</sup>  <i>Neisseria gonorrhoeae</i>  <i>Proteus mirabilis</i>  <i>Proteus vulgaris</i>  <b>Microorganismele anaerobe</b>  <i>Prevotella spp.</i></p>
<p><b>Organismele cu rezistență naturală</b></p>
<p><b>Microorganismele aerobe Gram-pozitiv</b>  <i>Staphylococcus aureus</i> (rezistent la metilicilină)  <b>Microorganismele aerobe Gram-negative</b>  <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>  <b>Microorganismele anaerobe</b>  <i>Bacteroides spp.</i>  <b>Alte microorganismele</b> <i>Chlamydia spp.</i>,  <i>Chlamydophila spp.</i>,  <i>Legionella pneumophila</i>,  <i>Mycoplasma spp.</i>,  <i>Ureaplasma urealyticum</i>.</p>

° 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 ≥ 10%.

≡ Rata de rezistență este < 10% la pacienții tratați ambulatoriu.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea intramusculară a 500 mg, respectiv 1 g ampicilină sodică, concentrația plasmatică maximă este atinsă după o oră, fiind de 7 μg/ml, respectiv 10 - 15 μg/ml.

Administrarea intravenoasă a 500 mg ampicilină sodică determină o concentrație plasmatică după 4 ore de aproximativ 2 μg/ml. Aceste nivele sunt superioare CMI (concentrației minime inhibitorii) pentru germenii cu sensibilitate obișnuită.

Ampicilina se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 15%.

### *Distribuție*

Se distribuie larg în plămân, ficat, prostată, secrețiile bronșice, urechea medie, la nivel urinar, în lichidele pleural, peritoneal, sinovial, precum și la nivelul meningelui inflammat. La pacienții cu funcție hepatică normală, medicamentul atinge concentrații biliare ridicate.

### *Metabolism*

Ampicilina este parțial metabolizată în acid benzilpeniciloic inactiv microbiologic.

### *Eliminare*

Excreția ampicilinei se face nemodificat, predominant prin urină, dar și prin bilă și ficat. După administrarea a 500 mg ampicilină intramuscular, concentrația urinară la 6 ore este de 2,2 g/l. Aproximativ 0,1% se excretă neschimbată la nivel biliar. Timpul de înjumătățire plasmatică este 1 oră la adulții cu funcție renală normală. În caz de oligurie, timpul de înjumătățire plasmatică se poate prelungi de la 8 până la 20 de ore. Timpul de înjumătățire plasmatică este prelungit și la nou-născuți (2 până la 4 ore). După administrare intravenoasă clearance-ul renal al ampicilinei este de aproximativ 194 ml/min.

Ampicilina este eliminată prin hemodializă, dar nu și prin dializă 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. Valorile  $DL_{50}$  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 fecale la câine în primele zile, nu a fost demonstrată apariția nici unei anormalități în ceea ce privește creșterea în greutate, aportul de alimente, parametrii sanguini și urinari, și nici afectarea diferitelor organe și sisteme.

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

Administrarea repetată timp de 13 săptămâni la șobolani și câini (2 mg/kg/zi) nu a determinat afectarea histologică a ovarelor; totuși s-a observat afectarea reversibilă a spermatogenezei la câini în doze de 200 mg/zi.

### Teratogenicitate

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 anormalități structurale și/sau funcționale ale 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.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.  
Soluția reconstituită se utilizează imediat după preparare.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

#### *Ampicilină Atb 250 mg*

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, închis cu dop din cauciuc și capsă din aluminiu, conținând pulbere pentru soluție injectabilă

Cutie cu 100 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc și capsă din aluminiu, conținând pulbere pentru soluție injectabilă

Cutie cu 50 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc și capsă din aluminiu, conținând pulbere pentru soluție injectabilă

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc și capsă din aluminiu, conținând pulbere pentru soluție injectabilă

#### *Ampicilină Atb 500 mg*

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, închis cu dop din cauciuc și capsă din aluminiu, conținând pulbere pentru soluție injectabilă

Cutie cu 100 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc și capsă din aluminiu, conținând pulbere pentru soluție injectabilă

Cutie cu 50 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc și capsă din aluminiu, conținând pulbere pentru soluție injectabilă

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc și capsă din aluminiu, conținând pulbere pentru soluție injectabilă

#### *Ampicilină Atb 1000 mg*

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, închis cu dop din cauciuc și capsă din aluminiu, conținând pulbere pentru soluție injectabilă

Cutie cu 100 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc și capsă din aluminiu, conținând pulbere pentru soluție injectabilă

Cutie cu 50 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc și capsă din aluminiu, conținând pulbere pentru soluție injectabilă

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc și capsă din aluminiu, conținând pulbere pentru soluție injectabilă

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

### *Informații privind prepararea soluțiilor*

#### *Prepararea soluției pentru injectare intramusculară*

Ampicilină Atb 250 mg

Soluția se obține dizolvând conținutul unui flacon în 1,5 - 2 ml apă pentru preparate injectabile sau clorură de sodiu izotonă sterilă. Conținutul flaconului se agită bine până se obține o soluție limpede.

Ampicilină Atb 500 mg

Soluția se obține dizolvând conținutul unui flacon în 1,5 - 2 ml apă pentru preparate injectabile sau clorură de sodiu izotonă sterilă. Conținutul flaconului se agită bine până se obține o soluție limpede.

Ampicilină Atb 1000 mg

Soluția se obține dizolvând conținutul unui flacon în 3,5 ml apă pentru preparate injectabile sau clorură de sodiu izotonă sterilă. Conținutul flaconului se agită bine până se obține o soluție limpede.

#### *Prepararea soluției pentru injectare intravenoasă*

Ampicilină Atb 250 mg

Soluția se obține dizolvând conținutul unui flacon în 5 ml solvent (apă pentru preparate injectabile sau clorură de sodiu izotonă sterilă).

Ampicilină Atb 500 mg

Soluția se obține dizolvând conținutul unui flacon în 5 ml solvent (apă pentru preparate injectabile sau clorură de sodiu izotonă sterilă).

Ampicilină Atb 1000 mg

Soluția se obține dizolvând conținutul unui flacon în 10 ml solvent (apă pentru preparate injectabile sau clorură de sodiu izotonă sterilă).

După reconstituire se va administra intravenos lent, în 3 - 5 minute (pentru dozele de 250 mg și 500 mg), respectiv 10 - 15 minute (pentru doza de 1000 mg). Administrarea rapidă poate determina apariția convulsiilor.

#### *Prepararea soluției pentru perfuzie intravenoasă*

Ampicilină Atb 1000 mg

Conținutul unui flacon se dizolvă în 10 ml apă pentru preparate injectabile. Se agită bine până se obține o soluție limpede. Soluția astfel preparată se diluează cu următoarele soluții pentru administrare intravenoasă: clorură de sodiu izotonă, soluție Ringer lactat, soluție 10% glucoză în apă, soluție 5% glucoză în apă.

Soluțiile trebuie preparate întotdeauna înainte de utilizare. Se vor utiliza numai soluțiile limpezi. Nu se vor utiliza soluții tulburi sau care prezintă precipitate.

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

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA

Str. Valea Lupului Nr.1, 707410, Iași, România

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9180/2016/01-02-03-04

9181/2016/01-02-03-04

9182/2016/01-02-03-04

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2016

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie, 2018

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