

AMPICILLIN PLUS SULBACTAM EBERTH 1 g/0,5 g

AMPICILLIN PLUS SULBACTAM EBERTH 2 g/1 g

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ampicillin plus Sulbactam Eberth 1 g/0,5 g,
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Ampicillin plus Sulbactam Eberth 2 g/1 g,
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Sulbactam-Natrium
Ampicillin Natrium

Arzneilich wirksame Bestandteile:

Ampicillin plus Sulbactam Eberth 1 g/0,5 g
1 Durchstechflasche mit 1611 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält:
547 mg Sulbactam-Natrium entspr.
500 mg Sulbactam
1064 mg Ampicillin-Natrium entspr.
1000 mg Ampicillin.

Natriumgehalt pro Flasche: 5 mmol.

Ampicillin plus Sulbactam Eberth 2 g/1 g
1 Durchstechflasche mit 3222 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält:
1094 mg Sulbactam-Natrium entspr.
1000 mg Sulbactam
2128 mg Ampicillin-Natrium entspr.
2000 mg Ampicillin.

Natriumgehalt pro Flasche: 10 mmol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Ampicillin plus Sulbactam Eberth 1 g/0,5 g:
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. als Zusatz zu einer Infusionslösung

Ampicillin plus Sulbactam Eberth 2 g/1 g:
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. als Zusatz zu einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ampicillin plus Sulbactam ist für die Behandlung folgender Infektionen bei Erwachsenen und Kindern indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1):

- ▶ schwere Infektionen von Hals, Nase und Ohr (wie Mastoiditis, Peritonsillarinfectionen, Epiglottitis und Sinusitis mit einhergehenden schweren systemischen Anzeichen und Symptomen)
- ▶ akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis (nach adäquater Diagnosestellung)
- ▶ ambulant erworbene Pneumonie
- ▶ Urozystitis
- ▶ Pyelonephritis
- ▶ Haut- und Weichteilinfektionen, insbesondere Zellulitis, Tierbisse, schwere dentale Abszesse mit sich ausbreitender Zellulitis
- ▶ Knochen- und Gelenkinfektionen, insbesondere Osteomyelitis
- ▶ intraabdominelle Infektionen
- ▶ Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane

Prophylaxe von Infektionen im Zusammenhang mit größeren operativen Eingriffen bei Erwachsenen, wie solche:

- ▶ am Magen- und Darmtrakt
- ▶ in der Beckenhöhle
- ▶ an Kopf und Hals
- ▶ am Gallentrakt

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung Erwachsene und Jugendliche

Zur Behandlung der in Abschnitt 4.1 genannten Indikationen: 1,5 g (1 g Ampicillin plus 0,5 g Sulbactam) bis 3,0 g (2 g Ampicillin plus 1 g Sulbactam) Ampicillin plus Sulbactam alle 6 bis 8 Stunden.

Tageshöchst dosis:
12 g (6 g Ampicillin plus 4 g Sulbactam)

Die Dosis ist abhängig von der Schwere der zu behandelnden Indikationen.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der Schwere der Infektion und dem Verlauf der Erkrankung und beträgt in der Regel 5 bis 14 Tage. In schweren Fällen ist eine längere Therapie möglich. Die Behandlung sollte bis 48 Stunden nach Abklingen des Fiebers und sonstigen Symptomen der Infektion fortgesetzt werden.

Zur Prophylaxe nach den im Abschnitt 4.1 genannten chirurgischen Eingriffen:
1,5 (1 g Ampicillin plus 0,5 g Sulbactam) bis 3,0 g (2 g Ampicillin plus 1 g Sulbactam) zum Beginn der Narkose. Diese Dosis kann nach 6–8 Stunden wiederholt werden. In der Regel wird die Prophylaxe spätestens 24 Stunden nach Beendigung des chirurgischen Eingriffs beendet.

Kinder und Neugeborene

Zur Behandlung der in Abschnitt 4.1 genannten Indikationen erhalten Kinder und Neugeborene eine Tagesdosis von 150 mg (100 mg Ampicillin plus 50 mg Sulbactam) pro kg Körpergewicht. Diese Tagesdosis wird in drei bis vier Einzeldosen verabreicht. Bei Neugeborenen ist die Tagesdosis auf zwei Einzeldosen zu verteilen. Die Dauer der Behandlung entspricht der Dauer bei Erwachsenen und Jugendlichen.

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Dosisanpassungen basieren auf der empfohlenen Höchstkonzentration von Amoxicillin. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (KrCl) von mehr als 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei einer Kreatinin-Clearance (KrCl) von weniger als 30 ml/min erfolgt die Dosisanpassung durch Streckung des Dosierintervalls. Durch herabgesetzte Dosierfrequenz verringert sich die Tageshöchst dosis entsprechend:

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

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosierintervall
< 5	48 Stunden
Hämodialyse	48 Stunden
(Ampicillin und Sulbactam werden gleichermaßen durch die Hämodialyse aus dem Blut entfernt. Deshalb wird die Dosis unmittelbar nach der Dialyse verabreicht und dann alle 48 Stunden bis zur nächsten Dialyse)	

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Intramuskuläre Injektion

Der Inhalt einer Durchstechflasche Ampicillin plus Sulbactam Eberth 1 g/0,5 g, Ampicillin plus Sulbactam Eberth 2 g/1 g wird 1,6 ml, 3,2 ml bzw. 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

Zur intravenösen Injektion kann der Inhalt einer Durchstechflasche Ampicillin plus Sulbactam Eberth 1 g/0,5 g, Ampicillin plus Sulbactam Eberth 2 g/1 g mit mindestens 1,6 ml, 3,2 ml bzw. 6,4 ml Wasser für Injektionszwecke zubereitet und nach vollständiger Auflösung der Substanz über mindestens 3 Minuten intravenös injiziert werden.

Intravenöse Kurzinfusion

Der Inhalt einer Durchstechflasche Ampicillin plus Sulbactam Eberth 1 g/0,5 g, Ampicillin plus Sulbactam Eberth 2 g/1 g wird wie zur intravenösen Injektion in 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% Fruktose/Glucose (1:1) in Wasser, lactathaltige Ringer-Lösung. Die fertige Lösung wird während 15 bis 30 Minuten intravenös infundiert.

Der Inhalt einer Flasche Ampicillin plus Sulbactam Eberth 1 g/0,5 g 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.

Für Hinweise zu geeigneten Lösungsmitteln siehe auch Abschnitt 6.2 und 6.3.

Kinder unter 3 Monaten sollten Ampicillin plus Sulbactam ausschließlich als Infusion erhalten.

Die Behandlung mit Ampicillin plus Sulbactam kann durch die Anwendung einer intravenösen Formulierung eingeleitet und durch eine geeignete orale Formulierung, welche für den individuellen Patienten als geeignet erachtet wird, abgeschlossen werden.

AMPICILLIN PLUS SULBACTAM EBERTH 1 g/0,5 g

AMPICILLIN PLUS SULBACTAM EBERTH 2 g/1 g

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

EBERTH
Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Ampicillin/Sulbactam, gegenüber anderen Penicillinen oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwerwiegende und bisweilen tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) wurden bei Patienten im Zusammenhang mit der Behandlung mit Penicillinen, einschließlich Ampicillin/Sulbactam, berichtet. Die Gefahr einer derartigen Reaktion besteht vor allem bei Personen mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Penicillin und/oder anderen allergischen Erkrankungen. Es gibt Berichte von Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Penicillin, bei denen schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Cephalosporinen auftraten.

Vor einer Behandlung mit einem Penicillin sollte daher geklärt werden, ob eine Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen, Cephalosporinen oder anderen Substanzen besteht. Beim Auftreten einer allergischen Reaktion ist das Arzneimittel abzusetzen und eine angemessene Therapie einzuleiten.

Schwere anaphylaktische Reaktionen erfordern eine sofortige Notfallbehandlung mit Adrenalin. Sauerstoff, intravenöse Steroide und Beatmung, einschließlich Intubation sind bei Bedarf anzuwenden.

Wie bei allen Antibiotika, ist eine genaue Beobachtung der Zeichen einer Überwucherung mit nicht empfindlichen Erregern, einschließlich Pilzen, äußerst wichtig. Beim Auftreten einer Superinfektion sollte das Präparat abgesetzt und/oder eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Clostridium difficile-assoziierte Durchfälle (CDAD) werden bei nahezu jeder Antibiotikatherapie, einschließlich Ampicillin/Sulbactam, berichtet und deren Schweregrad kann von einer leichten Diarrhoe bis zu einer lebensbedrohlichen Colitis reichen. Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora und kann zu einem Überwuchern von *C. difficile* führen.

Clostridium difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung einer CDAD beitragen.

Hypertoxin-produzierende Stämme von *C. difficile* führen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität, da solche Infektionen möglicherweise nicht auf eine Antibiotikatherapie ansprechen und eine Kolektomie erfordern können. CDAD muss bei allen Patienten, die nach einer Antibiotikatherapie an Durchfall leiden, in Betracht gezogen werden. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da das Auftreten von CDAD bis zu zwei Monate nach der Verabreichung von Antibiotika berichtet wurde.

Da Pfeiffersches Drüsenfieber viralen Ursprungs ist, sollte kein Ampicillin bei der Behandlung verwendet werden. Ein großer Anteil an Patienten mit Pfeifferschem Drüsenfieber, die mit Ampicillin behandelt werden, entwickelt Hautausschlag.

Bei einer langdauernden Therapie ist es empfehlenswert, die regelmäßigen Kontrollen hinsichtlich der Organfunktionen, einschließlich Niere, Leber und hämatopoetisches System, durchzuführen.

Sulbactam und Ampicillin werden nach oraler Einnahme hauptsächlich über den Urin ausgeschieden. Da die Nierenfunktion von Neugeborenen noch nicht vollständig entwickelt ist, sollte dies bei der Anwendung von Ampicillin plus Sulbactam bei Neugeborenen beachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Allopurinol

Die gleichzeitige Gabe von Allopurinol und Ampicillin führt zu einer deutlichen Erhöhung der Häufigkeit von Hautausschlägen im Vergleich zu jener bei alleiniger Gabe von Ampicillin.

Antikoagulanzen

Penicilline können Veränderungen in Thrombozytenaggregations- oder Gerinnungstests bewirken. Diese Wirkungen können in Verbindung mit Antikoagulanzen additiv sein.

Bakteriostatisch wirkende Arzneimittel (Chloramphenicol, Erythromycin, Sulfonamide und Tetracykline)

Bakteriostatisch wirkende Arzneimittel können die bakterizide Wirkung von Penicillinen beeinflussen, eine gemeinsame Therapie sollte daher nach Möglichkeit vermieden werden.

Östrogenhaltige orale Kontrazeptiva

Unter einer Behandlung mit Ampicillin wurde über eine verminderte Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva berichtet, die zu einer ungeplanten Schwangerschaft führte. Obwohl die Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang beschränkt sind, sollten die betroffenen Frauen auf die Möglichkeit verwiesen werden, während der Therapie mit Ampicillin eine andere oder zusätzliche Form der Empfängnisverhütung zu verwenden.

Methotrexat

Bei gleichzeitiger Verwendung von Penicillinen und Methotrexat war die Clearance von Methotrexat verringert, was toxische Reaktionen von Methotrexat bewirkte. Die Patienten sollten in solchen Fällen engmaschig überwacht werden, und Leucovorin muss unter Umständen in höheren Dosen und über längere Zeiträume verabreicht werden.

Nicht-steroidale, entzündungshemmende Arzneimittel (Acetylsalicylsäure, Indomethacin und Phenylbutazon)

Acetylsalicylsäure, Indomethacin und Phenylbutazon können die Ausscheidung von Penicillinen verzögern.

Probenecid

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid vermindert die renale Ausscheidung von Ampicillin und Sulbactam; dieser Effekt führt zu einer Erhöhung und Verlängerung der Serumspiegel, einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und einem erhöhten Risiko von toxischen Reaktionen.

Beeinflussung von Labortests

Falsch positive Glucosurie kann bei einer Urinuntersuchung mittels Benedict-Reagenz, Fehling-Reagenz oder Clinitest®.

Nach der Gabe von Ampicillin an schwangere Frauen wurden vorübergehende Senkungen der

Plasmaspiegel von konjugierten Östrogenen, Östriol-Glukuronid, konjugierten Östron und Östradiol beobachtet. Dieser Effekt kann auch in Verbindung mit Sulbactam/Ampicillin IM/UV auftreten.

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 eine Anwendung 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 plus Sulbactam 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

Es sollte beachtet werden, dass gelegentlich Schwindel auftreten kann.

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)

AMPICILLIN PLUS SULBACTAM EBERTH 1 g/0,5 g

AMPICILLIN PLUS SULBACTAM EBERTH 2 g/1 g



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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
			Pseudomembranöse Colitis		Candidase, Pathogenresistenz
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
		<i>Thrombocytopenie¹</i>			Pancytopenie, verlängerte Blutgerinnungszeit, <i>Agranulocytose, Leukopenie, Neutropenie, Hämolytische Anämie, Anämie, Eosinophilie, Thrombozytopenische Purpura</i>
Erkrankungen des Immunsystems					
					Anaphylaktoide Reaktion einschließlich anaphylaktischer Schock, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
					Anorexie
Erkrankungen des Nervensystems					
		Kopfschmerz, Müdigkeit	<i>Krämpfe¹</i> , Schwindel		Neurotoxizität
Gefäßerkrankungen					
					Allergische Vasculitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
					Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Diarrhöe	Übelkeit, abdominale Schmerzen	Erbrechen, <i>Glossitis¹</i>	Enterokolitis		Melaena, trockener Mund, abdominale Schmerzen, Dysgeusie, Flatulenz, hämorrhagische Enterokolitis, <i>Stomatitis, schwarze Behaarung der Zunge¹</i>
Erkrankungen der Leber- und Gallenblase					
		<i>Hyperbilirubinämie¹</i>			<i>Erhöhung des Aspartat- Aminotransferase- Wertes, Erhöhung des Alanin-Aminotransferase- Wertes, Leberfunktions- störung, Gelbsucht¹</i>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
					Arthralgie
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege					
			Interstitielle Nephritis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
		Erschöpfung			Schleimhautentzündung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
			<i>Stevens-Johnson- Syndrom, toxische Hautnekrose und Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis¹</i>		Ausschlag, Juckreiz, Hautreaktionen

¹ Nebenwirkungen in kursiver Schrift stehen im Zusammenhang mit der intramuskulären/ intravenösen Verabreichung von Ampicillin und/oder Sulbactam/Ampicillin

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit.

Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt.: Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Über die akute Toxizität von Ampicillin-Natrium und Sulbactam-Natrium beim Menschen liegen nur beschränkte Daten vor. Im Falle einer Überdosierung von Ampicillin/Sulbactam ist prinzipiell mit einem verstärkten Auftreten jener Effekte zu rechnen, die im Abschnitt Nebenwirkungen beschrieben werden.

AMPICILLIN PLUS SULBACTAM EBERTH 1 g/0,5 g AMPICILLIN PLUS SULBACTAM EBERTH 2 g/1 g

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Dabei ist zu berücksichtigen, dass hohe Liquorkonzentrationen von Beta-Laktam-Antibiotika zu neurologischen Effekten, einschließlich Krampfanfällen, führen können. Gegebenenfalls wird bei Krämpfen eine Ruhigstellung mit Diazepam empfohlen. Hämodialyse beschleunigt die Elimination von Sulbactam/Ampicillin.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Ampicillin ist ein hylbsynthetisches, nicht Betalaktamase-festes Aminopenicillin. Sulbactam ist ein in seiner Struktur dem Ampicillin und anderen Penicillinen verwandter Betalaktamase-Inhibitor.

ATC-Code: J01CR01

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Ampicillin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwand-synthese (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 Betalaktamasen gehemmt. Sulbactam schützt Ampicillin vor dem Abbau durch die meisten Betalaktamasen von Staphylokokken sowie einigen plasmidkodierten Betalaktamasen (z. B. TEM, OXA, SHV, CTX-M) und bestimmten chromosomalkodierten Betalaktamasen von Gram-negativen Bakterien. Diese Betalaktamasen kommen z. B. bei *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis* und *Haemophilus influenzae* vor. Das antibakterielle Wirkungsspektrum von Ampicillin wird um Bakterien erweitert, deren Betalaktamasen 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.

Resistenzmechanismus

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

- ▶ Inaktivierung durch Betalaktamasen: Ampicillin/Sulbactam besitzt keine ausreichende Aktivität gegen Betalaktamase-bildende Bakterien, deren Betalaktamasen durch Sulbactam nicht gehemmt werden
- ▶ Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Ampicillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken 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 Betalaktam-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 Beta-Laktam/Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen.

Grenzwerte

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

ERREGER	SENSIBEL	RESISTENT
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹⁾	- ¹⁾	- ¹⁾
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> (Gruppen A, B, C, G) ²⁾	- ²⁾	- ²⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³⁾	- ³⁾	- ³⁾
<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 speziesspezifische Grenzwerte*	≤ 2 mg/l	> 8 mg/l

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

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

³⁾ 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*
- 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* °
- 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*

AMPICILLIN PLUS SULBACTAM EBERTH 1 g/0,5 g AMPICILLIN PLUS SULBACTAM EBERTH 2 g/1 g

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

- 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 Anteil resistenter Stämme mit < 10% angegeben.

- ∞ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sowohl nach intravenöser als auch nach intramuskulärer Applikation von Sulbactam/Ampicillin werden hohe Serumspiegel erreicht. Die Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen an freiwilligen Probanden zeigen in Abhängigkeit von der Zeit, von der Dosis und von der Applikationsart folgende Serumkonzentrationen: (siehe Tabelle).

APPLIKATIONSART	DOSIS	15 MIN	30 MIN	1 H	2 H	4 H	6 H	8 H
i.m.	0,25 g Sulbactam + 0,5 g Ampicillin	6 mg/l 9 mg/l	7 mg/l 12 mg/l	6 mg/l 12 mg/l	3 mg/l 6 mg/l	1 mg/l 2 mg/l	0,3 mg/l 0,4 mg/l	0,1 mg/l 0,2 mg/l
i.m.	0,5 g Sulbactam + 1 g Ampicillin	8 mg/l 10 mg/l	11 mg/l 16 mg/l	12 mg/l 17 mg/l	8 mg/l 13 mg/l	3 mg/l 4 mg/l	1 mg/l 1 mg/l	0,4 mg/l 0,6 mg/l
i.v.	0,5 g Sulbactam + 1 g Ampicillin	21 mg/l 39 mg/l	15 mg/l 28 mg/l	9 mg/l 14 mg/l	4 mg/l 6 mg/l	1 mg/l 1 mg/l	0,4 mg/l 0,4 mg/l	0,1 mg/l 0,2 mg/l
i.v.	1 g Sulbactam + 2 g Ampicillin	51 mg/l 95 mg/l	37 mg/l 65 mg/l	21 mg/l 33 mg/l	9 mg/l 12 mg/l	2 mg/l 3 mg/l	0,7 mg/l 1 mg/l	0,3 mg/l 0,4 mg/l

Durch intravenöse Applikation von Sulbactam/Ampicillin werden höhere Serumspiegelspitzenwerte erreicht als nach intramuskulärer Gabe, wobei die Bioverfügbarkeit von Sulbactam/Ampicillin 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 Sulbactam als auch für Ampicillin 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 Sulbactam/Ampicillin über die Niere ausgeschieden. Die gleichzeitige Verabreichung von Sulbactam/Ampicillin bewirkt keine klinisch relevanten Abweichungen von den kinetischen Parametern beider Substanzen bei Einzelgabe.

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 unbekannte Nebenwirkungen auftreten könnten. Die Genotoxizitätsprüfungen zu Ampicillin ergaben keine relevanten Anhaltspunkte hinsichtlich eines mutagenen oder klastogenen Potentials. Langzeitstudien zum tumorerezeugenden 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 plus Sulbactam 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 plus Sulbactam nicht in einer Spritze oder Infusionslösung mit Aminoglykosiden 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; ferner Thiopental-Natrium; Prednisolon; Procain 2%; Suxamethoniumchlorid und Noradrenalin. Optische Zeichen der Inkompatibilität sind Ausfällung, Trübung oder Verfärbung.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit Sulbactam/Ampicillin 500 mg/1000 mg bzw. Sulbactam/Ampicillin 1000 mg/2000 mg beträgt 3 Jahre; Nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfalldatums darf das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung nicht mehr 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 nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Lösungsmittel	max. Konzentration von Ampicillin plus Sulbactam Eberth 1 g/0,5 g bzw. Ampicillin plus Sulbactam Eberth 2 g/1 g	anzuwenden innerhalb	bei einer Aufbewahrungstemperatur von
Isotonische Kochsalzlösung	bis zu 30 mg/ml	8 h 48 h	25°C 4°C
5% Glucose in Wasser		1 h 1,5 h	25°C 4°C
Lactathaltige Ringer-Lösung		8 h 24 h	25°C 4°C

Sulbactam/Ampicillin 500 mg/1000 mg bzw. Sulbactam/Ampicillin 1000 mg/2000 mg ist weniger stabil in Lösungen, die Glucose oder andere Kohlehydrate enthalten.

Aus chemischer und mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses Ampicillin plus Sulbactam Eberth 1 g/0,5 g

(Durchstechflasche mit 1611 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)
Packung mit 5 Durchstechflaschen (N2)

AMPICILLIN PLUS SULBACTAM EBERTH 1 g/0,5 g AMPICILLIN PLUS SULBACTAM EBERTH 2 g/1 g

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Packung mit 10 Durchstechflaschen (N3)
Klinikpackungen mit 25, 100, 250, 500
und 1000 Durchstechflaschen

Ampicillin plus Sulbactam Eberth 2 g/1 g

(Durchstechflasche mit 3222 mg Pulver
zur Herstellung einer Injektionslösung)
Packung mit 5 Durchstechflaschen (N2)
Packung mit 10 Durchstechflaschen (N3)
Klinikpackungen mit 25, 100, 250, 500
und 1000 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle
Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Intramuskuläre Injektion

Der Inhalt einer Durchstechflasche Sulbactam/
Ampicillin 500 mg/1000 mg, Sulbactam/Ampicillin
1000 mg/2000 mg wird 3,2 ml bzw. 6,4 ml Wasser
für Injektionszwecke gelöst.

Intravenöse Injektion

Zur intravenösen Injektion kann der Inhalt einer
Durchstechflasche Sulbactam/Ampicillin 500 mg/
1000 mg, Sulbactam/Ampicillin 1000 mg/2000 mg
mit mindestens 3,2 ml bzw. 6,4 ml Wasser für
Injektionszwecke zubereitet und nach vollständiger
Auflösung der Substanz über mindestens 3 Minu-
ten intravenös injiziert werden.

Intravenöse Kurzinfusion

Der Inhalt einer Durchstechflasche Sulbactam/
Ampicillin 500 mg/1000 mg, Sulbactam/Ampicillin
1000 mg/2000 mg wird wie zur intravenösen
Injektion in Wasser für Injektionszwecke oder iso-
tonischer Kochsalzlösung gelöst und anschließend
mit 50 bis 100 ml einer der folgenden Infusions-
lösungen weiterverdünnt: isotonische Kochsalz-
lösung, Natriumlactat-Lösung (0,167 M),
5% Glucose in Wasser, 10% Fruktose/Glucose
(1:1) in Wasser, lactathaltige Ringer-Lösung. Die
fertige Lösung wird während 15 bis 30 Minuten
intravenös infundiert.

Der Inhalt einer Flasche Sulbactam/Ampicillin
500 mg/1000 mg 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.

Nur zur einmaligen Anwendung.
Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Deutschland

Tel.: (0 96 28) – 92 37 67-0

Fax: (0 96 28) – 92 37 67-99

info@eberth.de

www.eberth.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ampicillin plus Sulbactam Eberth 1 g/0,5 g:
65676.00.00

Ampicillin plus Sulbactam Eberth 2 g/1 g:
65677.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Ampicillin plus Sulbactam Eberth 1 g/0,5 g:
22.08.2006/29.11.2012

Ampicillin plus Sulbactam Eberth 2 g/1 g:
22.08.2006/29.11.2012

10. DATUM DER REVISION DES TEXTES

März 2015

24037-01