

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ampicillin/Sulbactam Astro 3 g – Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält:

Ampicillin Natrium 2.132 mg entsprechend Ampicillin 2.000 mg

Sulbactam Natrium 1.099 mg entsprechend Sulbactam 1.000 mg

Der Natriumgehalt beträgt etwa 230 mg oder 10 mmol.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißes bis fast weißes Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Behandlung von Infektionen durch Sulbactam/Ampicillin-empfindliche Bakterien bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 0 Jahren (siehe Abschnitt 5.1), wie z.B.:

- Infektionen der oberen und unteren Atemwege, einschließlich Sinusitis (nach adäquater Diagnosestellung), Otitis media, Epiglottitis und bakterieller Pneumonie
- Harnwegsinfektionen (Pyelonephritis)
- Intraabdominelle Infektionen, einschließlich Peritonitis, Cholecystitis, Endometritis und bakterieller Entzündungen des kleinen Beckens
- Bakterielle Sepsis bei Komplikationen nach Behandlung von primären Infektionen durch Sulbactam/Ampicillin-empfindliche Bakterien
- Haut-, Weichteil-, Knochen- und Gelenksinfektionen
- Alternative Therapie von durch Gonokokken verursachten Infektionen

Prophylaxe von postoperativen Wundinfektionen bei Eingriffen im Bauch- und Beckenraum, z.B. bei Sectio caesarea.

Zur Beachtung: Gegen *Pseudomonas aeruginosa* ist Sulbactam/Ampicillin nicht wirksam.

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

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis von Ampicillin/Sulbactam Astro, die zur Behandlung einer bestimmten Infektion ausgewählt wird, hat folgendes zu berücksichtigen:

- die erwarteten Erreger und deren voraussichtliche Empfindlichkeit gegenüber antibakteriellen Wirkstoffen,
- die Schwere und den Ort der Infektion,
- das Alter, Gewicht und die Nierenfunktion des Patienten wie unten dargestellt.

Behandlung von Infektionen durch Sulbactam/Ampicillin-empfindliche Bakterien:

Erwachsene und Jugendliche ab 40 kg KG:

Tagesdosis 1,5 bis 12 g Ampicillin/Sulbactam Astro je nach Schweregrad der Infektion, aufgeteilt in entsprechende Einzeldosen alle 6 - 8 Stunden, bei weniger schweren Infektionen alle 12 Stunden verabreichen; eine Tagesdosis von 12 g soll nicht überschritten werden.

Jugendliche bis 40 kg KG, Kinder, Kleinkinder und Neugeborene:

Jugendliche bis 40 kg KG, Kinder, Kleinkinder und Neugeborene ab der 2. Lebenswoche erhalten im Allgemeinen eine Tagesdosis von 150 mg/kg Körpergewicht (entsprechend 100 mg/kg KG/Tag Ampicillin und 50 mg/kg KG/Tag Sulbactam), aufgeteilt in Einzeldosen alle 6 oder 8 Stunden.

Bei Neugeborenen in der ersten Lebenswoche (vor allem Frühgeburten) beträgt die empfohlene Tagesdosis 75 mg/kg Körpergewicht (entsprechend 25 mg/kg KG/Tag Sulbactam und 50 mg/kg KG/Tag Ampicillin) in 2 getrennten Gaben im Abstand von 12 Stunden.

Prophylaxe von chirurgischen Infektionen:

Zur Prophylaxe chirurgischer Infektionen werden 1,5 - 3 g Ampicillin/Sulbactam Astro bei Einleitung der Narkose verabreicht. Diese Dosen können in Abständen von 6 - 8 Stunden wiederholt werden; nach 24 Stunden wird das Präparat abgesetzt, es sei denn, es ergibt sich eine therapeutische Indikation für Ampicillin/Sulbactam Astro.

Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoe:

Ampicillin/Sulbactam Astro wird als intramuskuläre oder intravenöse Einzeldosis von 3 g gegeben. Zusätzlich empfiehlt sich die Einnahme von 1 g Probenecid, um länger anhaltende Serumspiegel der Wirkstoffe zu erreichen (siehe Abschnitt 4.5).

Spezielle Patientengruppen:

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Dialysepatienten:

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

Ältere Patienten:

Sofern keine Niereninsuffizienz vorliegt, ist eine Dosisanpassung von Ampicillin/Sulbactam Astro bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Dauer der Therapie:

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Verlauf der Infektion; in der Regel wird 5 bis 14 Tage behandelt, die Therapie kann aber auch länger durchgeführt werden. Nach dem Abfiebern und dem Abklingen anderer klinischer Symptome einer bakteriellen Entzündung soll Ampicillin/Sulbactam Astro noch 2 Tage verabreicht werden.

Die Behandlung einer Infektion mit hämolysierenden Streptokokken ist mindestens 10 Tage durchzuführen, um akutes rheumatisches Fieber und Glomerulonephritis zu verhindern.

Art der Anwendung

Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung

Intravenöse Anwendung:

Ampicillin/Sulbactam Astro sollte mittels intravenöser Bolusinjektion über mindestens 3 Minuten oder als eine intravenöse Infusion über 15-30 Minuten verabreicht werden.

Intramuskuläre Anwendung:

Ampicillin/Sulbactam Astro sollte durch eine tiefe intramuskuläre Injektion verabreicht werden (für Gegenanzeigen siehe Abschnitt 4.3).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe sowie gegen Penicilline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Es ist zu beachten, dass eine Kreuzallergie auch gegen Cephalosporine bestehen kann.

Bei infektiöser Mononukleose und lymphatischer Leukämie ist Ampicillin/Sulbactam Astro ebenfalls kontraindiziert, da diese Patienten häufiger zu masernähnlichen Hautreaktionen neigen.

Bei i.m. Gabe sind gegebenenfalls die Gegenanzeigen von Lidocain zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit bekannten allergischen Erkrankungen, wie Heuschnupfen, Urtikaria oder Asthma bronchiale erhöht sich das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen.

Unter einer Therapie mit Ampicillin/Sulbactam Astro kann es, wie bei anderen Penicillinen, vereinzelt zu einem anaphylaktischen Schock kommen. Die Gefahr einer derartigen Reaktion besteht vor allem bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Penicillin oder anderen allergischen Erkrankungen. Vor Beginn einer Behandlung mit Ampicillin/Sulbactam Astro soll daher geklärt werden, ob eine Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen, Cephalosporinen oder anderen Substanzen besteht.

Beim Auftreten allergischer Reaktionen ist Ampicillin/Sulbactam Astro abzusetzen. Schwere anaphylaktische Reaktionen erfordern eine Behandlung mit Adrenalin. Sauerstoff, eventuell nach Intubation, und i.v. Glucocorticoide sind bei Bedarf zu verwenden.

Schwere Hautreaktionen, wie toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson Syndrom (SJS), exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme und akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP) wurden bei Patienten unter Ampicillin/Sulbactam-Behandlung berichtet. Falls schwere Hautreaktionen auftreten, muss Ampicillin/Sulbactam Astro abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Eine genaue Überwachung in Bezug auf einen Befall mit resistenten Keimen, einschließlich Pilzen, ist unerlässlich. Sollte eine Superinfektion auftreten, ist das Arzneimittel abzusetzen und/oder eine geeignete Therapie einzuleiten.

Vorsicht bei gleichzeitiger Behandlung mit Antibiotika und Glucocorticoiden wegen der Möglichkeit einer Superinfektion aufgrund der verminderten Infektionsabwehr.

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

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

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist Ampicillin/Sulbactam Astro sofort abzusetzen und eine entsprechende Therapie einzuleiten (z.B. Vancomycin oral). Peristaltik-hemmende Präparate sind kontraindiziert.

Bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern unter 2 Jahren sollte eine intramuskuläre Verabreichung nur dann in Betracht gezogen werden, wenn andere Verabreichungswege nicht das gewünschte Ergebnis erwarten lassen.

Bei der Behandlung einer Gonorrhoe bei gleichzeitigem Luesverdacht sollte vor Behandlungsbeginn eine Dunkelfelduntersuchung vorgenommen werden; während der Behandlung sollten monatlich serologische Tests durch mindestens 4 Monate durchgeführt werden.

Arzneimittel-induzierte Leberschädigungen, wie cholestatische Hepatitis und Ikterus, wurden mit der Anwendung von Ampicillin/Sulbactam in Zusammenhang gebracht. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie ihren Arzt kontaktieren müssen, wenn Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Während einer langdauernden Behandlung empfiehlt es sich, die Funktion von Leber, Niere und des hämatopoetischen Systems zu kontrollieren, insbesondere bei Früh- und Neugeborenen sowie Kleinkindern.

Um die Entwicklung von Resistenzen und das Auftreten von Nebenwirkungen zu vermeiden, soll die Kombination von Ampicillin und Sulbactam nur angewendet werden, wenn die Wirksamkeit einer einzelnen Substanz nicht ausreichend ist.

Beeinflussung von Labortests:

Falsch positive nicht-enzymatische Glukose-Tests im Harn (Fehling-Probe, Benedict-Glukoseprobe, Clinitest®). In diesen Fällen soll der Glukose-Nachweis enzymatisch erfolgen. Auch der Urobilinogennachweis kann gestört sein.

Dieses Arzneimittel enthält 230 mg (ca. 10 mmol) Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 11,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels von 12 g (siehe Abschnitt 4.2), würde zu einer Aufnahme von etwa 920 mg Natrium führen, was 46 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme entspricht. Dieses Arzneimittel wird als Arzneimittel mit hohem Natriumgehalt eingestuft. Der Natriumgehalt dieses Arzneimittels sollte insbesondere bei einer Anwendung bei Patienten unter kochsalzreicher Diät berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung von Ampicillin/Sulbactam Astro beeinträchtigen, wenn sie gleichzeitig angewendet werden, oder Ampicillin/Sulbactam Astro kann deren Wirkung beeinträchtigen:

Acetylsalicylsäure, Indometacin und Phenylbutazon verzögern die Ausscheidung von Penicillinen.

Probenecid: Die renale Ausscheidung von Ampicillin und Sulbactam wird durch Probenecid vermindert; bei gemeinsamer Gabe führt dies zu einer Erhöhung und Verlängerung der Serumspiegel, einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und einem erhöhten Risiko von toxischen Reaktionen. Dieser Effekt kann aber

auch in der Behandlung einiger Erkrankungen (z.B. Gonorrhoe) genützt werden, um die Serumspiegel bzw. die Wirksamkeit der Wirkstoffe zu verlängern.

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

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

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

Aminoglykoside: *In vitro* Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Mischung von Ampicillin mit Aminoglykosiden zu einer erheblichen gegenseitigen Inaktivierung führt; bei gemeinsamer Gabe dieser beiden Arzneimittelgruppen sollten diese daher an unterschiedlichen Stellen und in einem zeitlichen Abstand von mindestens 1 Stunde verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.2).

Bakteriostatisch wirkende Arzneimittel: Eine Kombination mit bakteriostatisch wirkenden Chemotherapeutika (z.B. Tetracycline, Erythromycin, Chloramphenicol bzw. Sulfonamide) kann zu antibiotischem Antagonismus führen, eine gemeinsame Therapie sollte daher nach Möglichkeit vermieden werden.

Effekt auf Laborparameter (bei schwangeren Frauen)

Nach der Gabe von Ampicillin an schwangere Frauen wurden vorübergehende Senkungen der Plasmaspiegel von konjugierten Östrogenen, Östriol-Glucuronid, konjugiertem Östron und Östradiol beobachtet. Dieser Effekt kann auch in Verbindung mit Sulbactam/Ampicillin auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Sulbactam und Ampicillin passieren die Plazentaschranke. Die Unbedenklichkeit einer Sulbactam/Ampicillin-Therapie ist während der Schwangerschaft noch nicht abschließend gesichert. Obwohl sich keine Hinweise auf Missbildungen oder eine fruchtschädigende Wirkung im Tierversuch gezeigt haben, ist Ampicillin/Sulbactam während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung einzusetzen.

Stillzeit:

Geringe Konzentrationen von Sulbactam (~0,13 bis 2,8 mg/l) und von Ampicillin (~0,11 bis 3 mg/l) gehen in die Muttermilch über. Eine Sulbactam/Ampicillin-Therapie bei einer stillenden Mutter kann zu Nebenwirkungen beim Kind, wie z.B. Durchfall, führen. Sulbactam/Ampicillin soll während der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung eingesetzt werden.

Fertilität

Reproduktionsstudien an Tieren haben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität oder fruchtschädigende Wirkung durch Sulbactam und Ampicillin ergeben.

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.

Die Patienten müssen aber darauf hingewiesen werden, dass durch das mögliche Auftreten von seltenen Nebenwirkungen, wie Schwindel, Müdigkeit oder Benommenheit, das Reaktionsvermögen vermindert sein kann.

4.8 Nebenwirkungen

Da Ampicillin/Sulbactam Astro Ampicillin und Sulbactam enthält, können Nebenwirkungen in solcher Art und Frequenz auftreten, wie sie für beide Substanzen bekannt sind.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeiten entsprechend folgender Kategorien aufgelistet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorgan- klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					Überwucherung durch unempfindliche Organismen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie Thrombo- zytopenie Eosinophilie	Neutropenie Leukopenie		Beeinträchti- gung der Blutgerinnung	Agranulozytose Hämolytische Anämie Thrombozyto- penische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktischer Schock Anaphylaktische Reaktion Anaphylaktoider Schock Anaphylaktoide Reaktionen Kounis-Syndrom Überempfindlichkeit Angioödem
Erkrankungen des Nervensystems		Kopf- schmerzen	Schwindel Benommen- heit		Krampfanfälle Sedierung
Gefäß- erkrankungen	Phlebitis (nach intravenöser Verabreichung)				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinal- traktes	Diarrhoe Magendrücken Appetitlosig- keit Blähungen	Erbrechen	Unterleibs- schmerzen Übelkeit Glossitis		Pseudomembranöse Colitis Enterocolitis Melaena Dyspepsie Stomatitis Verfärbung der Zunge
Leber- und Gallen- erkrankungen	Hyper- bilirubinämie (siehe Abschnitt 4.4)				Cholestatische Hepatitis Cholestase Gelbsucht (siehe Abschnitt 4.4) Leberfunktions- störung

Systemorgan- klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Hautausschlag Juckreiz Andere Hautreak- tionen			Toxische epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson- Syndrom Exfoliative Dermatitis (siehe Abschnitt 4.4) Erythema multiforme Akute generalisierte exanthemische Pustulosis Angioödem Urtikaria
Skelettmusku- latur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen			Gelenk- schmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Tubulointerstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort	Schmerzen an der Injektionsstelle	Müdigkeit Unwohlsein			Reaktion an der Injektionsstelle
Untersuchungen	Erhöhung der Transaminasen (ALT, AST) (siehe Abschnitt 4.4)				Vorübergehende und geringfügige Erhöhung der Kreatin- phosphokinase (CPK)

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 Wien
 Österreich
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Über die akute Toxizität von Ampicillin und Sulbactam beim Menschen liegen nur beschränkte Daten vor. Im Falle einer Überdosierung von Ampicillin/Sulbactam ist prinzipiell mit einem verstärkten Auftreten jener Effekte zu rechnen, die im Abschnitt 4.8 beschrieben werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass hohe Liquorkonzentrationen von Beta-Laktam-Antibiotika zu neurologischen Effekten, einschließlich Krampfanfällen, führen können. Gegebenenfalls wird bei Krämpfen eine Ruhigstellung mit Diazepam empfohlen. Da sowohl Ampicillin als auch Sulbactam durch Hämodialyse eliminiert werden, könnte im Falle einer Überdosierung bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion eine Hämodialyse die Elimination beschleunigen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Betalactam-Antibiotika, Penicilline, Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren
ATC-Code: J01CR01

Wirkmechanismus

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 Beta-Lactamasen gehemmt. Sulbactam schützt Ampicillin vor dem Abbau durch die meisten Beta-Lactamasen von Staphylokokken sowie einigen plasmidkodierten Beta-Lactamasen (z. B. TEM, OXA, SHV, CTX-M) und bestimmten chromosomal kodierten Beta-Lactamasen von gramnegativen Bakterien. Diese Betalactamasen kommen z. B. bei *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* und *Haemophilus influenzae* vor. Das antibakterielle Wirkungsspektrum von Ampicillin wird um Bakterien erweitert, deren Beta-Lactamasen 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 Beta-Lactamasen: Ampicillin/Sulbactam besitzt keine ausreichende Aktivität gegen Beta-Lactamase-bildende Bakterien, deren Beta-Lactamasen 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 Beta-Laktam-Antibiotika resistent.
- Unzureichende Penetration von Ampicillin durch die äußere Zellwand kann bei gramnegativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Ampicillin aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Ampicillin/Sulbactam besteht mit Penicillinen, Cephalosporinen sowie anderen Beta-Lactam/Beta-Lactamase-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 ^N	> 8 mg/l ^N
<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
gramnegative Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
grampositive Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte ^{3)*}	≤ 2 mg/l ³⁾	> 8 mg/l ³⁾

^N Das Nationale Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee für Deutschland hat für Isolate folgender Enterobakterien ohne Resistenzmechanismus (Wildtyp) einen Grenzwert für den intermediären Bereich festgelegt: *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Escherichia hermannii*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*, *Proteus vulgaris*, *Raoultella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia pseudotuberculosis I* : > 0,5 ≤ 8 mg/l.

D.h., dass eine Therapie von systemischen Infektionen durch Enterobakterien mit Ampicillin/Sulbactam einer höheren Dosis (z.B. 3 x 3 g iv bei Patienten ohne modifizierende Faktoren) bedarf.

¹⁾ Für *Staphylococcus* spp. wird das Testergebnis von Cefoxitin übernommen. Methicillin (Cefoxitin)-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.

³⁾ Der Grenzwert für die Bewertungsstufe sensibel bezieht sich auf eine intravenöse Tagesdosis von 3 x 3 g und der Grenzwert für die Bewertungsstufe resistent bezieht sich auf eine intravenöse Tagesdosis von 3 x 4 g.

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik.

Prävalenz der erworbenen Resistenz

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: Januar 2017):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus faecalis</i> °
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus agalactiae</i> °
<i>Streptococcus pneumoniae</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ° ^
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> °°
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> °
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> °
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Fusobacterium nucleatum</i> °
<i>Prevotella</i> spp. °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus faecium</i> +
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
Von Natur aus resistente Spezies
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<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

Resorption/Verteilung:

Sowohl nach intravenöser als auch nach intramuskulärer Applikation von Sulbactam/Ampicillin werden hohe Serumspiegel erreicht. Durch intravenöse Applikation von Sulbactam/Ampicillin werden höhere Serumspiegelspitzenwerte erreicht als nach intramuskulärer Gabe, wobei die Bioverfügbarkeit von Sulbactam/Ampicillin nach intramuskulärer Gabe praktisch vollständig ist. Außerdem verteilen sich Ampicillin und Sulbactam schnell in eine Vielzahl von Geweben, Körperflüssigkeiten und Sekreten.

Biotransformation:

Von Sulbactam und Ampicillin wurden bislang keine Metaboliten bestimmt.

Elimination:

Die Halbwertszeit sowohl für Sulbactam als auch für Ampicillin beträgt ca. 1 Stunde bei jungen Erwachsenen. Bei Patienten über 65 Jahre beträgt die Halbwertszeit ca. 2 - 3 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit bei Kindern von 1 - 1½ Jahren ist nur unwesentlich verkürzt (ca. 50 Minuten), bei Neugeborenen und Frühgeborenen ist sie jedoch wesentlich verlängert (8 - 9 Stunden). Ca. 80 % beider Substanzen werden unverändert innerhalb von 8 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis Sulbactam/Ampicillin über die Niere ausgeschieden.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zur subakuten Toxizität von Sulbactam bzw. Sulbactam/Ampicillin wurden an Ratten und Hunden durchgeführt; die Sulbactam- bzw. Sulbactam/Ampicillin-Gabe erfolgte intravenös, subkutan oder oral über 17 Tage bis 10 Wochen. Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Sulbactam bzw. Sulbactam/Ampicillin wurden ebenfalls an Ratten und Hunden durchgeführt. Die Sulbactam- bzw. Sulbactam/Ampicillin-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-, zeit- und geschlechtsabhängige Glykogenablagerung in der Leber, die sich als reversibel nach Absetzen des Arzneimittels erwies. Diese Glykogenablagerung konnte keiner der bekannten Glykogenspeicherkrankheiten zugeordnet werden.

Es wird nicht erwartet, dass sich dieses Phänomen bei den therapeutischen Dosen und entsprechenden Plasmaspiegeln, die während der relativ kurzen Zeiträume der kombinierten Ampicillin/ Sulbactam-Therapie beim Menschen erreicht werden, entwickelt.

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

Sowohl Sulbactam als auch Ampicillin zeigten keine signifikante mutagene Aktivität in einer Vielzahl von Versuchen. Langzeitstudien an Tieren, um das krebserzeugende Potenzial zu beurteilen, wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionsstudien wurden an Mäusen und Ratten mit Dosen, die die menschliche Dosis überschreiten, durchgeführt. Es wurden keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit oder Schädigung des Fötus gefunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

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.

Ampicillin/Sulbactam Astro ist wegen des Gehalts an Ampicillin in gelöster Form mit folgenden Arzneimitteln inkompatibel (physikalisch-chemische Unverträglichkeit, Trübungen oder Ausfällung): Gentamicin, Kanamycin, Chlorpromazin, Hydralazin.

Aufgrund von Inkompatibilität sollte Ampicillin/Sulbactam Astro auch getrennt von den folgenden Arzneimitteln verabreicht werden: injizierbares Metronidazol, injizierbare Tetracycline, Thiopental-Natrium, Prednisolon, Procain 2 %, Suxamethoniumchlorid und Noradrenalin.

Ampicillin ist weniger stabil in Lösungen, die Dextrose und andere Kohlehydrate enthalten; ferner soll Ampicillin nicht mit Blut oder Blutbestandteilen, Proteinhydrolysaten oder Aminosäuren gemischt werden.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 3 Jahre

Nach Zubereitung ist die Lösung sofort zu verwenden. Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klarglas 20 ml Durchstechflaschen (Typ I Glas) mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen, Aluminiumdichtungsring und Abziehkappe.

Nach Rekonstitution ergibt sich eine klare Lösung.

Packung mit 10 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Intravenöse Anwendung

Intravenöse Injektion

Das trockene, sterile Pulver sollte mit etwa 6-7 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst werden. Nach vollständiger Auflösung sollte die Lösung mittels intravenöser Bolusinjektion über mindestens 3 Minuten verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Intravenöse Infusion

Das trockene, sterile Pulver sollte mit etwa 6-7 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Die rekonstituierte Lösung kann mit 100 ml einer der kompatiblen Lösungsmittel (kein Wasser für Injektionszwecke) verdünnt werden.

Die vorbereitete Lösung sollte als eine intravenöse Infusion über 15-30 Minuten verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ampicillin und Sulbactam Astro 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

Intramuskuläre Anwendung

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

Die rekonstituierte Lösung sollte vor der Verabreichung auf Verfärbungen und Partikel untersucht werden. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und farblos ist.

Nach Zubereitung ist die Lösung sofort zu verwenden. Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

Nur zur einmaligen Verwendung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Astro-Pharma GmbH
Allerheiligenplatz 4
1200 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-18596-P2

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25.01.2019

10. STAND DER INFORMATION

01.2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten