

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ampicillin und Sulbactam IBI 2 g + 1 g
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält:

Ampicillin Natrium 2132 mg entsprechend
Ampicillin 2000 mg
Sulbactam Natrium 1099 mg entsprechend
Sulbactam 1000 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weißes bis fast weißes Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Die Anwendung des Arzneimittels ist indiziert zur Behandlung folgender Infektionen, die durch Ampicillin und Sulbactam IBI-empfindliche Erreger verursacht werden und die gegen eine Ampicillin-Monotherapie resistent sind:

- Infektionen der oberen und unteren Atemwege
- Infektionen der Nieren und der ableitenden oberen und unteren Harnwege
- Infektionen des Bauchraumes
- Infektionen der Geschlechtsorgane
- Infektionen der Haut- und Weichteilgewebe
- sowie zur Vorbeugung von Infektionen bei schweren Eingriffen in der Abdominalchirurgie.

Die offiziellen Richtlinien über die geeignete Anwendung antibakterieller Substanzen sollten beachtet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene Patienten und Heranwachsende (über 40 kg)

Die empfohlene Dosis liegt in einem Bereich zwischen 3 g (Ampicillin 2 g + Sulbactam 1 g) und 12 g (Ampicillin 8 g + Sulbactam 4 g), aufgeteilt in gleich große Einzeldosen alle 8 oder 6 Stunden/Tag.

Ein 12-Stundenrhythmus kann für leichte Infektionen und ambulante Patienten in Erwägung gezogen werden.

Die Wahl des Dosierungs- und Anwendungsschemas hängt von der Schwere der Infektion ab.

Schwere der Infektion	Ampicillin/Sulbactam Tagesdosis i.m./i.v. (g)
Leicht	3 g (Ampicillin 2 g + Sulbactam 1 g) (i.m.)
Mäßig	Bis zu 6 g (Ampicillin 4 g + Sulbactam 2 g) (i.m./i.v.)
Schwer	Bis zu 12 g (Ampicillin 8 g + Sulbactam 4 g) (i.m./i.v.)

Kinder

Die empfohlene Dosierung für Kinder über 2 Jahren ist 150 mg/kg/Tag (entsprechend Ampicillin 100 mg/kg/Tag + Sulbactam

50 mg/kg/Tag). Die therapeutische Dosis sollte auf 3 oder 4 Gaben verteilt verabreicht werden.

Ampicillin/Sulbactam IBI soll bei Neugeborenen sowie bei Säuglingen und Kleinkindern unter 2 Jahren nicht intramuskulär angewendet werden. Ampicillin und Sulbactam IBI darf ausschließlich intravenös unter den folgenden Voraussetzungen angewendet werden:

Für Neugeborene ab der 2. Lebenswoche, Säuglinge und Kleinkinder bis 2 Jahre ist die empfohlene Dosis 150 mg/kg/Tag (entsprechend Ampicillin 100 mg/kg/Tag + Sulbactam 50 mg/kg/Tag). Die therapeutische Dosis sollte auf 3 oder 4 Gaben verteilt verabreicht werden.

Für Neugeborene in der 1. Lebenswoche beträgt die empfohlene Dosis 75 mg/kg/Tag (das entspricht Ampicillin 50 mg/kg/Tag und Sulbactam 25 mg/kg/Tag). Die therapeutische Dosis sollte in 2 Einzeldosen verabreicht werden.

Für Frühgeburten beträgt die empfohlene Dosis in den ersten 4–6 Lebenswochen 75 mg/kg/Tag (das entspricht Ampicillin 50 mg/kg/Tag und Sulbactam 25 mg/kg/Tag). Die therapeutische Dosis sollte in 2 Einzeldosen verabreicht werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit stark eingeschränkten Nierenfunktionen sollte die Dosis von Ampicillin und Sulbactam überwacht werden und entsprechend der nachfolgenden Tabelle weniger häufig erfolgen.

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Empfohlenes Dosisintervall
≥ 30	6–8 h
15–29	12 h
5–14	24 h
< 5	48 h

Dialysepatienten:

Ampicillin und Sulbactam werden beide gleichermaßen durch eine Hämodialyse-Behandlung aus dem Blut eliminiert. Daher sollte die Verabreichung von Ampicillin und Sulbactam IBI unmittelbar im Anschluss an die Dialyse erfolgen und dann in Intervallen von 48 Stunden bis zur nächsten Dialyse.

Perioperative Prophylaxe von schweren intra-abdominalen Infektionen an der Stelle des chirurgischen Eingriffs

Zur Prophylaxe von Infektionen auf Grund von chirurgischen Eingriffen sollten 1,5 (Ampicillin 1 g + Sulbactam 0,5 g) bis 3 g (Ampicillin 2 g + Sulbactam 1 g) Ampicillin und Sulbactam IBI bei der Induktion der Anästhesie, und dann alle 6 bis 8 Stunden verabreicht werden.

Die Verabreichung von Ampicillin/Sulbactam endet grundsätzlich 24 Stunden nach dem chirurgischen Eingriff, außer wenn eine Therapie angezeigt ist.

Dosierung während einer Schwangerschaft:

Es ist darauf zu achten, dass die Dosis von Ampicillin im Blutplasma von Schwangeren bis zu 50% abnimmt.

Dauer der Anwendung

Die Behandlung wird üblicherweise bis 48 Stunden nach Abklingen des Fiebers und anderer Krankheitssymptome fortgeführt. Üblicherweise dauert eine Behandlung 5 bis 14 Tage, im Falle sehr schwerer Infektionen sollte sie jedoch fortgeführt werden bzw. eine zusätzliche Dosis Ampicillin verabreicht werden. Die Gesamtdosis von Sulbactam darf 4 g pro Tag nicht überschreiten. Bei der Behandlung von Infektionen mit beta-hämolytischen Streptokokken ist eine Therapie von mindestens 10 Tagen angezeigt, um spätere Komplikationen zu vermeiden (z.B. rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis).

Anwendung

Die Kombination aus Sulbactam und Ampicillin kann entweder intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

Aminoglykoside werden in vitro von Ampicillin inaktiviert. Daher muss die Mischung von Aminoglykosiden mit Ampicillin und Sulbactam in der Applikationslösung vermieden werden. Zwischen den separaten Anwendungen sollte ein Zeitabstand von einer Stunde liegen. Auch die Injektionsstelle für Aminoglykoside sollte eine andere sein, als die von Ampicillin und Sulbactam IBI.

Die folgenden Arzneimittel sollten separat verabreicht werden, da zu diesen Inkompatibilitäten bestehen:

Metronidazol, Tetracyclinderivate, Thiopental-Natrium, Prednisolon, Procain 2%, Suxamethoniumchlorid und Noradrenalin.

Intravenöse Anwendung

Ampicillin und Sulbactam können mit Wasser für Injektionszwecke oder mit kompatiblen Lösungsmitteln gelöst werden. Ampicillin und Sulbactam können entweder mittels intravenöser Bolus-Injektion über mindestens 3 Minuten oder über eine intravenöse Infusion in 15–30 Minuten verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Intramuskuläre Anwendung

Das trockene, sterile Pulver kann in Wasser für Injektionszwecke oder in Lidocainhydrochlorid 5 mg/ml (0,5%) Lösung zubereitet werden (siehe Abschnitt 6.6). Ampicillin und Sulbactam sollten durch eine tiefe intramuskuläre Injektion verabreicht werden (für Gegenanzeigen siehe Abschnitt 4.3.)

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Ampicillin, Sulbactam, jeglichem Penicillin oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Infektionen verursacht durch Herpesviren, bei infektiöser Mononukleose und lymphatischer Leukämie.
- Ampicillin und Sulbactam IBI darf Frühgeburten und Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern unter 2 Jahren nicht intramuskulär verabreicht werden.
- Ampicillin und Sulbactam IBI ist während der Schwangerschaft und Stillzeit mit Lidocain zur intramuskulären Injektion kontraindiziert (siehe 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wurde von schweren und zeitweise von tödlichen anaphylaktischen Reaktionen bei

Ampicillin und Sulbactam IBI 2 g + 1 g



Patienten berichtet, die mit Penicillinen behandelt wurden. Diese Reaktionen treten bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Penicillin und/oder Allergen-Überempfindlichkeit auf.

Es gibt Berichte von Patienten mit einer positiven Anamnese für Penicillin-Überempfindlichkeit, die schwere Reaktionen nach der Behandlung mit Cephalosporinen zeigten. Vor der Behandlung mit einem Penicillin sollte eine sorgfältige Befragung bezüglich früherer Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, Cephalosporine und andere Arzneimittel durchgeführt werden.

Wenn eine allergische Reaktion auftritt, muss die Behandlung abgebrochen und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

Schwere anaphylaktische Reaktionen bedürfen einer Notfallbehandlung mit Adrenalin. Falls erforderlich, sollten Sauerstoff und intravenöse Steroide gegeben werden sowie ein Atemwegsmanagement, inklusive Intubation, angewendet werden.

Da Mononukleose eine virale Erkrankung ist, sollten Antibiotika aus der Klasse der Ampicilline nicht an Patienten, die an dieser Krankheit leiden, verabreicht werden.

Bei einem sehr hohen Prozentsatz von Patienten, die an Mononukleose leiden, tritt ein Hautausschlag auf, wenn sie mit Penicillinen behandelt werden.

Wie bei vielen Antibiotika sollte auf die Möglichkeit von Superinfektionen durch resistente Organismen, inklusive Myceten, während der Therapie geachtet werden. Falls Superinfektionen auftreten, ist die Behandlung mit dem Arzneimittel einzustellen und die erforderliche Therapie einzuleiten.

Wie bei anderen systemisch wirkenden Medikamenten sind im Falle einer Langzeitbehandlung (länger als ein bis zwei Wochen) die Hauptsysteme und Organe, wie Leber- und Nierenfunktion und das hämatopoetische System zu überwachen.

Diese Überwachung ist bei Neugeborenen, speziell bei Frühgeburten, und bei den übrigen pädiatrischen Patienten sehr wichtig. Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist die Eliminationskinetik von Ampicillin und Sulbactam in gleicher Weise betroffen, was das Verhältnis ihrer Plasmaspiegel konstant bleiben lässt.

Die Dosierung muss bei solchen Patienten überwacht werden und die Verabreichung sollte gemäß der normalen Praxis für Ampicillin weniger häufig erfolgen.

Bei der Behandlung von Patienten, die nur eine begrenzte Menge Natrium einnehmen dürfen, sollte darauf geachtet werden, dass eine Packung Ampicillin 2 g und Sulbactam 1 g ungefähr 230 mg (10 mmol) Natrium enthält. Im Falle von schwerer anhaltender Diarrhöe muss an die Möglichkeit einer pseudomembranösen Colitis gedacht werden, und falls diese nicht widerlegt wird, muss die Therapie abgebrochen und geeignete Schritte eingeleitet werden. In solchen Fällen ist der Einsatz von antiperistaltisch wirkenden Mitteln kontraindiziert.

Bei Neugeborenen ist die Halbwertszeit der beiden Wirkstoffe verlängert. Sie beträgt etwa 9,4 Stunden für Ampicillin und 7,9 Stunden für Sulbactam. Bei diesen Patienten sollte die therapeutische Dosis in zwei Ein-

zelgaben entsprechend der üblichen Praxis für Ampicillin verabreicht werden.

Ampicillin behindert die Fermentation von Kohlehydraten im Dickdarm, was bei einer Diät mit hohem Anteil an unverdaulichen Kohlehydraten das Risiko einer mit Antibiotika-assoziierten Diarrhöe erhöht. Befragen Sie einen Gesundheitsexperten, um mehr über Quellen unverdaulicher Kohlehydrate zu erfahren.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Acetylsalicylsäure, Indometacin und Phenylbutazon reduzieren die Ausscheidung von Penicillinen.

Allopurinol

Die Häufigkeit von Ausschlägen verursacht durch Ampicillin nimmt bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol und Ampicillin zu. Es ist nicht bekannt, ob die Potenzierung der Ampicillin-Ausschläge auf das Allopurinol oder auf die Hyperurikämie dieser Patienten zurückzuführen ist.

Orale hormonale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Anwendung von Aminopenicillinen und oralen Kontrazeptiva wurde mit der Möglichkeit verringerter Plasmaspiegel an Östrogenen und Progesteron und damit mit einer Reduktion der Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva in Zusammenhang gebracht. Patienten sollten dahingehend informiert werden, zusätzliche nichthormonelle Kontrazeptiva zu verwenden.

Methotrexat

Die gleichzeitige Anwendung mit Methotrexat kann die renale Clearance von Methotrexat verringern und damit zu einer erhöhten Toxizität von Methotrexat führen. Serumkonzentrationen von Methotrexat sollten eng überwacht werden.

Andere Antibiotika und Chemotherapeutika

Aminopenicilline sollten nicht gemeinsam mit bakteriostatischen Antibiotika verwendet werden. Es besteht die Möglichkeit, dass die gleichzeitige Gabe von Makroliden, Tetracyclinen, Sulfonamiden oder Chloramphenicol der antibakteriellen Wirkung von Amoxicillin entgegen wirkt.

Aminoglykoside werden in vitro von Ampicillin inaktiviert. Daher muss die Vermischung von Aminoglykosiden mit Ampicillin und Sulbactam in der Infusionslösung vermieden werden.

Antikoagulantien

Bei gleichzeitiger Verwendung von Coumarin-Antikoagulantien, wie Warfarin, kann die Wirkung von Antikoagulantien zunehmen. Veränderungen der Thrombozytenaggregation und eine Verlängerung der Prothrombinzeiten wurden beobachtet.

Probenecid

Probenecid vermindert die tubuläre Sekretion von Ampicillin und Sulbactam in der Niere. Die gleichzeitige Verwendung kann daher zu erhöhten und verlängerten Serumkonzentrationen von Ampicillin und Sulbactam führen.

Einfluss auf Labortests

Eine hohe Konzentration von Ampicillin im Urin kann zu falsch positiven Werten von

Glykosurie, besonders bei der Verwendung von Clinitest™, Benedict's Lösung oder Fehling Lösung führen. Der Einsatz von Glukosetests basierend auf enzymatischen Glukose-Oxidase-Reaktionen (Clinistix™ oder Testape™) wird daher empfohlen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Daten von einer begrenzten Anzahl schwangerer Frauen zeigen keine negativen Auswirkungen von Ampicillin und Sulbactam auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fötus/Neugeborenen. Es fehlen jedoch Daten über das erste Schwangerschaftstrimester. In Tierversuchen mit Ampicillin und Sulbactam wurde keine Teratogenität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Ampicillin und Sulbactam IBI sollten während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, wenn nicht unbedingt erforderlich.

Stillzeit

Ampicillin und Sulbactam werden in die Muttermilch abgegeben. Obwohl die Ausscheidung beider Wirkstoffe gering ist, könnten Durchfall und Pilzinfektionen der Schleimhäute und allergische Sensibilisierung bei den gestillten Kindern auftreten. Die Entscheidung, ob das Stillen oder die Therapie mit Ampicillin und Sulbactam IBI fortgesetzt oder unterbrochen wird, sollte unter Einbeziehung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung mit Ampicillin und Sulbactam IBI für die Mutter erfolgen.

Anwendungsinformationen für das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung – intramuskuläre Anwendung

Ampicillin und Sulbactam mit Lidocain ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. 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 und Sulbactam mit Lidocain ist während des Stillens kontraindiziert.

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

Ampicillin und Sulbactam haben keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen, dennoch gibt es Berichte über unerwünschte Wirkungen (siehe Abschnitt 4.8), und daher sollten Patienten wissen, wie sie auf Ampicillin und Sulbactam reagieren, bevor sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

Diese Effekte können durch Alkohol verstärkt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig (> 1/10)
Häufig (> 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (> 1/1000, < 1/100)
Selten (> 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schmerz an der Einstichstelle bei intramuskulärer Anwendung.

Häufig: Schmerz an der Einstichstelle bei intravenöser Anwendung, Phlebitis nach intravenöser Anwendung, Diarrhöe.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:

Gelegentlich: Hautausschläge, Pruritus und andere Hautreaktionen.

Der typische, masernartige Ampicillin-Ausschlag (Exanthem in Zusammenhang mit Ampicillin), welcher 5–11 Tage nach Beginn der Behandlung auftritt, schließt nicht notwendigerweise die Nachbehandlung mit Penicillin (Derivaten) aus.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindel und Kopfschmerzen.

Neurotoxische Reaktionen (Krämpfe) bei Fällen von Meningitis oder Epilepsie, insbesondere nach der Verabreichung von hohen Dosen und bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Interstitielle Nephritis; Kristallurie bei hoher intravenöser Dosierung.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Veränderungen des Blutbildes wie reversible Anämie, hämolytische Anämie, Leukopenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie. Einschränkung der Blutgerinnung.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Vorübergehende und reversible Zunahme von Transaminasen (SGOT [ALT], SGPT [AST], Bilirubinämie, abweichende Leberfunktionstests, Gelbsucht.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Vorübergehende und geringe Zunahme der Kreatinphosphokinase (CPK).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Übelkeit, Erbrechen, Meteorismen und Diarrhöe könnten auftreten. Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an die Möglichkeit einer mit der Gabe von Antibiotika in Zusammenhang stehenden pseudomembranösen Colitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. In diesen Fällen ist die Behandlung mit Ampicillin/Sulbactam sofort abzubrechen und eine geeignete Therapie (z. B. 4-mal täglich Vancomycin 250 mg, oral) einzuleiten. Peristaltikhemmende Medikamente sind kontraindiziert.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria, Fieber, makulopapilläre Eruptionen sind möglich. Wenn derartige Reaktionen auftreten, ist die Behandlung einzustellen und ein Arzt zu konsultieren.

Eine Sofortreaktion in Form von Urtikaria weist generell auf eine echte Penicillin-Allergie hin und erfordert einen Abbruch der Behandlung.

Folgende schwere Überempfindlichkeitsreaktionen können auftreten: Gesichtssödeme, Anschwellen der Zunge, Anschwellen des Kehlkopfs mit einer Einengung der Atemwege, schwere Hautreaktionen wie Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Ne-

krolyse (Lyell-Syndrom), Tachykardie, Dyspnoe, Arzneimittelfieber, Eosinophilie, Serumkrankheit, hämolytische Anämie, allergische Vaskulitis und Nephritis, Hypotonie, anaphylaktoide Reaktion, anaphylaktischer Schock.

Das Auftreten dieser Symptome macht die sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Hauptpilzerkrankungen und Penicilline können gemeinsame Antigeneigenschaften aufweisen, so dass allergische Reaktionen, wie sie nach einem zweiten Kontakt auftreten, bei Personen, die an einer Pilzinfektion der Haut leiden oder litten, bereits bei der ersten Verabreichung auftreten können.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Als primäre Nebenwirkung wurde, wie bei anderen parenteral verabreichten Antibiotika, besonders bei intramuskulärer Anwendung über Schmerz an der Einstichstelle berichtet.

Bei einigen Patienten kann eine Phlebitis oder Reaktionen an der Einstichstelle auftreten.

Asthenie, Schläfrigkeit.

Nebenwirkungen, die normalerweise mit der Verabreichung von Ampicillin in Zusammenhang stehen, können gelegentlich auch bei der Verabreichung von Ampicillin/Sulbactam auftreten. Weitere Nebenwirkungen, die in seltenen Fällen für Ampicillin beschrieben wurden, können beim Einsatz von Ampicillin/Sulbactam nicht völlig ausgeschlossen werden, wie Arthralgie, Stomatitis, Schwarzfärbung der Zunge, Agranulozytose, hereditäres angioneurotisches Ödem, exfoliative Dermatitis und Erythema multiforme sowie das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks bei Penicillin-Allergie.

4.9 Überdosierung

Notfallbehandlung, Symptome und Therapie

Die Symptome einer Überdosierung gleichen jenen, die bei den Nebenwirkungen für Ampicillin und Sulbactam IBI beschrieben wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Diese Reaktionen können in einigen Fällen in schwererer Form auftreten. Sehr hohe Dosen von Betalaktam-Antibiotika können zerebrale (epileptische) Anfälle auslösen. In diesem Fall soll die Entfernung von Ampicillin/Sulbactam durch Hämodialyse beschleunigt werden.

Ein anaphylaktischer Schock, der zwar selten, aber immer in akuter Form auftritt, ist nicht als eine Vergiftung anzusehen.

Therapie

Die Verabreichung von Diazepam, um Anfälle aufgrund einer Überdosierung zu sedieren.

Im Falle eines anaphylaktischen Schocks sind die entsprechenden Gegenmaßnahmen sofort einzuleiten.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibakterielle Arzneimittel zur systemischen Anwendung.

ATC-Code: J01CR01

Wirkmechanismus

Ampicillin wirkt durch die Hemmung der Biosynthese von Zellwandmucoproteiden.

Ampicillin besitzt ein breites bakterizides Wirkungsspektrum gegenüber vielen grampositiven und gramnegativen aeroben und anaeroben Bakterien, wird jedoch von Beta-Laktamasen abgebaut. Viele in Mikroorganismen vertretene penicillin- und cephalosporinresistenten Beta-Laktamasen werden von Sulbactam, das allein angewendet nur einen geringen bakteriziden Nutzen aufweist, irreversibel gehemmt. Die Beta-Laktamase-Hemmung durch Sulbactam verläuft in zwei Schritten. Zu Beginn bildet Sulbactam einen reversiblen, inaktiven Enzyminhibitorkomplex mit Beta-Laktamase. Abhängig von der Zeit und der Konzentration wandelt sich dieser Komplex in ein oder mehrere irreversibel inaktivierte Proteine um.

Die Fähigkeit von Sulbactam, resistente Mikroorganismen vor einer Degradation durch Penicilline und Cephalosporine zu schützen, wurde auch in vivo-Studien bestätigt, die resistente Stämme verwendeten. Sulbactam zeigt in diesen Studien einen synergistischen Effekt mit Penicillinen und Cephalosporinen. Da Sulbactam an bestimmten gleichen Bindungsstellen von Penicillin-Bindungsproteinen andockt, sind einige empfindliche Erreger sogar noch empfindlicher gegenüber dieser Kombination als gegen Beta-Laktam-Antibiotika allein.

Pharmakodynamische Eigenschaften

Ampicillin und Sulbactam ist eine Kombination eines Beta-Laktam-Antibiotikum (Ampicillin) und eines irreversiblen Beta-Laktamase-Inhibitors (Sulbactam). Sulbactam für sich alleine genommen hat nur sehr geringe antibakterielle Aktivität, die mit Ausnahme gegen *Neisseriaceae*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides* ssp, *Branhamella catarrhalis* und *Pseudomonas cepacia* ohne große Wirkung ist. Die Kombination mit Ampicillin jedoch baut die Wirksamkeit von Ampicillin gegenüber Beta-Laktamase produzierende Stämme aus.

Diese Kombination, nur für die parenterale Verwendung, besitzt ein breites antibakterielles Wirkungsspektrum gegenüber grampositiven und gramnegativen aeroben und anaeroben Bakterien inklusive der Beta-Laktamaseproduzierenden Stämme:

Grenzwerte „Breakpoints“:

CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) Grenzwerte:

Bakterien sensitiv	Bakterien resistent
≤ 4 mg/l	≥ 16 mg/l

CLSI (US Clinical Laboratory Standards Institute) Grenzwerte:

Bakterien	sensitiv**	resistent**
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8/4 mg/l	≥ 32/16 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.*	≤ 8/4 mg/l	≥ 32/16 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> und <i>H. parainfluenzae</i>	≤ 2/1 mg/l	≥ 4/2 mg/l

* Für *Staphylococcus* spp. können die Testergebnisse mit Oxacillin angepasst werden. Methicillin (Oxacillin)-resistente *Staphylococcus* spp. Stämme müssen

Ampicillin und Sulbactam IBI 2 g + 1 g



als resistent eingeschätzt werden, ungeachtet des tatsächlichen Testergebnisses.

** Die angegebenen Grenzwerte sind für die folgenden Konzentrationen Ampicillin : Sulbactam = 2 : 1 gültig.

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann bei ausgewählten Arten geographisch und zeitlich variieren und lokale Informationen zur Resistenz sind wünschenswert, besonders bei der Behandlung schwerwiegender Infektionen.

Nach Bedarf ist Unterstützung eines Experten zu überlegen, wenn aufgrund der lokalen Resistenzlage gegenüber dem Wirkstoff die Anwendung in zumindest einigen Infektionstypen fraglich ist.

Die Organismusempfindlichkeiten gegenüber Ampicillin/Sulbactam, die in europäischen klinischen Studien zwischen 1991 und 2006, durchgeführt bei Erwachsenen und Kindern mit verschiedenen Infektionen, beobachtet wurden sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Es muss dabei festgehalten werden, dass diese Information lediglich eine Richtlinie zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit ist, ob ein Mikroorganismus gegenüber Ampicillin und Sulbactam IBI empfindlich ist.

Häufig empfindliche Arten
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. penicillin-intermediäre Stämme)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus der viridan-Gruppe</i> [^]
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
Arten, bei denen erworbene Resistenzen problematisch sein können:
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecium</i> ⁺
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>

Von Natur aus resistente Organismen

Aerobe grampositive Mikroorganismen

Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)

Aerobe gramnegative Mikroorganismen

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter cloacae

Morganella morganii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Stenotrophomonas maltophilia

Andere Mikroorganismen

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

Ureaplasma urealyticum

⁺ In einigen geografischen Regionen kann die Resistenzrate mehr als 50% sein.

[^] Heterogene Gruppe von *Streptococcus* Arten. Die Resistenzrate kann von Art zu Art variieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ampicillin und Sulbactam zeigen beide sehr ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften: Im Detail besitzen sie die gleichen Peak-Konzentrationen im Serum nach parenteraler Injektion, renale Clearance, Halbwertszeit und Bioverfügbarkeit.

Bioverfügbarkeit:

Nach intramuskulärer Injektion ist Sulbactam vollständig verfügbar vergleichbar mit Ampicillin. Wenn die Wirkstoffe einzeln oder in Kombination verabreicht werden, ist die Bioverfügbarkeit etwa 100%.

Distribution und Diffusion:

Das Verteilungsvolumen ist für Ampicillin und Sulbactam offensichtlich identisch (23 l). Ampicillin wurde zu etwa 28% reversibel und Sulbactam zu ca. 38% reversibel an humanes Serumprotein gebunden vorgefunden.

Nach i.v. Injektion von 0,5 g Sulbactam und 1 g Ampicillin wurden entsprechende Peak-Serumkonzentrationen von 30 mg/l und 58 mg/l erreicht.

Nach i.m. Injektion von 0,5 g Sulbactam und 1 g Ampicillin wurden entsprechende Peak-Serumkonzentrationen von 13 mg/l bzw. 18 mg/l erreicht.

Sulbactam und Ampicillin diffundieren beide rasch in das Gewebe der Haut und in die Peritonealflüssigkeit.

Sulbactam und Ampicillin erreichen nur eingeschränkt therapeutische Spiegel in der zerebrospinalen Flüssigkeit, außer bei Vorliegen einer entzündeten Hirnhaut (20% der Sulbactam Serumkonzentration und 25–35% der Ampicillin Serumkonzentration).

Ampicillin und Sulbactam werden auch über die Plazentaschranke absorbiert.

Biotransformation:

Ampicillin und Sulbactam werden nicht metabolisiert.

Elimination:

Ampicillin und Sulbactam werden als aktive Form über den Harn ausgeschieden (75–85% von Sulbactam und 85% von Ampicillin). Die Eliminationshalbwertszeit beider Wirkstoffe ist ca. 1 Stunde.

Die Elimination von Ampicillin/Sulbactam ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz herabgesetzt. Die Halbwertszeit erhöht sich von 1 auf 20 Stunden, wenn die Kreatininclearance von 40 auf 5 ml/min vermindert ist.

Es wurde eine Verminderung der renalen Ausscheidung im Zusammenhang mit der Nierenfunktion von Babys beobachtet:

T_{1/2} Sulbactam: 7,9 Stunden (Bereich von 3 bis 21 Stunden)

T_{1/2} Ampicillin: 9,4 Stunden (Bereich von 2 bis 21 Stunden).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten auf Basis konventioneller Studien über Toxizität nach wiederholter Verabreichung und Genotoxizität zeigen keine besonderen Gefahren für Menschen. Langzeitstudien zur Untersuchung der Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

In Embryotoxizitätsstudien mit Ampicillin und Sulbactam konnten keine teratogenen, in weiteren Studien keine die Fruchtbarkeit beeinflussenden Effekte beobachtet werden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Nicht zutreffend

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nur mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten Arzneimitteln vermischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach der Zubereitung ist die Lösung sofort zu verwenden; Rückstände müssen verworfen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dieses Arzneimittel bedarf keiner besonderen Lagerungsbedingungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampicillin und Sulbactam IBI wird in den folgenden Packungen angeboten:

Faltkarton mit Ampicillin/Sulbactam 2 g + 1 g Pulver in einer 100 ml Glas-Durchstechflasche.

1 Durchstechflasche; 10 Durchstechflaschen
Faltkarton mit Ampicillin/Sulbactam 2 g + 1 g Pulver in einer 20 ml Glas-Durchstechflasche.

1 Durchstechflasche; 10 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Intravenöse Anwendung

Intravenöse Injektion: Das trockene, sterile Pulver in der Flasche sollte mit etwa 6–7 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und nach vollständiger Auflösung mittels intravenöser Bolus-Injektion über mindestens 3 Minuten verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).



Ampicillin und Sulbactam IBI 2 g + 1 g

Intravenöse Infusion: Das trockene, sterile Pulver in der Flasche kann mit 100 ml einer der kompatiblen Lösungsmittel (kein Wasser für Injektionszwecke) gelöst und sollte über eine intravenöse Infusion in 15–30 Minuten verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2). Ampicillin und Sulbactam IBI ist mit folgenden Lösungsmitteln kompatibel:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Infusionslösung
- Natriumlactat-Lösung
- Ringerlactat-Lösung
- Glucose 50 mg/ml (5%) Infusionslösung
- Saccharose 100 mg/ml (10%) Infusionslösung

Nach Herstellung muss die Lösung sofort verbraucht werden; jegliche etwaige Reste müssen verworfen werden.

Intramuskuläre Anwendung

Das trockene, sterile Pulver in der Flasche sollte in etwa 6–7 ml Wasser für Injektionszwecke oder in einer 0,5%igen Lidocainhydrochlorid-Lösung aufgelöst werden (für Gegenanzeigen siehe Abschnitt 4.3). Die Lösung sollte durch eine tiefe intramuskuläre Injektion verabreicht werden (für Gegenanzeigen siehe Abschnitt 4.2).

Nach Herstellung muss die Lösung sofort verbraucht werden; jegliche etwaige Reste müssen verworfen werden.

Die rekonstituierte Lösung sollte vor der Verabreichung auf Verfärbungen und Partikel untersucht werden. Die rekonstituierte Lösung ist klar und farblos.

Nach der Herstellung der Lösung ist diese unverzüglich zu verwenden. Rückstände sind zu verwerfen.

Nur für den einmaligen Gebrauch. Nicht verwendete Lösung und die Durchstechflasche sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Instituto Biochimico Italiano
G. Lorenzini S.p.A.
– Via Fossignano 2, Aprilia (LT) –
Italien

8. Zulassungsnummer

65942.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Juli 2006 (Ende des Verfahrens zur gegenseitigen Anerkennung)/(Ende des Verlängerungsverfahrens)

10. Stand der Information

Juni 2012

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin