



HEXAL AG

# Ampicillin HEXAL® comp

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Ampicillin HEXAL® comp 1000 mg/500 mg**  
Ampicillin 1000 mg + Sulbactam 500 mg  
Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

**Ampicillin HEXAL® comp 2000 mg/1000 mg**  
Ampicillin 2000 mg + Sulbactam 1000 mg  
Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

**Ampicillin HEXAL® comp 2000 mg/1000 mg**  
Ampicillin 2000 mg + Sulbactam 1000 mg  
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Wirkstoffe: Ampicillin/Sulbactam

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Ampicillin HEXAL® comp 1000 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung*

Eine 10 ml (bzw. 50 ml)-Durchstechflasche mit 1611 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 1064 mg Ampicillin-Natrium (entsprechend 1000 mg Ampicillin) und 547 mg Sulbactam-Natrium (entsprechend 500 mg Sulbactam).

*Ampicillin HEXAL® comp 2000 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung*

Eine 100 ml-Durchstechflasche mit 3222 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 2128 mg Ampicillin-Natrium (entsprechend 2000 mg Ampicillin) und 1094 mg Sulbactam-Natrium (entsprechend 1000 mg Sulbactam).

*Ampicillin HEXAL® comp 2000 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung*

Eine 15-ml-Durchstechflasche mit 3222 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 2128 mg Ampicillin-Natrium (entsprechend 2000 mg Ampicillin) und 1094 mg Sulbactam-Natrium (entsprechend 1000 mg Sulbactam).

Sonstige Bestandteile: Enthält Natrium (siehe Abschnitt 4.4). Keine weiteren Bestandteile.

## 3. DARREICHUNGSFORM

*Ampicillin HEXAL® comp 1000 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung*

*Ampicillin HEXAL® comp 2000 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung*

*Ampicillin HEXAL® comp 2000 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung*

Weißes bis cremefarbenes, frei fließendes Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Ampicillin/Sulbactam ist geeignet zur Behandlung von Infektionen, die durch Ampicillin-resistente, aber Ampicillin/Sulbactam-empfindliche Erreger (siehe Abschnitt 5.1) verursacht sind, z. B. Infektionen

- der oberen und unteren Atemwege,
- der Nieren und der ableitenden Harnwege,
- des Bauchraumes,
- der Geschlechtsorgane einschließlich Gonorrhoe,
- der Haut- und Weichteilgewebe,
- sowie zur perioperativen Prophylaxe bei schweren Eingriffen in der abdominalchirurgie.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Ampicillin/Sulbactam zu berücksichtigen.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

**Erwachsene:** Die empfohlene Dosis beträgt für Erwachsene 0,75 bis 3 g Ampicillin/Sulbactam alle 6 bis 8 Stunden. Die Tageshöchstdosis für Erwachsene beträgt 12 g Ampicillin/Sulbactam (entsprechend 8 g Ampicillin und 4 g Sulbactam).

**Kinder, Kleinkinder und Säuglinge ab der 2. Lebenswoche** erhalten im Allgemeinen eine Tagesdosis von 150 mg Ampicillin/Sulbactam pro kg Körpergewicht (entsprechend 100 mg Ampicillin pro kg Körpergewicht und 50 mg Sulbactam pro kg Körpergewicht), aufgeteilt in Einzeldosen alle 6 oder 8 Stunden.

**Neugeborene** erhalten in der 1. Lebenswoche 75 mg Ampicillin/Sulbactam pro kg Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt in Einzeldosen alle 12 Stunden.

**Frühgeborene** erhalten in den ersten 4 bis 6 Lebenswochen 75 mg Ampicillin/Sulbactam pro kg Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt in Einzeldosen alle 12 Stunden.

Abhängig von der Schwere der Erkrankung kann eine häufigere oder seltenere Ampicillin/Sulbactam-Gabe indiziert sein.

Zur Behandlung der **unkomplizierten Gonorrhoe** wird Ampicillin/Sulbactam als eine intramuskuläre Einzeldosis von 3 g (entsprechend 2 g Ampicillin und 1 g Sulbactam) gegeben. Zusätzlich sollte hier 1 g Probenecid eingenommen werden, um länger anhaltende Serumspiegel der Wirkstoffe zu erreichen.

Auch bei Patienten mit **stark eingeschränkter Nierenfunktion** (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) verhält sich die Ausscheidung von Ampicillin und Sulbactam gleich. Die Dosierungsintervalle von Ampicillin/Sulbactam sollten bei solchen Patienten in Übereinstimmung mit dem üblichen Vorgehen bei der Ampicillin-Therapie verlängert werden (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Dosierungsempfehlung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosierungsintervall
>30	6 bis 8 Stunden
15 bis 30	12 Stunden
5 bis 14	24 Stunden
<5	48 Stunden

Ampicillin und Sulbactam werden beide gleichermaßen durch eine **Hämodialyse-Behandlung** aus dem Blutstrom eliminiert. Die Ampicillin/Sulbactam-Gabe sollte deshalb unmittelbar im Anschluss an die Dialyse erfolgen und dann in 48-stündigen Intervallen bis zur folgenden Dialysebehandlung.

Zur Prophylaxe chirurgischer Infektionen sollten 1,5 bis 3 g Ampicillin/Sulbactam bei der Narkoseeinleitung gegeben werden. Die Ampicillin/Sulbactam-Gabe kann 6- bis 8-stündlich wiederholt werden. 24 Stunden nach dem chirurgischen Eingriff wird die prophylaktische Ampicillin/Sulbactam-Gabe im Allgemeinen beendet, es sei denn, eine therapeutische Ampicillin/Sulbactam-Gabe ist indiziert.

### Art der Anwendung

#### Intramuskuläre Injektion

*Ampicillin HEXAL® comp 1000 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung*

*Ampicillin HEXAL® comp 2000 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung*

Der Inhalt einer Durchstechflasche Ampicillin HEXAL® comp 1000 mg/500 mg wird in 3,2 ml (bzw. der Inhalt einer Durchstechflasche Ampicillin HEXAL® comp 2000 mg/1000 mg wird in 6,4 ml) Wasser für Injektionszwecke gelöst. Zur Vermeidung von Schmerzen bei der Injektion kann die Lösung mit 0,5 %iger Lidocainhydrochlorid-Lösung zubereitet werden.

#### Intravenöse Injektion

*Ampicillin HEXAL® comp 1000 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung*

*Ampicillin HEXAL® comp 2000 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung*  
Zur intravenösen Injektion kann der Inhalt einer Durchstechflasche Ampicillin HEXAL®



HEXAL AG

# Ampicillin HEXAL® comp

comp 1000 mg/500 mg mit mindestens 3,2 ml (bzw. der Inhalt einer Durchstechflasche Ampicillin HEXAL® comp 2000 mg/1000 mg mit mindestens 6,4 ml) Wasser für Injektionszwecke zubereitet werden und nach vollständiger Auflösung der Substanz über mindestens 3 Minuten intravenös injiziert werden.

## Intravenöse Kurzinfusion

*Ampicillin HEXAL® comp 1000 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung*

Der Inhalt der Durchstechflasche wird in 3,2 ml Wasser für Injektionszwecke oder isotonischer Kochsalzlösung gelöst und anschließend mit 50 bis 100 ml einer der folgenden Infusionslösungen weiterverdünnt: isotonische Kochsalzlösung, Natrium-Lactat-Lösung (0,167 M), 5 % Glucose in Wasser, 10 % Fructose/Glucose (1:1) in Wasser, lactathaltige Ringer-Lösung.

Der Inhalt der 50 ml-Durchstechflasche kann auch direkt mit 50 ml einer der oben aufgeführten Infusionslösungen (nicht mit Wasser für Injektionszwecke) gelöst und über 15 bis 30 Minuten infundiert werden.

*Ampicillin HEXAL® comp 2000 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung*

Der Inhalt der Durchstechflasche wird in 6,4 ml Wasser für Injektionszwecke oder isotonischer Kochsalzlösung gelöst und anschließend mit 50 bis 100 ml einer der folgenden Infusionslösungen weiterverdünnt: isotonische Kochsalzlösung, Natriumlactat-Lösung (0,167 M), 5 % Glucose in Wasser, 10 % Fructose/Glucose (1:1) in Wasser, lactathaltige Ringer-Lösung.

Der Inhalt der 100 ml-Durchstechflasche kann auch direkt in 100 ml einer der oben angeführten Infusionslösungen (nicht mit Wasser für Injektionszwecke) gelöst und während 15 bis 30 Minuten infundiert werden.

*Ampicillin HEXAL® comp 2000 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung*

Der Inhalt der Durchstechflasche wird in 6,4 ml Wasser für Injektionszwecke oder isotonischer Kochsalzlösung gelöst und anschließend mit 100 ml einer der folgenden Infusionslösungen weiterverdünnt: isotonische Kochsalzlösung, Natriumlactat-Lösung (0,167 M), 5 % Glucose in Wasser, 10 % Fructose/Glucose (1:1) in Wasser, lactathaltige Ringer-Lösung.

Die fertige Lösung wird während 15 bis 30 Minuten intravenös infundiert.

## Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Krankheitsverlauf. Abhängig von der

Schwere der Infektion beträgt die Behandlungsdauer im Allgemeinen 5 bis 14 Tage. In schweren Krankheitsfällen kann über längere Zeit weiterbehandelt werden. Die Behandlung sollte bis 48 Stunden nach Abklingen des Fiebers und anderer Krankheitssymptome fortgeführt werden.

Bei der Behandlung von Infektionen mit beta-hämolyisierenden Streptokokken ist aus Sicherheitsgründen eine Ausdehnung der Therapie auf mindestens 10 Tage angezeigt, um Spätkomplikationen vorzubeugen (rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis).

## 4.3 Gegenanzeigen

- Wegen der Gefahr eines anaphylaktischen Schocks darf Ampicillin/Sulbactam bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen nicht angewendet werden. Vor Beginn einer Ampicillin HEXAL® comp-Therapie sollten auch sorgfältig Überempfindlichkeitsreaktionen auf Cephalosporine und andere Allergene erfragt werden, da bei diesen Patienten eher mit allergischen Reaktionen unter einer Ampicillin/Sulbactam-Therapie zu rechnen ist.
- Bei Patienten mit Pfeifferschem Drüsenfieber oder lymphatischer Leukämie sollten gleichzeitig bestehende bakterielle Infektionen nicht mit Ampicillin/Sulbactam behandelt werden, da diese Patienten häufiger zu masernähnlichen Hautreaktionen neigen.

*Zusätzlich für die intramuskuläre Anwendung:*

- Die intramuskuläre Injektion von Ampicillin/Sulbactam mit Lidocain ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.
- Für Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder unter 2 Jahren ist die intramuskuläre Applikation kontraindiziert.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aus Vorsichtsgründen sollten bei einer Therapie, die länger als eine Woche dauert, die Leberenzymwerte und der Kohlenhydratstoffwechsel überprüft werden, obwohl sich bei der Anwendung von Ampicillin HEXAL® comp bei Diabetikern kein klinisch relevanter Effekt auf die Glucoseverfügbarkeit ergab.

Bei länger dauernder Therapie (mehr als 14 Tage) sollten regelmäßige Kontrollen des Blutbildes sowie der Nierenfunktion durchgeführt werden.

Wie bei jeder Antibiotikatherapie muss auf die Zeichen einer Überwucherung mit nicht empfindlichen Keimen (einschließlich Pilzen) geachtet werden. Sobald eine

Infektion mit diesen Organismen auftritt, sollte das Arzneimittel abgesetzt und/oder eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Durch die Behandlung mit Ampicillin HEXAL® comp können folgende Laboruntersuchungen beeinflusst werden:

Nicht-enzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung können ein positives Resultat ergeben. Der Urobilinogen-Nachweis kann gestört sein. Nach Verabreichung von Ampicillin an schwangere Frauen konnte eine vorübergehende Verminderung der Plasmakonzentration verschiedener Östrogene beobachtet werden. Dieser Effekt könnte auch unter der Therapie mit Ampicillin HEXAL® comp auftreten.

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Ampicillin HEXAL® comp, wurde über das Auftreten von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhöen (CDAD) berichtet. Von der Ausprägung her reichen diese von leichtem Durchfall bis hin zu einer Kolitis mit letalem Ausgang. Eine Therapie mit Antibiotika verändert die normale Darmflora, was zu einer Überwucherung mit *C. difficile* führen kann.

*C. difficile* produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung von CDAD beitragen. Hypertoxin produzierende Stämme von *C. difficile* sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, da derartige Infektionen therapieresistent gegenüber einer antibiotischen Therapie sein können und eventuell eine Kolektomie notwendig machen. Eine CDAD muss daher bei allen den Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen nach einer Antibiotika-Anwendung eine Diarrhö auftritt. Hierbei ist eine sorgfältige medikamentöse Anamnese durchzuführen, da eine CDAD bis zu 2 Monaten nach Durchführung einer Antibiotikatherapie auftreten kann.

Bei sehr hohen Ampicillin-Konzentrationen im Serum, die entweder durch Anwendung sehr hoher intravenöser Dosen (Einzeldosen größer als 10 g) oder auch durch eingeschränkte Nierenfunktion bedingt sein können, kann es zu zentralnervösen Erregungszuständen, Myoklonien und Krämpfen kommen. Deshalb muss insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion auf die Dosierung geachtet werden (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2 und Tabelle 4 in Abschnitt 4.8).

Zwischen Pilzen und Penicillin kann eine Antigengemeinschaft bestehen, so dass bei Personen, die an einer Pilzinfektion erkrankt sind oder waren, auch bei erstmaliger Penicillin-Gabe, Überempfindlichkeitsreaktionen wie nach Zweitkontakt nicht auszuschließen sind.



HEXAL AG

# Ampicillin HEXAL® comp

Das typische, masernähnliche Ampicillin-Exanthem, das 5 bis 11 Tage nach Behandlungsbeginn auftritt, lässt eine weitere Therapie mit Penicillin-Derivaten zu.

Schwere, akut lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.8): Hier muss die Behandlung mit Ampicillin HEXAL® comp sofort abgebrochen werden und die entsprechenden erforderlichen Notfallmaßnahmen (z. B. die Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen durch einen Arzt eingeleitet werden.

Elektrolytgehalt der Lösung: Da Ampicillin und Sulbactam als Natriumsalze vorliegen, ist bei Patienten mit Elektrolytstörungen grundsätzlich auf den Natriumgehalt zu achten. Dieser ist sowohl pro Dosis als auch im Rahmen der Gesamttherapie und bei speziellen Bilanzüberprüfungen zu berücksichtigen. Insbesondere ist dies zu beachten bei Nierenausscheidungsstörungen, Ödemen und Ergüssen verschiedener Genese (z. B. bei Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, rezidivierenden Pleura- oder Peritonealergüssen), Kreislaufauffüllungen im Rahmen einer Schocktherapie oder einer künstlichen Ernährung bei Erwachsenen, Kindern und in der Neonatalperiode.

Dosierung in der Schwangerschaft: Bei Anwendung in der Schwangerschaft ist zu beachten, dass die Ampicillin-Konzentration im Plasma um bis zu 50% erniedrigt sein kann.

#### Hinweise zu sonstigen Bestandteilen

*Ampicillin HEXAL® comp 1000 mg/500 mg Injektions- bzw. Infusionslösung*

Eine Durchstechflasche Ampicillin HEXAL® comp 1000 mg/500 mg enthält 5 mmol (111 mg) Natrium.

#### *Ampicillin HEXAL® comp 2000 mg/1000 mg Infusionslösung*

Eine Durchstechflasche Ampicillin HEXAL® comp 2000 mg/1000 mg enthält 10 mmol (222 mg) Natrium.

#### *Ampicillin HEXAL® comp 2000 mg/1000 mg Injektionslösung*

Eine Durchstechflasche Ampicillin HEXAL® comp 2000 mg/1000 mg enthält 10 mmol (222 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen dem vorliegenden Arzneimittel und anderen Mitteln sind von Bedeutung:

#### Wirkstoffkombination mit anderen Antibiotika bzw. Chemotherapeutika

Ampicillin/Sulbactam sollte nicht mit bakteriostatisch wirkenden Chemotherapeutika oder Antibiotika wie z. B. Tetracyclinen, Erythromycin, Sulfonamiden oder Chloramphenicol kombiniert werden, da eine Wirkungsabschwächung möglich ist.

#### Allopurinol

Bei Gichtpatienten, die mit Allopurinol behandelt werden, ist bei gleichzeitiger Gabe von Ampicillin/Sulbactam die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Hautreaktionen erhöht.

#### Antikoagulantien

Die bei parenteral verabreichten Penicillinen auftretenden Veränderungen der Thrombozytenaggregation und Prothrombinzeit können sich bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulantien verstärken.

#### Methotrexat

Die gleichzeitige Gabe von Methotrexat und Penicillinen führte zu einer verminderten Methotrexat-Clearance und zu erhöhter Methotrexat-Toxizität. Die Patienten sollten streng überwacht werden, eine erhöhte und verlängerte Gabe von Leukovorin ist in Erwägung zu ziehen.

#### Probenecid

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid führt als Folge einer Hemmung der renalen Ausscheidung (tubuläre Sekretion) zu höheren und länger anhaltenden Ampicillin- und Sulbactam-Konzentrationen im Serum und Ampicillin-Konzentrationen in der Galle.

#### Hormonale Kontrazeptiva

Unter der Therapie mit Aminopenicillinen kann in seltenen Fällen die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung von hormonalen Kontrazeptiva in Frage gestellt sein. Es empfiehlt sich deshalb, nichthormonale empfängnisverhütende Maßnahmen zusätzlich anzuwenden.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Ampicillin und Sulbactam sind plazentagängig. Aus bisherigen, unzureichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Ampicillin/Sulbactam bei Schwangeren haben sich keine Anhaltspunkte für fruchtschädigende Wirkungen ergeben. Es liegen allerdings keine Erfahrungen für die Verwendung von Ampicillin/Sulbactam im 1. Trimenon der Schwangerschaft vor. In tierexperimentellen Studien mit Ampicillin und Sulbactam wurden keine reproduktionstoxikologischen Effekte gesehen.

Vorsichtshalber sollte die Anwendung von Ampicillin HEXAL® comp in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt erfolgen.

#### Stillzeit

Ampicillin geht in die Muttermilch über. Beim gestillten Säugling können deshalb Durchfälle und Sprosspilzbesiedlung der Schleimhäute auftreten. An die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte gedacht werden. Wenn eine Behandlung der Mutter mit Ampicillin HEXAL® comp für dringend notwendig erachtet wird, sollte die Patientin ihr Kind während der Behandlung vorsichtshalber nicht stillen.

#### Anwendungsinformation für das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung – intramuskuläre Anwendung

Die Anwendung von Ampicillin und Sulbactam mit Lidocain sollte während der Schwangerschaft vermieden werden. Es sind keine Daten über schwangere Frauen und kontrollierte klinische Studien verfügbar. Daten aus Tierversuchen zeigen keine negativen Auswirkungen auf die Reproduktion. Im Tierversuch zeigte die Behandlung mit Lidocain neurologische Verhaltensänderungen, aber es wurden keine embryotoxischen oder teratogenen Effekte beobachtet.

Lidocain wird in kleinen Mengen in die Muttermilch aufgenommen. Ampicillin/Sulbactam mit Lidocain sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ampicillin HEXAL® comp hat im Allgemeinen keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen (s. a. Abschnitt 4.8) kann jedoch ggf. das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr sowie zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen siehe nächste Seite Tabelle 2.



HEXAL AG

# Ampicillin HEXAL® comp

Tabelle 2: Nebenwirkungen

Organklasse	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.00 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Überwucherung mit nicht empfindlichen Keimen einschließlich Pilzen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Reversible Blutbildveränderungen wie Anämie, Thrombozytopenie, Eosinophilie und Leukopenie, Panzytopenie, Myelosuppression, Verlängerung der Blutungs- und Prothrombinzeit	
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Reaktionen (z. B. Rash, Juckreiz, urtikarielles Exanthem, makulopapulöse, morbilliforme Exantheme). Sofortreaktion an der Haut in Form eines urtikariellen Exanthems ( <i>Dies deutet meist auf eine echte Penicillin-Allergie hin und zwingt zum Therapieabbruch</i> ). Schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen (Gesichtsödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, schwere Hautreaktionen wie Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Herzjagen, Atemnot, Arzneimittelfieber, Eosinophilie, Serumkrankheit, hämolytische Anämie, allergische Vaskulitis und Nephritis, Blutdruckabfall, anaphylaktoide Reaktion, anaphylaktischer Schock. Zwischen Hautpilzen und Penicillin kann eine Antigengemeinschaft bestehen, so dass bei Personen, die an einer Hautpilzinfektion erkrankt sind oder waren, auch bei erstmaliger Penicillin-Gabe, Überempfindlichkeitsreaktionen wie nach Zweitkontakt nicht auszuschließen sind.
Erkrankungen des Nervensystems		Müdigkeit und Kopfschmerzen. Zerebrale Krampfanfälle (können bei Penicillinen durch sehr hohe Serumspiegel auftreten). Deshalb muss insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion auf die Dosierung geachtet werden.		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Durchfälle, pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4). <i>Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Kolitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen Ampicillin HEXAL® comp sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie (z. B. Vancomycin oral 4 x 250 mg täglich) einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.</i>
Leber- und Gallenerkrankungen			Vorübergehende Erhöhungen der Leberenzymwerte (SGPT, SGOT), Bilirubinämie, Gelbsucht und Leberfunktionsstörungen.	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschläge (Exantheme), Schleimhautentzündungen, Juckreiz und andere Hautreaktionen. Das typische, masernähnliche Ampicillin-Exanthem, das 5 bis 11 Tage nach Behandlungsbeginn auftritt, lässt eine weitere Therapie mit Penicillin-Derivaten zu.			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Interstitielle Nephritis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Phlebitis nach intravenöser Anwendung.		Schmerzen an der Injektionsstelle nach intramuskulärer Injektion.

Es ist zu erwarten, dass die unter einer Ampicillin-Therapie beobachteten Nebenwirkungen auch unter Therapie mit Ampicillin HEXAL® comp auftreten können.



HEXAL AG

# Ampicillin HEXAL® comp

## 4.9 Überdosierung

Über die akute Toxizität von Ampicillin/Sulbactam liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Bei Überdosierung können Symptome entsprechend dem Nebenwirkungsprofil (siehe Abschnitt 4.8) von Ampicillin HEXAL® comp auftreten. Diese beschriebenen Nebenwirkungen können in solchen Fällen möglicherweise häufiger und in stärkerer Ausprägung beobachtet werden.

In sehr hohen Dosen können Betalactam-Antibiotika zu zerebralen (epileptischen) Krämpfen führen. Da Ampicillin und Sulbactam hämodialysierbar sind, kann im Falle einer Überdosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durch Hämodialyse eine höhere Elimination erreicht werden.

Sehr selten, aber stets akut lebensbedrohlich ist das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks, der keine eigentliche Vergiftung darstellt.

### Therapie

Sedierung mit Diazepam bei Krämpfen durch Überdosierung. Bei anaphylaktischem Schock sofortige Einleitung der entsprechenden adäquaten Gegenmaßnahmen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

**Pharmakotherapeutische Gruppe:** Ampicillin ist ein halbsynthetisches, nicht Betalactamase-festes Aminopenicillin. Sulbactam ist ein in seiner Struktur dem Ampicillin und anderen Penicillinen verwandter Betalactamase-Inhibitor.

ATC-Code: J01CR01

### Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Ampicillin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung. In Kombination mit Sulbactam wird die Inaktivierung von Ampicillin durch bestimmte Betalactamasen gehemmt. Sulbactam schützt Ampicillin vor dem Abbau durch die meisten Betalactamasen von Staphylokokken sowie einigen plasmidkodierten Betalactamasen (z. B. TEM, OXA, SHV, CTX-M) und bestimmten chromosomalkodierten Betalactamasen von Gram-negativen Bakterien. Diese Betalactamasen kommen z. B. bei

*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* und *Haemophilus influenzae* vor. Das antibakterielle Wirkungsspektrum von Ampicillin wird um Bakterien erweitert, deren Betalactamasen durch Sulbactam hemmbar sind.

### Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel von Ampicillin oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

### Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Ampicillin/Sulbactam kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalactamasen: Ampicillin/Sulbactam besitzt keine ausreichende Aktivität gegen Betalactamase-bildende Bakterien, deren Betalactamasen durch Sulbactam nicht gehemmt werden.
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Ampicillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken gegenüber Ampicillin/Sulbactam beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Methicillin (Oxacillin)-resistente Staphylokokken sind aufgrund der Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Ampicillin und allen anderen Betalactam-Antibiotika resistent.
- Unzureichende Penetration von Ampicillin durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Ampicillin aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Ampicillin/Sulbactam besteht mit Penicillinen, Cephalosporinen sowie anderen Betalactam/Betalactamase-Inhibitor-Kombinationen.

### Grenzwerte

Die Testung von Ampicillin/Sulbactam erfolgt unter Verwendung einer Verdünnungsreihe von Ampicillin in Anwesenheit einer konstanten Konzentration von 4 mg/L Sulbactam. Folgende (siehe Tabelle 3) minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

**EUCAST** (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) **Grenzwerte**

Siehe Tabelle 3 in der nächsten Spalte

Tabelle 3

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	–	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1)</sup>	– <sup>1)</sup>	– <sup>1)</sup>
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) <sup>2)</sup>	– <sup>2)</sup>	– <sup>2)</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3)</sup>	– <sup>3)</sup>	– <sup>3)</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Gram-negative Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Gram-positive Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte*	≤ 2 mg/l	> 8 mg/l

<sup>1)</sup> Für *Staphylococcus* spp. wird das Testergebnis von Oxacillin übernommen. Methicillin (Oxacillin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gewertet.

<sup>2)</sup> Für *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

<sup>3)</sup> Für *Streptococcus pneumoniae* wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen

\* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

### Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Ampicillin/Sulbactam in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin/Sulbactam anzustreben. Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und –studien (Stand: Dezember 2010):

**Üblicherweise empfindliche Spezies**  
**Aerobe Gram-positive Mikroorganismen**  
*Enterococcus faecalis*



HEXAL AG

# Ampicillin HEXAL® comp

*Staphylococcus aureus* (Methicillin-sensibel)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae* (inkl. Penicillin-intermediärer Stämme)

*Streptococcus pyogenes*

Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ° ^

**Aerobe Gram-negative Mikroorganismen**

*Haemophilus influenzae*

*Moraxella catarrhalis* °

*Neisseria gonorrhoeae* °

*Proteus mirabilis*

**Anaerobe Mikroorganismen**

*Bacteroides fragilis* °

*Fusobacterium nucleatum* °

*Prevotella* spp.

**Andere Mikroorganismen**

*Gardnerella vaginalis* °

**Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können**

**Aerobe Gram-positive Mikroorganismen**

*Enterococcus faecium* +

*Staphylococcus aureus* ³

*Staphylococcus epidermidis* +

*Staphylococcus haemolyticus* +

*Staphylococcus hominis* +

**Aerobe Gram-negative Mikroorganismen**

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus vulgaris*

**Von Natur aus resistente Spezies**

**Aerobe Gram-positive Mikroorganismen**

*Staphylococcus aureus* (Methicillin-resistent)

**Aerobe Gram-negative Mikroorganismen**

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter cloacae*

*Morganella morganii*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

*Stenotrophomonas maltophilia*

**Andere Mikroorganismen**

*Chlamydia* spp.

*Chlamydomydia* spp.

*Legionella pneumophila*

*Mycoplasma* spp.

*Ureaplasma urealyticum*

° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

^ Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Streptokokken-Spezies. Resistenzrate kann in Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokokken-Spezies variieren.

°° Keine aktuellen Daten vorhanden; in Studien (älter als 5 Jahre) wird der An-

teil resistenter Stämme mit <10% angegeben.

³ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei <10%.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Sowohl nach intravenöser als auch nach intramuskulärer Applikation von Ampicillin/Sulbactam werden hohe Serumspiegel erreicht. Die Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen an freiwilligen Probanden zeigen in Abhängigkeit von der Zeit, von der Dosis und von der Applikationsart die in **Tabelle 4** genannten Serumkonzentrationen.

Durch intravenöse Applikation von Ampicillin/Sulbactam werden höhere Serumspiegelspitzenwerte erreicht als nach intramuskulärer Gabe, wobei die Bioverfügbarkeit von Ampicillin/Sulbactam nach intramuskulärer Gabe praktisch vollständig ist.

Außerdem verteilen sich Ampicillin und Sulbactam schnell in eine Vielzahl von Geweben, Körperflüssigkeiten und Sekreten.

Die Halbwertszeit sowohl für Ampicillin als auch für Sulbactam beträgt ca. 1 Stunde bei jungen Erwachsenen und ca. 2 Stunden bei Personen höheren Lebensalters. Ca. 80 % beider Substanzen werden unverändert innerhalb von 8 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis Ampicillin/Sulbactam über die Niere ausgeschieden. Die gleichzeitige Verabreichung von Ampicillin/Sulbactam bewirkt keine klinisch relevanten Abweichungen von den kinetischen Parametern beider Substanzen bei Einzelgabe.

**Tabelle 4: Serumkonzentrationen**

Applikationsart	Dosis	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
i.m.	0,25 g Sulb. + 0,5 g Amp.	6 9	7 12	6 12	3 6	1 2	0,3 0,4	0,1 0,2
	0,5 g Sulb. + 1 g Amp.	8 10	11 16	12 17	8 13	3 4	1 1	0,4 0,6
i.v.	0,5 g Sulb. + 1 g Amp.	21 39	15 28	9 14	4 6	1 1	0,4 0,4	0,1 0,2
	1 g Sulb. + 2 g Amp	51 95	37 65	21 33	9 12	2 3	0,7 1	0,3 0,4

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekanntes Nebenwirkungen auftreten könnten.

Die Genotoxizitätsprüfungen zu Ampicillin ergaben keine relevanten Anhaltspunkte hinsichtlich eines mutagenen oder klastogenen Potentials. Langzeitstudien zum tumorerzeugenden Potential liegen nicht vor.

Embryotoxizitätsstudien nach i.v. Gabe an Ratten und Kaninchen ergaben keine Anhaltspunkte für ein teratogenes Potential oder andere pränatale Effekte. Bei Mehrfachdosisstudien bis zu 13 Wochen an Ratten und Hunden (2 mg/kg/Tag) traten keine Auswirkungen auf die Eierstock- und Hodenhistologie auf. Reversible Spermatogenese-Störungen sind bei Hunden nach oraler Gabe von 200 mg/Tag über 4 Wochen beschrieben.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Keine

**6.2 Inkompatibilitäten**

Ampicillin HEXAL® comp sollte nicht mit Blutbestandteilen oder eiweißhaltigen Lösungen gemischt werden.

Aufgrund einer chemischen Inkompatibilität zwischen Penicillinen und Aminoglykosiden, die eine Inaktivierung von Aminoglykosiden bewirkt, sollte Ampicillin HEXAL® comp nicht in einer Spritze oder Infusionslösung mit Aminoglykosiden



HEXAL AG

# Ampicillin HEXAL® comp

vermischt werden. Die beiden Substanzen sollten an unterschiedlichen Stellen mit einem zeitlichen Abstand von mindestens einer Stunde verabreicht werden.

Inkompatibel und damit getrennt zu applizieren sind außerdem:

- Metronidazol
- injizierbare Tetracyclin-Derivate wie Oxytetracyclin, Rolitetracyclin und Doxycyclin
- Thiopental-Natrium
- Prednisolon
- Procain 2 %
- Suxamethoniumchlorid
- Noradrenalin

Optische Zeichen der Inkompatibilität sind Ausfällung, Trübung oder Verfärbung.

Ampicillin HEXAL® comp darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln bzw. Infusionslösungen gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

*Im unversehrten Behältnis: 3 Jahre.*

*Nach Zubereitung:* Die konzentrierte gebrauchsfertige Lösung für die intramuskuläre oder intravenöse Injektion sollte sofort verwendet werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung mit physiologischer Kochsalzlösung und 5 %-iger Glucoselösung sowie lactathaltiger Ringer-Lösung wurde für bestimmte Lagerzeiten laut **Tabelle 5** nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingung der Aufbewahrung verantwortlich. Ampicillin HEXAL® comp ist weniger stabil in Lösungen, die Glucose oder andere Kohlenhydrate enthalten.

**Tabelle 5**

Lösungsmittel	max. Konzentration von Ampicillin/Sulbactam	Anzuwenden innerhalb von	Bei einer Aufbewahrungstemperatur von
Isotonische Kochsalzlösung	bis zu 30,0 mg/ml	8 Stunden	25 °C
		72 Stunden	4 °C
5 % Glucose in Wasser	bis zu 30,0 mg/ml	2 Stunden	25 °C
		4 Stunden	4 °C
Lactathaltige Ringer-Lösung	bis zu 30,0 mg/ml	8 Stunden	25 °C
		24 Stunden	4 °C

*Nach Anbruch:* Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verbrauchte Lösung ist zu verworfen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

*Ampicillin HEXAL® comp 1000 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung*  
 10 ml farblose Glasflaschen (Typ III Glas) mit Gummistopfen und Verschlusskappe.  
 50 ml farblose Glasflaschen (Typ II Glas) mit Gummistopfen und Verschlusskappe.  
 Packungen mit je 5 Durchstechflaschen mit je 1611 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

*Ampicillin HEXAL® comp 2000 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung*  
 100 ml farblose Glasflaschen (Typ III Glas) mit Gummistopfen und Verschlusskappe.  
 Packungen mit je 5 Durchstechflaschen mit je 3222 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

*Ampicillin HEXAL® comp 2000 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung*  
 15 ml farblose Glasflaschen (Typ III Glas) mit Gummistopfen und Verschlusskappe.  
 Packung mit 5x1 Durchstechflasche (N2) mit je 3222 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

**HEXAL AG**  
 Industriestraße 25  
 83607 Holzkirchen  
 Telefon: (08024) 908-0  
 Telefax: (08024) 908-1290  
 e-mail: medwiss@hexal.com

### 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Ampicillin HEXAL® comp 1000 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung*  
 49213.01.00

*Ampicillin HEXAL® comp 2000 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung*  
 49213.02.00

*Ampicillin HEXAL® comp 2000 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung*  
 59197.00.00

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

*Ampicillin HEXAL® comp 1000 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung*  
*Ampicillin HEXAL® comp 2000 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung*  
 04.08.2003

*Ampicillin HEXAL® comp 2000 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung*  
 24.06.2005

### 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2011

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig