

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm®
500/250 mg p.i.****Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm®
1000/500 mg p.i.****Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm®
2000/1000 mg p.i.****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG****Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm®
500/250 mg p.i.**

Jede Durchstechflasche mit 805,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 532 mg Ampicillin-Natrium (entspr. 500 mg Ampicillin) und 273,5 mg Sulbactam-Natrium (entspr. 250 mg Sulbactam) (Natriumgehalt pro Flasche: 2,5 mmol, entspr. 58 mg).

**Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm®
1000/500 mg p.i.**

Jede Durchstechflasche mit 1.611 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 1.064 mg Ampicillin-Natrium (entspr. 1.000 mg Ampicillin) und 547 mg Sulbactam-Natrium (entspr. 500 mg Sulbactam) (Natriumgehalt pro Flasche: 5 mmol, entspr. 115 mg).

**Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm®
2000/1000 mg p.i.**

Jede Durchstechflasche mit 3.222 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 2.128 mg Ampicillin-Natrium (entspr. 2 g Ampicillin) und 1.094 mg Sulbactam-Natrium (entspr. 1 g Sulbactam) (Natriumgehalt pro Flasche: 10 mmol, entspr. 230 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM**Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm®
500/250 mg p.i.**

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

**Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm®
1000/500 mg p.i.**

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

**Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm®
2000/1000 mg p.i.**

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung von Infektionen, die durch Ampicillin/Sulbactam-empfindliche Erreger (siehe Abschnitt 5.1) verursacht sind, die durch Ampicillin alleine nicht behandelt werden können, 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.

Nationale und internationale Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Ampicillin/Sulbactam zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

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

Die empfohlene Dosis beträgt für Erwachsene 0,75–3 g Ampicillin/Sulbactam alle 6–8 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/kg Ampicillin und 50 mg/kg Sulbactam), 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 4–6 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 längere anhaltende Serumspiegel der Wirkstoffe zu erreichen.

Auch bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 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.

Dosierungsempfehlung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosierungsintervall
> 30	6–8 Stunden
15–30	12 Stunden
5–14	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 1,5–3 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 Ampicillin/Sulbactam-Gabe im Allgemeinen beendet, es sei denn, eine therapeutische Ampicillin/Sulbactam-Gabe ist indiziert.

Dauer der Behandlung

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Krankheitsverlauf. Abhängig von der Schwere der Infektion beträgt die Behandlungsdauer im Allgemeinen 5–14 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 β -hämolyisierenden Streptokokken ist aus Sicherheitsgründen eine Ausdehnung der Therapie auf mindestens 10 Tage angezeigt, um Spätkomplikationen vorzubeugen (Rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis).

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 wie 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder andere Penicilline, wegen der Gefahr eines anaphylaktischen Schocks.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

- Bei Patienten mit allergischer Reaktionsbereitschaft ist das Risiko für schwerwiegendere Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht, weshalb Ampicillin/Sulbactam in solchen Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden sollte.
- Eine Kreuzallergie mit anderen Beta-laktam-Antibiotika (u. a. Cephalosporine) kann bestehen.
- Zwischen Pilzen und Ampicillin kann Antigengemeinschaft bestehen, so dass bei vorbestehender Mykose auch nach erstmaliger Ampicillin-Gabe allergische Reaktionen auftreten können.
- Aus Sicherheitsgründen sollten bei einer Therapie, die länger als 1 Woche dauert, die Leberenzymwerte und der Kohlenhydratstoffwechsel überprüft werden, obwohl sich bei der Anwendung von Ampicillin/Sulbactam keine Lebertoxizität gezeigt hat.

cillin/Sulbactam bei Diabetikern kein klinisch relevanter Effekt auf die Glucose-verfügbarkeit ergab.

- Bei länger dauernder Therapie (mehr als 14 Tage) sollten regelmäßige Kontrollen des Blutbildes sowie der Nierenfunktion durchgeführt werden.
- Die Ausscheidung von Ampicillin und Sulbactam nach oraler Einnahme erfolgt über den Urin. Die renale Funktion bei Neugeborenen ist noch nicht vollständig entwickelt, was bei der Anwendung von Ampicillin/Sulbactam bei Neugeborenen beachtet werden sollte.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Anaphylaxie)

Hier muss die Behandlung mit Ampicillin/Sulbactam sofort abgebrochen und die erforderlichen Notfallmaßnahmen (Adrenalin; ggf. Sauerstoff, intravenöse Steroide, Offenhaltung der Atemwege) eingeleitet werden.

Infektiöse Mononukleose, chronische lymphatische Leukämie

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. Bei lymphatischer Leukämie, sollten gleichzeitige bakterielle Infektionen nur mit Vorsicht mit Ampicillin behandelt werden, da das Risiko erythematöser Hautreaktionen erhöht ist.

Antibiotikabedingte pseudomembranöse Enterokolitis

Unter Anwendung fast aller Antibiotika wurde über Fälle von *Clostridium-difficile*-assoziierte 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.

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 Präparat abgesetzt und/oder eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist erforderlich (siehe Abschnitt 4.2)

Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm® 500/250 mg p.i.

1 Durchstechflasche **Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm® 500/250 mg p.i.** enthält 2,5 mmol (58 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm® 1000/500 mg p.i.

1 Durchstechflasche **Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm® 1000/500 mg p.i.** enthält 5 mmol (115 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm® 2000/1000 mg p.i.

1 Durchstechflasche **Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm® 2000/1000 mg p.i.** enthält 10 mmol (230 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die die Wirkung von Ampicillin/Sulbactam beeinflussen können:

Probenecid

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid hemmt die tubuläre Sekretion und führt zu höheren und länger anhaltenden Ampicillin- und Sulbactam-Konzentrationen im Serum und Ampicillin-Konzentrationen in der Galle.

Allopurinol

Die gleichzeitige Einnahme von Allopurinol während der Therapie mit Ampicillin/Sulbactam kann das Auftreten von allergischen Hautreaktionen begünstigen.

Nichtsteroidale Antirheumatika

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

Arzneimittel, die durch Ampicillin/Sulbactam beeinflusst werden können

Antikoagulantien
Bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulantien kann die Blutungsneigung verstärkt werden.

Digoxin

Während einer Ampicillin/Sulbactam-Therapie ist eine Resorptionserhöhung von gleichzeitig verabreichtem Digoxin möglich.

Methotrexat

Ampicillin kann die Ausscheidung von Methotrexat hemmen und dadurch Nebenwirkungen von Methotrexat verstärken. Die Methotrexat-Spiegel im Blut sollten kontrolliert werden.

Bei Leucovorin muss gegebenenfalls die Dosis erhöht und das Arzneimittel möglicherweise über einen längeren Zeitraum verabreicht werden.

Hormonale Kontrazeptiva

Unter der Therapie mit Ampicillin/Sulbactam kann in seltenen Fällen die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva beeinträchtigt sein. Es empfiehlt sich deshalb, zusätzlich

nicht-hormonale empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

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.

Einfluss auf Laboruntersuchungen

In Urinalysen, bei denen das Benedict-Reagens, das Fehling-Reagens oder Clinitest™ verwendet wird, kann es zu falschen 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

Bisherige Untersuchungsergebnisse ergaben keinen Anhalt für eine fruchtschädigende Wirkung. Es liegen begrenzte Erfahrungen zum Einsatz von Ampicillin/Sulbactam bei termingerechter oder vorzeitiger Entbindung von 244 Frauen vor. Allerdings konnte die Unbedenklichkeit einer Ampicillin/Sulbactam-Therapie beim Menschen während der Schwangerschaft noch nicht abschließend gesichert werden.

Stillzeit

Ampicillin und Sulbactam gehen in geringem Ausmaß in die Muttermilch über.

Obwohl Untersuchungen zu diesem Bereich nicht vorliegen, sollte die Sensibilisierung des Säuglings (Allergiegefahr) und das Auftreten von Resistenzen der Darmflora bedacht werden. Über den Einsatz von Ampicillin/Sulbactam in der Stillzeit liegen nicht genügend Erfahrungen vor.

Bis zur endgültigen Abklärung soll Ampicillin/Sulbactam während der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei vitaler Indikation gegeben werden.

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

Nach bisherigen Erfahrungen hat Ampicillin/Sulbactam keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Selten können allerdings Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) zu Risiken bei der Ausübung der genannten Tätigkeiten führen. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit nach folgenden Systemorganklassen geordnet:

Siehe Tabelle auf Seite 3

SYSTEM-ORGAN-KLASSE	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Infektion durch Pilze oder resistente Bakterien insbesondere bei verlängerter und/oder wiederholter Anwendung.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten ($< 1/10.000$) reversible Myelosuppression und Blutbildveränderungen: Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie; Verlängerung der Blutungs- und Prothrombinzeit.
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig ($\geq 1/10$) Hautreaktionen: z. B. Pruritus, Rash, Exanthem Juckreiz. Cave Penicillin-Allergie bei unmittelbarem Auftreten einer urtikariellen Reaktion. Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) typischer, masernartiger Ausschlag spätestens (5 – 11) Tage nach Behandlungsbeginn. Exantheme und Enantheme in der Mundregion. höhere Inzidenz von Exanthemen bei Patienten mit infektiöser Mononukleose oder lymphatischer Leukämie Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) schwerwiegendere allergische Reaktionen: z. B. Serumkrankheit, Arzneimittelfieber, Eosinophilie, angioneurotisches Ödem, Larynxödem, hämolytische Anämie, allergische Vaskulitis oder Nephritis, schwere allergische, z. T. blasenbildende Hautreaktionen (exfoliative Dermatitis, Lyell-Syndrom, Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom). Sehr selten ($< 1/10.000$) Lebensbedrohlicher anaphylaktischer Schock.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt (nicht abschätzbar auf Grundlage der verfügbaren Daten) Anorexie
Erkrankungen des Nervensystems	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myoklonien und Krampfanfälle (bei Niereninsuffizienz oder bei sehr hohen Dosen). Nicht bekannt (nicht abschätzbar auf Grundlage der verfügbaren Daten) Mundtrockenheit, Störungen des Geschmackssinns, Neurotoxizität
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt (nicht abschätzbar auf Grundlage der verfügbaren Daten) Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig ($\geq 1/10$) Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, weiche Stühle, Durchfall. Sehr selten ($< 1/10.000$) Antibiotikabedingte pseudomembranöse Kolitis (siehe 4.4). Nicht bekannt (nicht abschätzbar auf Grundlage der verfügbaren Daten) Melaena, schwarze Haarzunge ¹
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Anstieg von Transaminasen, Hyperbilirubinämie ¹ . Nicht bekannt (nicht abschätzbar auf Grundlage der verfügbaren Daten) Cholestase, hepatische Cholestase (bei intramuskulärer oder intravenöser Applikation), Leberfunktion anormal, Ikterus ¹
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt (nicht abschätzbar auf Grundlage der verfügbaren Daten) akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Nicht bekannt (nicht abschätzbar auf Grundlage der verfügbaren Daten) Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) Akute interstitielle Nephritis, Kristallurie bei hoch dosierter intravenöser Gabe. Sehr selten ($< 1/10.000$) Akutes Nierenversagen mit Ausscheidung von Harnkristallen.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Schwellungen und Schmerzen an der Injektionsstelle nach intramuskulärer Injektion, lokalisierte Venenentzündung bei intravenöser Verabreichung hochdosierter Therapie über einen längeren Zeitraum

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

Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen
Bei Hinweisen auf eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Kolitis (in den meisten Fällen verursacht durch Clostridium difficile) sowie bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Behandlung abubrechen und es sind ärztliche Maßnahmen (siehe Abschnitt 4.4) zu ergreifen.

Bei Auftreten von zentralnervösen Erregungszuständen, Myoklonien oder Krämpfen

wird Ampicillin abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet.

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

Symptome einer Überdosierung

Typische Vergiftungszeichen durch die Anwendung größerer Menge Ampicillin/Sulbactam wurden bisher nicht beobachtet.

Auch unter Langzeitbehandlung kommt es zu keinen spezifischen toxischen Nebenwirkungen. Die Symptome bei Überdosierung entsprechen im Wesentlichen dem Nebenwirkungsprofil (siehe Abschnitt 4.8); Magen-Darm-Störungen in Form von Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfälle stehen hierbei zumeist im Vordergrund.

Die einmalige Anwendung einer größeren Menge von Ampicillin/Sulbactam ist nicht akut giftig (toxisch).

Bei Gabe sehr hoher Dosen kann es zum oligurischen Nierenversagen sowie zur Beeinflussung von Nervenzellen kommen, mit z. B. zentralnervösen Erregungszuständen, Muskelfunktionsstörungen und Krampfanfällen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Epilepsie und Meningitis ist das Risiko des Auftretens dieser unerwünschten Wirkungen erhöht.

Diese Effekte wurden in Einzelfällen allerdings nur nach intravenöser Verabreichung beobachtet.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
Bei Überdosierung gibt es kein spezifisches Gegenmittel. Die Behandlung besteht aus symptomatischen Maßnahmen unter besonderer Beachtung des Wasser- und Elektrolytgleichgewichts.

Ampicillin und Sulbactam werden beide gleichermaßen durch eine Hämodialyse-Behandlung aus dem Blutstrom eliminiert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Ampicillin ist ein halbsynthetisches, 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 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 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 minima-

len Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

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 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 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 Betalaktam/Betalaktamase-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 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	> 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) ²⁾	– ²⁾	– ²⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²⁾	– ²⁾	– ²⁾
<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 bzw. Cefoxitin übernommen. Methicillin (Oxacillin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gewertet.

²⁾ Für *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) und *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 2013):

Üblicherweise empfindliche Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Enterococcus faecalis^o

Staphylococcus aureus
(Methicillin-sensibel)

Streptococcus agalactiae^o

Streptococcus pneumoniae
(inkl. Penicillin-intermediärer Stämme)^o

Streptococcus pyogenes^o

Streptokokken der „Viridans“-Gruppe^{o^}

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis^{oo}

Neisseria gonorrhoeae^o

Proteus mirabilis

Anaerobe Mikroorganismen

Bacteroides fragilis^o

Fusobacterium nucleatum^o

Prevotella spp.^o

Andere Mikroorganismen

Gardnerella vaginalis^o

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
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

- ° 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.
- 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 folgende Serumkonzentrationen (siehe Tabelle oben).

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

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
i.m.	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
i.v.	1 g Sulb. + 2 g Amp.	51 95	37 65	21 33	9 12	2 3	0,7 1	0,3 0,4

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 und Sulbactam bewirkt keine klinisch relevanten Abweichungen von den kinetischen Parametern beider Substanzen bei Einzelgabe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die LD₅₀ von Sulbactam allein bei der Maus beträgt nach oraler Gabe mehr als 10 g/kg Körpergewicht, nach intravenöser Gabe ca. 3,6 g/kg Körpergewicht. Die entsprechenden Werte bei der Ratte liegen bei mehr als 4 g/kg Körpergewicht bzw. bei mehr als 3,4 g/kg Körpergewicht. Die LD₅₀ von Ampicillin/Sulbactam (2 : 1) bei der Maus nach intravenöser Gabe liegt bei ca. 2,5 g/1,25 g pro kg Körpergewicht, bei der Ratte bei ca. 3,75 g/1,875 g pro kg Körpergewicht.

Untersuchungen zur subakuten Toxizität von Sulbactam bzw. Ampicillin/Sulbactam wurden an Ratten und Hunden durchgeführt; die Sulbactam- bzw. Ampicillin/Sulbactam-Gabe erfolgte intravenös, subkutan oder oral über 17 Tage bis 10 Wochen.

Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Sulbactam bzw. Ampicillin/Sulbactam wurden ebenfalls an Ratten und Hunden durchgeführt. Die Sulbactam- bzw. Ampicillin/Sulbactam-Gabe erfolgte subkutan über einen Zeitraum von 6 Monaten. Auswirkungen einer Sulbactam-Gabe wurden an der Leber festgestellt. Neben Erhöhungen der Leberenzymwerte (GOT, GPT, LDH) zeigte sich eine dosis- und geschlechtsabhängige Glykogenablagerung in der Leber, die sich als reversibel nach Absetzen des Medikaments erwies. Diese Glykogenablagerung konnte keiner der bekannten Glykogenspeicherkrankheiten zugeordnet werden.

Sulbactam verursachte bei diesen Versuchen keine signifikante Veränderung des Glucosestoffwechsels. Auch bei der Anwendung von Ampicillin/Sulbactam bei Patienten mit Diabetes mellitus zeigte sich bei einer Behandlungsdauer von über 2 Wochen kein klinisch relevanter Effekt auf die Glucoseverfügbarkeit. Aufgrund der im Tierversuch erhobenen Daten sollte die maximale Tagesdosis beim Menschen 12 g Ampicillin/Sulbactam, d. h. 4 g Sulbactam, nicht überschreiten.

Reproduktionstoxizität

Ampicillin ist plazentagängig und erreicht innerhalb 1 Stunde im Serum des Feten

ähnliche Konzentrationen wie im maternalen Blut. Die bisherigen Erfahrungen mit der Anwendung von Penicillin-Derivaten im 1. Trimenon der Schwangerschaft (über 3500 Mutter-Kind-Paare) haben keine Hinweise auf fruchtschädigende Wirkungen ergeben. Ampicillin wird mit der Muttermilch ausgeschieden, wobei die Konzentration ca. 20 % der maternalen Serumkonzentration erreichen kann. Obwohl Untersuchungen zu diesen Bereichen nicht vorliegen, sollten die Möglichkeiten einer Sensibilisierung des Säuglings (Allergiegefahr) und das Auftreten von Resistenzfaktoren in der Darmflora beachtet werden.

Die zur Teratogenität an Mäusen, Ratten und Kaninchen durchgeführten Versuche ergaben keinen Hinweis auf medikamentenbedingte Missbildungen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Die vorliegende Mutagenitätsprüfung ergibt keine relevanten Hinweise auf eine mutagene Wirkung, reicht jedoch für eine abschließende Bewertung nicht aus. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm® p.i. sollte nicht mit Blutbestandteilen oder eiweißhaltigen Lösungen gemischt werden. Aufgrund einer chemischen Inkompatibilität, die eine Inaktivierung von Aminoglykosiden bewirkt, sollte **Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm® p.i.** nicht in einer Spritze oder Infusionslösung mit Aminoglykosiden vermischt werden.

Die beiden Arzneimittel sollten an unterschiedlichen Stellen mit einem zeitlichen Abstand von mindestens 1 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

3 Jahre

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung

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, 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.

Lösungsmittel	Max. Konzentration (mg/ml)	Anzuwenden innerhalb Stunden	Bei einer Aufbewahrungstemperatur von °C
Lactathaltige Ringer-Lösung	30,0	8	25
Lactathaltige Ringer-Lösung	30,0	24	4
Isotonische Kochsalzlösung	30,0	8	25
Isotonische Kochsalzlösung	30,0	72	4
5 % Dextrose in Wasser	30,0	2	25
5 % Dextrose in Wasser	30,0	4	4

Ampicillin/Sulbactam ist weniger stabil in Lösungen, die Glucose oder andere Kohlenhydrate enthalten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Intramuskuläre Injektion:

Der Inhalt einer Durchstechflasche **Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm® 500/250 mg p.i.** wird in 1,6 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst.

Der Inhalt einer Durchstechflasche **Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm® 1000/500 mg p.i.** wird in 3,2 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst.

Der Inhalt einer Durchstechflasche **Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm® 2000/1000 mg p.i.** wird in 6,4 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst.

Intravenöse Injektion:

Zur intravenösen Injektion kann der Inhalt einer Durchstechflasche **Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm® 500/250 mg p.i.** mit mindestens 1,6 ml bzw.

Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm® 1000/500 mg p.i. mit mindestens 3,2 ml bzw.

Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm® 2000/1000 mg p.i. mit mindestens 6,4 ml Wasser für Injektionszwecke zubereitet werden

den und nach vollständiger Auflösung der Substanz über mindestens 3 Minuten intravenös injiziert werden.

Intravenöse Kurzinfusion:

Der Inhalt einer Durchstechflasche

Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm® 500/250 mg p.i. bzw.

Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm® 1000/500 mg p.i. bzw.

Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm®

2000/1000 mg p.i. wird wie zur intravenösen Injektion in Wasser für Injektionszwecke oder isotonischer Kochsalzlösung gelöst und anschließend mit 50–100 ml einer der folgenden Infusionslösungen weiterverdünnt: isotonische Kochsalzlösung, 5 % Glucose in Wasser, lactathaltige Ringer-Lösung. Die fertige Lösung wird während 15–30 Minuten intravenös infundiert.

Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm®

1000/500 mg p.i. (Durchstechflasche zu 50 ml)

Der Inhalt einer Flasche **Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm® 1000/500 mg p.i.** kann auch direkt mit 50 ml einer der oben aufgeführten Infusionslösungen (nicht mit Wasser für Injektionszwecke) gelöst werden.

Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm®

2000/1000 mg p.i.

Der Inhalt einer Flasche **Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm® 2000/1000 mg p.i.** kann auch direkt mit 100 ml einer der oben aufgeführten Infusionslösungen (nicht mit Wasser für Injektionszwecke) gelöst werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
 Graf-Arco-Str. 3
 89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm®
500/250 mg p.i.
 49210.00.00

Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm®
1000/500 mg p.i.
 49210.01.00

Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm®
2000/1000 mg p.i.
 49210.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
 4. August 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 29. August 2011

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt