Fresenius Kabi Ampicillin/Sulbactam Kabi

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ampicillin/Sulbactam Kabi 1000 mg/500 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Ampicillin/Sulbactam Kabi 2000 mg/1000 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ampicillin/Sulbactam Kabi 1000 mg/500 mg:
1 Durchstechflasche mit 1611 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält:
1064 mg Ampicillin-Natrium entspr. 1000 mg Ampicillin
547 mg Sulbactam-Natrium entspr. 500 mg Sulbactam.
Natriumgehalt pro Flasche: 5 mmol entspr. 115 mg

Ampicillin/Sulbactam Kabi 2000 mg/1000 mg:
1 Durchstechflasche mit 3222 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält:
2128 mg Ampicillin-Natrium entspr. 2000 mg Ampicillin
1094 mg Sulbactam-Natrium entspr. 1000 mg Sulbactam.
Natriumgehalt pro Flasche: 10 mmol entspr. 230 mg

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Ampicillin/Sulbactam Kabi 1000 mg/500 mg: Weißes bis cremefarbenes Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Ampicillin/Sulbactam Kabi 2000 mg/1000 mg: Weißes bis cremefarbenes Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ampicillin/Sulbactam wird angewendet zur Behandlung von Infektionen, die durch Ampicillin-resistente, aber Ampicillin/Sulbactam-empfindliche Erreger (siehe Abschnitt 5.1) verursacht wurden, 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.

Zur Beachtung:
Gegen Pseudomonaden ist Ampicillin/Sulbactam nicht wirksam.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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 und Jugendliche
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.

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

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

Dosierungsempfehlung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

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

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

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

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.

Art der Anwendung

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

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

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

Der Inhalt einer Durchstechflasche Ampicillin/Sulbactam Kabi 1000 mg/500 mg bzw. Ampicillin/Sulbactam Kabi 2000 mg/1000 mg kann auch direkt mit 50 ml bzw. 100 ml einer der oben aufgeführten Infusionslösungen (nicht mit Wasser für Injektionszwecke) gelöst und über 15 bis 30 Minuten infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6).

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-hämolysierenden Streptokokken ist aus Sicherheitsgründen eine Ausdehnung der Therapie auf mindestens 10 Tage angezeigt, um Spätkomplikationen vorzubeugen (Rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis).

4.3 Gegenanzeigen

Wegen der Gefahr eines anaphylaktischen Schocks darf Ampicillin/Sulbactam bei be-

kannter Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen nicht angewendet werden.

Für Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder unter 2 Jahren ist die intramuskuläre Applikation kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere, akut lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen
Bei Patienten mit allergischer Reaktionsbereitschaft ist das Risiko für schwerwiegendere Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht, weshalb Ampicillin/Sulbactam in solchen Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden sollte. Ggf. muss die Behandlung mit Ampicillin/Sulbactam sofort abgebrochen werden und die entsprechenden erforderlichen Notfallmaßnahmen (z. B. die Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen durch einen Arzt eingeleitet werden.
Auch eine Sofortreaktion an der Haut in Form eines urtikariellen Exanthems deutet meist auf eine echte Penicillin-Allergie hin und zwingt zum Therapieabbruch.

Kreuzallergie
Vor Beginn einer Ampicillin/Sulbactam-Therapie sollten auch Überempfindlichkeitsreaktionen auf Cephalosporine und andere Allergene eingehend erfragt werden, da bei diesen Patienten eher mit allergischen Reaktionen unter einer Ampicillin/Sulbactam-Therapie zu rechnen ist.
Zwischen Pilzen und Penicillinen kann eine Antigengemeinschaft bestehen, so dass bei Personen, die an einer Pilzinfektion erkrankt sind oder waren, auch bei erstmaliger Gabe von Ampicillin/Sulbactam, Überempfindlichkeitsreaktionen wie nach Zweitkontakt nicht auszuschließen sind.

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

Natriumgehalt
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, rezidivierender Pleura- oder Peritonealergüssen), Volumenersatz im Rahmen einer Schocktherapie oder einer künstlichen Ernährung bei Erwachsenen, Kindern und in der Neonatalperiode.
Bei Patienten mit einzuhaltender Natrium-Restriktion ist zu berücksichtigen, dass eine Durchstechflasche Ampicillin/Sulbactam Kabi 1000 mg/500 mg 5 mmol (115 mg) Natrium bzw. Ampicillin/Sulbactam Kabi 2000 mg/1000 mg 10 mmol (230 mg) Natrium enthält. Dies entspricht 5,75 % bzw. 11,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Einfluss auf labordiagnostische Untersuchungen
Durch die Behandlung mit Ampicillin/Sulbactam können folgende Laboruntersuchungen beeinflusst werden:
- Nicht-enzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung können ein positives Resultat ergeben.
- Der Urobilinogen-Nachweis kann gestört sein.
- Bei Schwangeren, die mit Ampicillin therapiert wurden, wurden vorübergehend erniedrigte Plasmakonzentrationen von Estradiol und seinen Konjugaten diagnostiziert.
- Gegebenenfalls auftretende Myelosuppression und Blutbildveränderungen sind reversibel.

Infektiöse Mononukleose, lymphatische Leukämie
Bei Patienten mit Pfeifferschem Drüsenfieber oder lymphatischer Leukämie sollten gleichzeitig bestehende bakterielle Infektionen nicht mit Ampicillin/Sulbactam behandelt werden, da diese Patienten häufiger zu masernähnlichen Hautreaktionen neigen.
Das typische, masernähnliche Ampicillin-Exanthem, das 5 bis 11 Tage nach Behandlungsbeginn auftritt, lässt eine weitere Therapie mit Penicillin-Derivaten zu.

Inkompatibilitäten
Ampicillin/Sulbactam Kabi 1000 mg/500 mg bzw. Ampicillin/Sulbactam Kabi 2000 mg/1000 mg sollten nicht mit Blutbestandteilen oder eiweißhaltigen Lösungen gemischt werden.

Aufgrund einer chemischen Inkompatibilität zwischen Penicillinen und Aminoglykosiden, die eine Inaktivierung von Aminoglykosiden bewirkt, sollten Ampicillin/Sulbactam Kabi 1000 mg/500 mg bzw. Ampicillin/Sulbactam Kabi 2000 mg/1000 mg nicht in einer Spritze oder Infusionslösung mit Aminoglykosiden vermischt werden. Die beiden Substanzen sollten an unterschiedlichen Stellen mit einem zeitlichen Abstand von mindestens einer Stunde verabreicht werden.

Inkompatibel und damit getrennt zu applizieren sind außerdem: Metronidazol; injizierbare Tetracyclin-Derivate wie Oxytetracyclin, Rolitetracyclin und Doxycyclin; ferner Thiopental-Natrium; Prednisolon; Procain 2 %; Suxamethoniumchlorid und Noradrenalin. Optische Zeichen der Inkompatibilität sind Ausfällung, Trübung oder Verfärbung.

Pseudomembranöse Enterokolitis
Anhaltende schwere Durchfälle während und nach der Behandlung mit Ampicillin/Sulbactam können ein Zeichen für eine potenziell lebensbedrohliche pseudomembranöse Enterokolitis sein. Eine sofortige Beendigung der Therapie mit Ampicillin/Sulbactam Kabi 1000 mg/500 mg bzw. Ampicillin/Sulbactam Kabi 2000 mg/1000 mg ist, in Abhängigkeit von der Indikation, in der Regel erforderlich und ggf. ist sofort eine angemessene Behandlung durch einen Arzt oder Notarzt einzuleiten (z. B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.
Die sehr häufigen gastrointestinalen Beschwerden (siehe Abschnitt 4.8) sind meist leichter Natur und klingen häufig schon während, ansonsten nach Absetzen der Therapie wieder ab.

Medikamenteninduzierte Leberschädigungen einschließlich einer cholestatischen Hepatitis mit Gelbsucht wurden mit der Anwendung von Ampicillin/Sulbactam in Verbindung gebracht. Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Anzeichen und Symptomen einer beginnenden Lebererkrankung ihren Arzt zu kontaktieren.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

Antikoagulantien:
Die bei parenteral verabreichten Penicillinen auftretenden Veränderungen der Thrombozytenaggregation und Prothrombinzeit können bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulantien zu einer verstärkten Hemmung der Blutgerinnung führen.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Ampicillin und Sulbactam sind plazentagängig. Aus bisherigen, unzureichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Ampicillin/Sulbactam bei Schwangeren haben sich keine Anhaltspunkte für fruchtschädigende Wirkungen ergeben. Es liegen allerdings keine Erfahrungen für die Verwendung von Ampicillin/Sulbactam im 1. Trimenon der Schwangerschaft vor. In tierexperimentellen Studien mit Ampicillin und Sulbactam wurden keine reproduktionstoxikologischen Effekte gesehen.
Vorsichtshalber sollte eine Anwendung in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt erfolgen.

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

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

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings kann es zu Nebenwirkungen (z. B. allergische Reaktionen, Schwindel, Krampfanfällen) kommen, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Es wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Siehe Tabelle unten.

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

4.9 Überdosierung

Über die akute Toxizität einer Überdosierung von Ampicillin/Sulbactam liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Bei Überdosierung können Symptome entsprechend dem Nebenwirkungsprofil (siehe Abschnitt 4.8) von Ampicillin/Sulbactam Kabi 1000 mg/500 mg bzw. Ampicillin/Sulbactam Kabi 2000 mg/1000 mg auftreten. Diese beschriebenen Nebenwirkungen können in solchen Fällen möglicherweise häufiger und stärker ausgeprägt sein.

In sehr hohen Dosen können Penicilline zu zerebralen (epileptischen) Krämpfen führen.

Ampicillin und Sulbactam sind hämodialysierbar. Im Fall einer Überdosierung kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durch Hämodialyse eine höhere Elimination erreicht werden.

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

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
		Durch Pilze oder resistente Bakterien verursachte Superinfektionen, z. B. orale oder vaginale Candidose (siehe Abschnitt 4.4)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
			Myelosuppression; Anämie; Thrombozytopenie; Eosinophilie; Leukopenie; Panzytopenie; Blutungszeit verlängert; Prothrombinzeit verlängert (siehe Abschnitt 4.4)		

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Sehr häufig (≥ 1/10)	**Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)**	**Sehr selten (< 1/10.000)**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Erkrankungen des Immunsystems					
	Urtikarielles Exanthem; Makulopapulöses, morbilliformes Exanthem; Enanthem in der Mundregion		Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Angioödem, Kehlkopfödem, Bronchospasmus, Atemnot, Tachykardie, Blutdruckabfall); schwere allergische Hautreaktionen wie exfoliative Dermatitis, Lyell-Syndrom, Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom; Serumkrankheit; von Medikamenten ausgelöstes Fieber; Eosinophilie; hämolytische Anämie; allergische Vaskulitis und Nephritis (siehe Abschnitt 4.4)	Anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4.)	AGEP (akutes generalisiertes pustulöses Exanthem)
Erkrankungen des Nervensystems					
		Kopfschmerzen	Krampfanfälle; zentralnervöse Erregungszustände und Myoklonien, insbesondere bei hohen i. v. Dosen und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4, 4.7 und 4.9)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Magenschmerzen; Übelkeit; Erbrechen; Meteorismus; Durchfälle (siehe Abschnitt 4.4)				Pseudomembranöse Enterocolitis, in den meisten Fällen verursacht durch *Clostridium difficile* (siehe Abschnitt 4.4)	
Leber- und Gallenerkrankungen					
		Leichte, vorübergehende Erhöhung der Leberenzyme im Serum (SGOT, SGPT, Gamma-GT)			Cholestase, hepatische Cholestase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
	Hautausschlag; Juckreiz; Schleimhautentzündung				Angioödem, Erythem, Urtikaria
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
	Anstieg der Kreatinin- und Harnstoffkonzentration im Serum	Akute interstitielle Nephritis (meist subklinisch verlaufend); Kristallurie (bei hochdosierter i. v. Gabe)		Akutes Nierenversagen mit Ausscheidung von Harnkristallen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
		Müdigkeit; Schwellung und Schmerzen (Induration) an der Injektionsstelle nach i. m. Injektion; längerandauernde lokalisierte Venenentzündung (Phlebitis) nach hochdosierter i. v. Verabreichung			

meisten Betalaktamasen von Staphylokokken sowie einigen plasmidkodierten Betalaktamasen (z. B. TEM, OXA, SHV, CTX-M) und bestimmten chromosomalkodierten Betalaktamasen von Gram-negativen Bakterien. Diese Betalaktamasen kommen z. B. bei *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* und *Haemophilus influenzae* vor. Das antibakterielle Wirkungsspektrum von Ampicillin wird um Bakterien erweitert, deren Betalaktamasen durch Sulbactam hemmbar sind.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

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 der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung anhand der Bestimmung der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für Ampicillin/Sulbactam festgelegt und sind hier aufgeführt:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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: April 2023):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis °
Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel) £
Streptococcus agalactiae °
Streptococcus pneumoniae °
Streptococcus pyogenes °
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ° ^
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Citrobacter koseri °
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis Θ °
Neisseria gonorrhoeae °
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides fragilis °
Fusobacterium nucleatum °
Prevotella spp. °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecium +
Staphylococcus epidermidis +
Staphylococcus haemolyticus +
Staphylococcus hominis +
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Acinetobacter baumannii
Echerichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Stenotrophomonas maltophilia
Andere Mikroorganismen
Chlamydia spp.
Mycoplasma spp.
Ureaplasma urealyticum

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

£ Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind gegenüber Ampicillin/Sulbactam resistent.

+ 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.

Θ Keine aktuellen Daten vorhanden; in Studien (älter als 5 Jahre) wird der Anteil resistenter Stämme mit < 10 % angegeben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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 Seite 6).

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.

Verteilung

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

Biotransformation und Elimination

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

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 tumorerzeugenden Potential liegen nicht vor.

Embryotoxizitätsstudien nach i. v. Gabe an Ratten und Kaninchen ergaben keine An-

Applikationsart	Dosis	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
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

haltspunkte für ein teratogenes Potential oder andere pränatale Effekte.

Bei Mehrfachdosisstudien bis zu 13 Wochen an Ratten und Hunden (2 mg/kg/Tag) traten keine Auswirkungen auf die Eierstock- und Hodenhistologie auf. Reversible Spermatogenese-Störungen sind bei Hunden nach oraler Gabe von 200 mg/Tag über 4 Wochen beschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfalldatums darf das Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung nicht mehr verwendet werden.

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

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampicillin/Sulbactam Kabi 1000 mg/500 mg:
(Durchstechflasche mit 1611 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung)
Packungen mit 1, 5, 10 oder 12 Durchstechflaschen
Klinikpackungen mit 25, 100, 250, 500 und 1000 Durchstechflaschen

Ampicillin/Sulbactam Kabi 2000 mg/1000 mg:
(Durchstechflasche mit 3222 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung)
Packungen mit 1, 5, 10 oder 12 Durchstechflaschen
Klinikpackungen mit 25, 100, 250, 500 und 1000 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

Der Inhalt einer Durchstechflasche Ampicillin/Sulbactam Kabi 1000 mg/500 mg bzw. Ampicillin/Sulbactam Kabi 2000 mg/1000 mg kann auch direkt mit 50 ml bzw. 100 ml einer der oben aufgeführten Infusionslösungen (nicht mit Wasser für Injektionszwecke) gelöst und über 15 bis 30 Minuten infundiert werden.

Die hergestellte bzw. verdünnte Lösung ist farblos bis leicht gelblich. Die Lösung sollte visuell untersucht werden und darf nicht angewendet werden, wenn Trübungen, Partikel oder Ausfällungen sichtbar sind.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v. d.Höhe

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ampicillin/Sulbactam Kabi 1000 mg/500 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung:
60823.01.00

Ampicillin/Sulbactam Kabi 2000 mg/1000 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung:
60823.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Juni 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
Ampicillin/Sulbactam Kabi 1000 mg/500 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung: 21. April 2011

Ampicillin/Sulbactam Kabi 2000 mg/1000 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung: 28. Februar 2011

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt