

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ampicillin-ratiopharm® 1000 mg
Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 1.155 mg Ampicillin-Trihydrat, entsprechend 1.000 mg Ampicillin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Weiß, oval-längliche Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Infektionen, die durch Ampicillin-empfindliche Erreger verursacht werden und einer oralen Therapie zugänglich sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

- Akute bakterielle Sinusitis (nach adäquater Diagnosestellung)
- Akute Otitis media
- Akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis (nach adäquater Diagnosestellung)
- Ambulant erworbene Pneumonie
- Urozystitis
- Infektionen der Gallenblase und der Gallenwege
- Infektionen des Magen-Darm-Traktes, die einer antibiotischen Therapie bedürfen
- Infektionen der Haut und Weichteile
- Infektionen im Bereich der Augen
- Listeriose
- Osteomyelitis im Stadium der oralen Weiterbehandlung

Bei schweren Krankheitsbildern ist die parenterale der oralen Therapie vorzuziehen.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Höhe der Dosis von Ampicillin ist abhängig von Alter, Gewicht und Nierenfunktion des Patienten, vom Schweregrad und Ort der Infektion sowie von den vermuteten oder nachgewiesenen Erregern.

Eine Teilung von Tabletten ist nur dann zulässig, wenn geeignete Bruchrillen vorhanden sind.

Feste Arzneizubereitungen, die unzerkaut geschluckt werden müssen, wie z.B. Tabletten, sind für Kinder unter 6 Jahren ungeeignet. Hierfür sind andere geeignetere Darreichungsformen anzuwenden.

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren

Tagesdosis:

2 bis 6 g Ampicillin

Dosisintervall:

- 3-mal täglich in 8-stündigen Abständen
- 4-mal täglich in 6-stündigen Abständen

Es werden daher 3 bis 6 Filmtabletten pro Tag (entsprechend 3 bis 6 g Ampicillin) in 3 bis 4 Einzeldosen gegeben.

Für Tagesdosen unter 3 g stehen Arzneimittel mit einem geringeren Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

Spezielle Dosierungs- und Anwendungsempfehlungen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate von 30 ml/min und weniger ist eine Dosisreduktion zu empfehlen, da mit einer Kumulation von Ampicillin gerechnet werden muss:

- bei einer Kreatinin-Clearance von 20 bis 30 ml/min sollte die Normdosis auf $\frac{2}{3}$,
- bei einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min auf $\frac{1}{3}$ reduziert werden.

Generell sollte bei schwerer Niereninsuffizienz eine Dosis von 1 g Ampicillin in 8 Stunden nicht überschritten werden.

Schwangerschaft

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

Art der Anwendung

Die Filmtabletten werden unzerkaut und mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) auf nüchternen Magen eingenommen. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verschlechtert die Resorption.

Bei schweren Magen-Darm-Störungen mit Erbrechen und Durchfall ist eine ausreichende Resorption von Ampicillin nicht gewährleistet.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Krankheitsverlauf. In der Regel wird Ampicillin 7 bis 10 Tage lang angewendet, mindestens aber noch für 2 bis 3 Tage nach Abklingen der Krankheitsscheinungen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bei nachgewiesener Überempfindlichkeit gegen Ampicillin, Penicillin oder einen der sonstigen Bestandteile darf **Ampicillin-ratiopharm® 1000 mg Filmtabletten** wegen der Gefahr eines anaphylaktischen Schocks nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten, die eine Behandlung mit Penicillinen wie unter anderem Ampicillin erhielten, wurden schwerwiegende und manchmal tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) beschrieben. Derartige Reaktionen sind bei Patienten mit einer Penicillin-Überempfind-

lichkeit und/oder Überempfindlichkeitsreaktionen gegen mehrere Allergene wahrscheinlicher. Es gab Berichte über Patienten mit einer Penicillin-Überempfindlichkeit in der Vorgeschichte, bei denen es unter einer Behandlung mit Cephalosporinen zu schweren Reaktionen kam. Vor einer Behandlung mit einem Penicillin muss der Patient eingehend zu früheren Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Penicillinen, Cephalosporinen und anderen Allergenen befragt werden. Bei Auftreten einer allergischen Reaktion muss das Arzneimittel abgesetzt und eine geeignete Therapie begonnen werden.

Schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen erfordern eine sofortige Notfallbehandlung mit Adrenalin. Sauerstoff, intravenöse Steroide und Offenhaltung der Atemwege, ggf. mittels Intubation, können ebenfalls indiziert sein.

Wie bei allen Antibiotika-Präparaten muss der Patient unbedingt kontinuierlich auf Zeichen eines übermäßigen Wachstums unempfindlicher Erreger, wie unter anderem von Pilzen, überwacht werden. Im Fall einer Superinfektion sollte das Arzneimittel abgesetzt und/oder eine geeignete Behandlung begonnen werden.

Unter Anwendung fast aller Antibiotika wurde über Fälle von *Clostridium-difficile*-assoziierter Diarrhö (CDAD) berichtet, auch unter Ampicillin. Die CDAD kann vom Schweregrad von leichtem Durchfall bis hin zu einer tödlich verlaufenden Colitis variieren. Eine Antibiotika-Therapie verändert die normale Dickdarmflora und hat ein übermäßiges Wachstum von *Clostridium difficile* zur Folge.

C. difficile produziert die Toxine A und B, die zum Auftreten der CDAD beitragen. Hyper toxin-produzierende Stämme von *C. difficile* sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden, da diese Infektionen einer antimikrobiellen Therapie gegenüber refraktär sein und eine Kolektomie erforderlich machen können. Bei allen Patienten, die nach einer Antibiotika-Therapie Durchfall zeigen, muss an eine CDAD gedacht werden. Es muss eine sorgfältige Medikamentenanamnese erhoben werden, da Fälle von CDAD auch mehr als zwei Monate nach Verabreichung von Antibiotika noch beschrieben wurden.

Da eine infektiöse Mononukleose durch Viren verursacht wird, sollte Ampicillin bei der Behandlung nicht eingesetzt werden. Ein hoher Prozentsatz von Patienten mit Mononukleose bildet unter einer Behandlung mit Ampicillin einen Hautausschlag aus.

Es wird empfohlen, den Patienten unter längerfristiger Behandlung regelmäßig auf Störungen von Organfunktionen zu untersuchen, wie unter anderem der Nieren, der Leber und des hämatopoetischen Systems.

Ampicillin ist nicht für die empirische Behandlung von Infektionen geeignet, die häufig durch Staphylokokken verursacht werden. Dies trifft insbesondere für Infektionen der Haut und Weichteile zu.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Allopurinol: Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol und Ampicillin hat eine wesentliche Zunahme von Hautausschlägen bei mit beiden Arzneimitteln gegenüber nur mit Ampicillin behandelten Patienten zur Folge.

Antikoagulantien: Penicillin kann die Thrombozytenaggregation und Gerinnungstests beeinflussen. Diese Wirkung kann additiv zu der von Antikoagulantien sein.

Bakteriostatische Arzneimittel (Chloramphenicol, Erythromycin, Sulfonamide und Tetracykline): Bakteriostatisch wirksame Arzneimittel können die bakterizide Wirkung von Penicillinen beeinträchtigen. Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden.

Methotrexat: Die gleichzeitige Anwendung mit Penicillinen hatte eine verminderte Clearance von Methotrexat und eine entsprechende Zunahme der Toxizität von Methotrexat zur Folge. Die Patienten müssen engmaschig überwacht werden. Bei Leucovorin muss gegebenenfalls die Dosis erhöht und das Arzneimittel möglicherweise über einen längeren Zeitraum verabreicht werden.

Nichtsteroidale Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Indometacin und Phenylbutazon): Acetylsalicylsäure, Indometacin und Phenylbutazon können die Elimination von Penicillinen verzögern, was sich in einer Verlängerung der Halbwertszeit der Penicilline äußert.

Probenecid: Probenecid verringert bei gleichzeitiger Anwendung die renale tubuläre Sekretion von Ampicillin und Sulbactam, was erhöhte und länger nachweisbare Serumkonzentrationen, eine Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und ein erhöhtes Risiko für toxische Wirkungen zur Folge hat.

Einfluss auf Laboruntersuchungen: In Urinalysen, bei denen das Benedict-Reagens, das Fehling-Reagens oder Clinitest™ verwendet wird, kann es zu falsch-positiven Ergebnissen für eine Glukosurie kommen. Nach Verabreichung von Ampicillin an schwangere Frauen wurde eine vorübergehende Abnahme der Plasmakonzentration von konjugiertem Estriol, Estriol-Glucuronid, konjugiertem Estron und Estradiol festgestellt. Diese Wirkung kann auch unter i.m./i.v. verabreichtem Sulbactam-Natrium/Ampicillin-Natrium auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Ampicillin ist plazentagängig. Aus bisherigen, unzureichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Ampicillin bei Schwangeren haben sich keine Anhaltspunkte für fruchtschädigende Wirkungen ergeben. Es liegen allerdings keine Erfahrungen für die Verwendung von Ampicillin im 1. Trimenon der Schwangerschaft vor. In tierexperimentellen

Studien mit Ampicillin 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 Durchfall und Sprosspilzbesiedlung der Schleimhäute auftreten. An die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte gedacht werden. Wenn eine Behandlung der Mutter mit Ampicillin für dringend notwendig erachtet wird, sollte die Patientin ihr Kind während der Behandlung vorsichtshalber nicht stillen.

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

Es ist zu beachten, dass es gelegentlich zu Benommenheit/Schwindel kommen kann.

4.8 Nebenwirkungen

In unten aufgeführter Tabelle sind alle Nebenwirkungen, welche in Studien mit Ampicillin/Sulbactam bei Erwachsenen aufgetreten sind, nach Systemorganklassen und folgenden Häufigkeiten aufgeführt:

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)
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle unten

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	pseudomembranöse Kolitis	Selten
	Candidiasis, Erregerresistenz	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Panzytopenie, Blutgerinnungszeit erhöht	Nicht bekannt
	Thrombozytopenie ¹	Gelegentlich
	Agranulozytose, Leukopenie, Neutropenie, hämolytische Anämie, Anämie, Eosinophilie, thrombozytopenische Purpura ¹	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktoide Reaktion einschließlich anaphylaktischer Schock, Angioödem	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz, Somnolenz	Nicht bekannt
	Konvulsionen ¹ , Schwindelgefühl	Selten
	Neurotoxizität	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	allergische Vaskulitis	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig
	Übelkeit, Abdominalschmerz	Häufig
	Erbrechen, Glossitis ¹	Gelegentlich
	Enterokolitis	Selten
	Melaena, Mundtrockenheit, Schmerzen Oberbauch, Geschmacksstörung, Flatulenz, hämorrhagische Enterokolitis, Stomatitis, schwarze Haarzunge ¹	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Hyperbilirubinämie ¹	Gelegentlich
	Cholestase und hepatische Cholestase ¹	Nicht bekannt
	Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Leberfunktion anomal, Ikterus ¹	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nephritis interstitiell	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Gelegentlich
	Schleimhautentzündung	Nicht bekannt

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag, Pruritus, Hautreaktion	Nicht bekannt
	akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)	Nicht bekannt
	<i>Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermolysis acuta toxica und Erythema multiforme, Dermatitis exfoliativa</i> ¹	Selten

¹ Die Nebenwirkungen in Kursivschrift sind verbunden mit der Anwendung von Ampicillin und/oder Sulbactam/Ampicillin bei i. m./i. v. Verabreichung.

liche 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

Es liegen begrenzte Erfahrungen zur akuten Toxizität von Ampicillin-Natrium beim Menschen vor. Es ist davon auszugehen, dass die bei Überdosierung des Arzneimittels auftretenden Beschwerden im Wesentlichen einer Häufung und Verstärkung der für das Arzneimittel beschriebenen Nebenwirkungen entsprechen. Es ist zu beachten, dass hohe Konzentrationen von Betalaktam-Antibiotika im Liquor neurologische Auswirkungen wie Krampfanfälle haben können. Bei Auftreten von Krampfanfällen wird eine Sedierung mit Diazepam empfohlen. Eine Hämodialyse kann die Exkretion von Ampicillin beschleunigen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Ampicillin ist ein halbsynthetisches, nicht Betalaktamase-festes Aminopenicillin ATC-Code: J01CA01

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Ampicillin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBP) wie z.B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Ampicillin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Ampicillin verfügt nur über eine geringe Betalaktamase-Stabilität, so dass es nicht gegen Betalaktamase-bildende Bakterien wirkt. Von einigen Bakterienspezies bilden nahezu alle Stämme Betalaktamase. Diese Spezies sind somit von Natur aus gegen Ampicillin resistent (z.B. *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*).

- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Ampicillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Ampicillin verantwortlich.
- 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 vollständige Kreuzresistenz von Ampicillin besteht mit Amoxicillin sowie teilweise mit anderen Penicillinen und Cephalosporinen.

Grenzwerte

Die Testung von Ampicillin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. 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 ^N	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	– ¹⁾	– ¹⁾
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ¹⁾	– ¹⁾	– ¹⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ¹⁾	– ¹⁾	– ¹⁾
<i>Moraxella catarrhalis</i> ²⁾	– ²⁾	– ²⁾
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 mg/l	> 1 mg/l
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Gram-negative Anaerobier	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l

Erreger	Sensibel	Resistent
Gram-positive Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte ^{3)*}	≤ 2 mg/l ³⁾	> 8 mg/l ³⁾

^N Das Nationale Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee für Deutschland hat für Enterobakterien ohne Resistenzmechanismus (Wildtyp) einen Grenzwert für den intermediären Bereich festgelegt:

I : > 0,5 ≤ 8 mg/l.

D.h., dass eine Therapie von systemischen Infektionen durch Enterobakterien mit Ampicillin einer höheren Dosis (z.B. 4 × 1 g bei Patienten ohne modifizierenden Faktoren) bedarf.

¹⁾ Für *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) und *Neisseria gonorrhoeae* wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

²⁾ Betalaktamase-bildende Stämme von *Moraxella catarrhalis* sind als resistent zu werten.

³⁾ Grenzwerte beziehen sich auf eine Dosis von mind. 0,5 g × 3–4 (1,5–2 g/Tag).

* 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 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 anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2015):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i> ^o
<i>Staphylococcus aureus</i> (Penicillin-sensibel)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-intermediärer Stämme)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ^o
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Helicobacter pylori</i> ^o
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ^o

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

Campylobacter jejuni

Escherichia coli⁺

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis⁺

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Salmonella enterica
(Enteritis-Salmonellen)

Shigella spp.

Anaerobe Mikroorganismen

Prevotella spp.

Von Natur aus resistente Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Staphylococcus aureus
(Penicillin-resistent)

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Klebsiella spp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Stenotrophomonas maltophilia

Yersinia enterocolitica

Anaerobe Mikroorganismen

Bacteroides spp.

Andere Mikroorganismen

Chlamydia spp.

Chlamydomydia spp.

Mycoplasma spp.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe von Ampicillin werden 30 bis 60 % einer Dosis resorbiert. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinträchtigt die Resorption.

Verteilung

Ampicillin ist gut gewebebegänglich, passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über. In den Liquor gehen bei intakten Meningen nur 5 % der Ampicillin-Konzentration im Plasma über. Bei entzündeten Meningen kann die Ampicillin-Konzentration im Liquor auf 50 % der Ampicillin-Konzentration im Plasma ansteigen.

Die Serumproteinbindung liegt bei 17–20 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 15 l.

Serumspiegel

Nach einer oralen Gabe von 1.000 mg Ampicillin werden maximale Plasmaspiegel von ca. 5 mg/l nach 90 bis 120 min erreicht. Nach intramuskulärer Injektion werden maximale Plasmaspiegel nach 30 bis 60 min erreicht.

Biotransformation

Ampicillin wird teilweise zu mikrobiologisch inaktiven Penicilloaten abgebaut.

Elimination

Die Elimination erfolgt überwiegend renal in unveränderter Form, aber auch durch Galle und Faeces. Nach oraler Gabe werden etwa 40 % einer Dosis in unveränderter Form im Urin wieder gefunden. Nach parenteraler Gabe werden ca. 73 +/- 10 % der verabreichten Dosis als unveränderte Substanz im 0- bis 12-Stunden-Urin ausgeschieden. Bis zu 10 % einer Dosis werden in Form von Umwandlungsprodukten ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei ca. 50 bis 60 min. Bei Oligurie kann die Halbwertszeit bis auf 8 bis 20 Std. verlängert sein. Bei Neugeborenen ist die Halbwertszeit ebenfalls verlängert (2 bis 4 Std.). Die renale Clearance von Ampicillin beträgt etwa 194 ml/min nach intravenöser Gabe.

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 tumor erzeugenden Potential liegen nicht vor. Ampicillin ist unzureichend auf reproduktionstoxikologische Eigenschaften geprüft. Untersuchungen zur Fertilität oder Prä-/Postnatalstudien wurden nicht durchgeführt. 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

Hochdisperses Siliciumdioxid, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Povidon, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Titandioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 10 Filmtabletten
Packung mit 20 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

6044345.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. Mai 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
24. Januar 2013

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

^o 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 %.

**Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Ampicillin-ratiopharm® 1000 mg Filmtabletten**

Für **Ampicillin-ratiopharm® 1000 mg Filmtabletten** wurde im Jahr 1995 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 16 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Ampicillin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Ampicillin-ratiopharm® 1000 mg Filmtabletten** bzw. 1 Tablette Referenzpräparat:

	Ampicillin-ratiopharm® 1000 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [µg/ml]	5,06 ± 1,16	5,66 ± 2,11
t_{max} [h]	1,88 ± 0,76	2,16 ± 0,64
AUC [h × µg/ml]	15,45 ± 3,07	16,59 ± 6,55

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW arithmetischer Mittelwert

SD Standardabweichung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz-entscheid

Mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Ampicillin-ratiopharm® 1000 mg Filmtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat: 98,2 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten).

Bioäquivalenz bewiesen (substituierbar gegen Referenzpräparat).

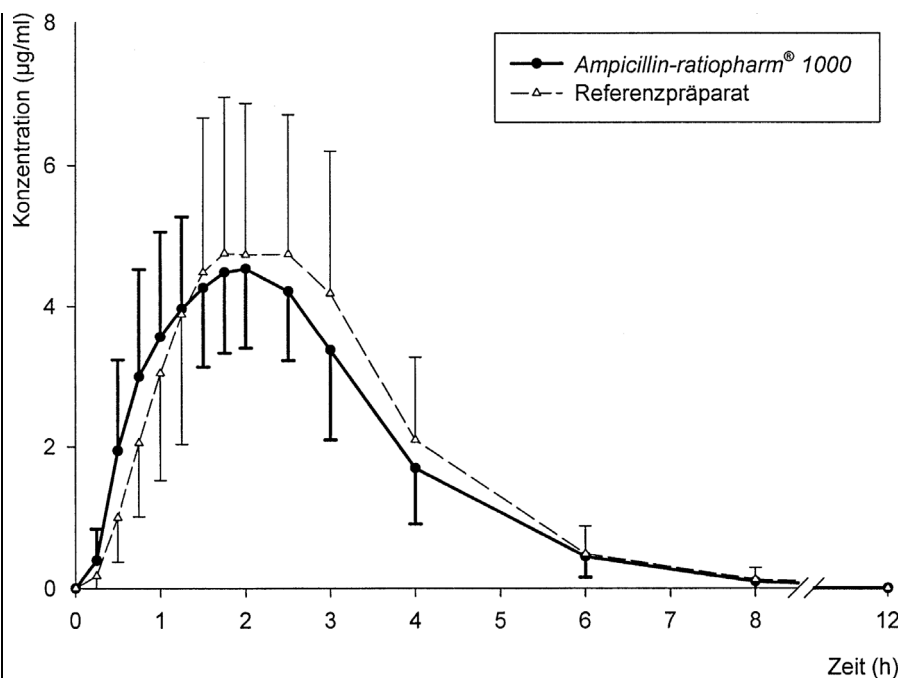


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Ampicillin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Ampicillin-ratiopharm® 1000 mg Filmtabletten** bzw. 1 Tablette Referenzpräparat.