

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 2 g/1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 1,0 g Ampicillin (als Ampicillin-Natrium) und 0,5 g Sulbactam (als Sulbactam-Natrium).

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 2 g/1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 2,0 g Ampicillin (als Ampicillin-Natrium) und 1 g Sulbactam (als Sulbactam-Natrium).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche von Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung enthält 115 mg (5 mmol) Natrium.

Jede Durchstechflasche von Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 2 g/1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung enthält 230 mg (10 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Weißes bis cremefarbenes kristallines Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Infektionen, die durch empfindliche Mikroorganismen verursacht werden, in den folgenden Fällen:

- Infektionen der oberen und unteren Atemwege (einschließlich Sinusitis, Otitis media, Epiglottitis und bakterieller Pneumonie);
- Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis;
- intraabdominale Infektionen (einschließlich Peritonitis und Cholezystitis), gynäkologische Infektionen (Endometritis und bakterielle Entzündungen des kleinen Beckens);
- Haut- und Weichteilinfektionen;
- Knochen- und Gelenkinfektionen;
- prä- oder postoperativ, um das Auftreten von Wundinfektionen bei Patienten zu reduzieren, die sich einer Bauch- oder Beckenoperation unterziehen;
- Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die in Verbindung mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn vermutet wird, dass sie damit in Zusammenhang steht.

Die offiziellen Richtlinien zur angemessenen Anwendung von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Der Dosierungsbereich von Ampicillin/Sulbactam AptaPharma beträgt 1,5 g (1 g Ampicillin plus 0,5 g Sulbactam) bis 12 g (8 g Ampicillin plus 4 g Sulbactam) pro Tag in aufgeteilten Dosen alle 6 oder 8 Stunden. Die Gesamtdosis von Sulbactam darf 4 g pro Tag nicht überschreiten.

Schweregrad der Infektion	Tägliche Dosis von Ampicillin/Sulbactam AptaPharma (Ampicillin + Sulbactam) (g)
Mild	1,5 - 3 (1 + 0,5 bis 2 + 1)
Mäßig	bis zu 6 (4 + 2)
Schwer	bis zu 12 (8 + 4)

Eine Anpassung der Dosierungshäufigkeit kann je nach Schwere der Erkrankung und der Nierenfunktion des Patienten angezeigt sein.

Die Behandlung wird in der Regel bis 48 Stunden nach Abklingen des Fiebers und anderer abnormer Anzeichen fortgesetzt.

Die Behandlung wird normalerweise für 5 bis 14 Tage durchgeführt, die Behandlungsdauer kann aber verlängert werden oder in schweren Fällen kann zusätzliches Ampicillin angewendet werden.

Zur Prophylaxe chirurgischer Infektionen sind 1,5 g (1 g Ampicillin plus 0,5 g Sulbactam) bis 3 g (2 g Ampicillin plus 1 g Sulbactam) Ampicillin/Sulbactam AptaPharma bei Einleitung der Narkose anzuwenden, was genügend Zeit lässt, um während des Eingriffs wirksame Serum- und Gewebekonzentrationen zu erreichen. Die Dosis kann alle 6-8 Stunden wiederholt werden; die Anwendung wird normalerweise 24 Stunden nach den meisten chirurgischen Eingriffen beendet.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung für die meisten Infektionen bei Kindern, Kleinkindern und Säuglingen beträgt für Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 150 mg/kg/Tag (entsprechend 100 mg/kg/Tag Ampicillin und 50 mg/kg/Tag Sulbactam).

Die Dosis wird alle 6 oder 8 Stunden verabreicht, mit Ausnahme von Neugeborenen während der ersten Lebenswoche (besonders bei Frühgeborenen), wo die empfohlene Dosis Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 75 mg/kg/Tag (entsprechend 50 mg/kg/Tag Ampicillin und 25 mg/kg/Tag Sulbactam) in aufgeteilten Dosen alle 12 Stunden beträgt.

Eine Anpassung der Dosierung kann je nach Schwere der Erkrankung angezeigt sein.

Die intramuskuläre Verabreichung von Ampicillin/Sulbactam AptaPharma ist bei Kindern unter 2 Jahren kontraindiziert.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) wird die Eliminationskinetik von Sulbactam und Ampicillin in ähnlicher Weise beeinflusst und daher bleibt das Plasmaverhältnis konstant. Die Dosis von Ampicillin/Sulbactam AptaPharma ist bei solchen Patienten in Übereinstimmung mit dem üblichen Vorgehen bei Ampicillin-Therapie weniger häufig anzuwenden.

Empfohlene Dosierung bei 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

Sulbactam und Ampicillin werden beide gleichermaßen durch eine Hämodialyse-Behandlung aus dem Blut eliminiert, daher ist Ampicillin/Sulbactam AptaPharma unmittelbar im Anschluss an die Dialyse und dann in Abständen von 48 Stunden bis zur nächsten Dialyse-Behandlung anzuwenden.

Art der Anwendung

Intravenöse oder intramuskuläre Anwendung.

Zur intravenösen Anwendung ist die Injektionsdurchstechflasche mit sterilem Wasser für Injektionszwecke oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel zu rekonstituieren und verdünnen (siehe Abschnitt 6.3). Um eine vollständige Auflösung nach Rekonstitution zu gewährleisten, warten Sie bis sich der Schaum aufgelöst hat, um eine visuelle Kontrolle durchzuführen. Die Dosis kann als Bolus Injektion über einen Zeitraum von mindestens 3 Minuten oder in größeren Verdünnungen (50 – 100 ml) als intravenöse Infusion über 15-30 Minuten verabreicht werden.

Zur intramuskulären Anwendung wird eine tiefe intramuskuläre Injektion empfohlen. Um Schmerzen zu vermeiden, kann eine 0,5 %ige sterile Injektionslösung von Lidocainhydrochlorid zur Rekonstitution des Pulvers verwendet werden (3,2 ml einer 0,5 %igen sterilen Injektionslösung von Lidocainhydrochlorid für die Stärke 1 g/0,5 g Ampicillin/Sulbactam und 6,4 ml für die Stärke 2 g/1 g Ampicillin/Sulbactam).

Anweisungen zur Rekonstitution/Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung finden Sie in den Abschnitten 6.6 und 6.3.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe

Überempfindlichkeit gegen andere Penicilline.

Schwere sofortige Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie) in der Anamnese gegen andere Betalaktame (z. B. Cephalosporin, Carbapenem oder Monobactam).

Anamnese von Leberschädigung nach Ampicillin.

Bei intramuskulärer Anwendung sind die Kontraindikationen für Lidocain zu beachten.

Die intramuskuläre Anwendung von Ampicillin/Sulbactam AptaPharma ist bei Kindern unter 2 Jahren kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) wurden bei Patienten im Zusammenhang mit der Behandlung mit Penicillinen, einschließlich Ampicillin/Sulbactam, berichtet. Diese Reaktionen treten häufiger bei Personen mit Penicillin-Überempfindlichkeit und/oder Überempfindlichkeitsreaktionen auf mehrere Allergene in der Anamnese auf.

Es gibt Berichte über Personen mit anamnestisch bekannter Penicillin-Überempfindlichkeit, bei denen schwere Reaktionen auf die Behandlung mit Cephalosporinen aufgetreten sind. Vor einer Therapie mit einem Penicillin ist eine sorgfältige Befragung bezüglich früheren Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, Cephalosporine und andere Allergene durchzuführen. Wenn eine allergische Reaktion auftritt, muss das Arzneimittel abgesetzt und geeignete Therapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen erfordern eine sofortige Notfallbehandlung mit Epinephrin (Adrenalin). Sauerstoff, intravenöse Steroide und Atemwegsmanagement, einschließlich Intubation, sind bei Bedarf anzuwenden.

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

Wie bei jedem Antibiotikum ist eine ständige Überwachung auf Anzeichen einer Überwucherung mit nicht empfindlichen Erregern, einschließlich Pilzen, unerlässlich. Bei Auftreten einer Superinfektion ist das Arzneimittel abzusetzen und/oder eine geeignete Therapie einzuleiten.

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde bei der Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Sulbactam-Natrium/Ampicillin-Natrium, berichtet und deren Schweregrad kann von einer leichten Diarrhoe bis zu einer lebensbedrohlichen Colitis reichen. Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Flora des Dickdarms, was zu einer Überwucherung mit *C. difficile* führt.

Clostridioides difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung von CDAD beitragen. Hypertoxin-produzierende Stämme von *Clostridioides difficile* führen zu erhöhter Morbidität und Mortalität, da solche Infektionen möglicherweise nicht auf eine antimikrobielle Therapie ansprechen und eine Kolektomie erforderlich machen können. CDAD muss bei allen Patienten, die nach der Anwendung von Antibiotika Durchfall haben in Betracht gezogen werden. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da das Auftreten von CDAD mehr als 2 Monate nach der Anwendung von antibakteriellen Mitteln berichtet wurde.

Wie bei jeder langdauernden Behandlung ist es während der Therapie mit Ampicillin/Sulbactam AptaPharma ratsam, regelmäßig auf Funktionsstörungen des Nieren-, Leber- und hämatopoetischen Systems zu kontrollieren, insbesondere bei Neugeborenen, Frühgeborenen und anderen Kleinkindern.

Arzneimittelinduzierte Leberschädigung wie cholestatische Hepatitis und Ikterus wurden mit der Anwendung von Ampicillin/Sulbactam in Verbindung gebracht. Patienten sind darauf hinzuweisen ihren Arzt zu kontaktieren, wenn Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung auftreten.

Da infektiöse Mononukleose viralen Ursprungs ist, ist Ampicillin/Sulbactam nicht zur Behandlung anzuwenden. Ein hoher Prozentsatz der Patienten mit Mononukleose, die Ampicillin erhielten, entwickelte einen Hautausschlag. Ampicillin-Ausschlag tritt häufig auch bei Patienten mit lymphatischer Leukämie auf.

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g:

Dieses Arzneimittel enthält 115 mg (5 mmol) Natrium pro Durchstechflasche. Dies entspricht 5,75 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 2 g/1 g:

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

Eine maximale Tagesdosis von 12 g (8 g Ampicillin und 4 g Sulbactam) (siehe Abschnitt 4.2) würde zu einer Natriumaufnahme von 920,8 mg führen, was 46 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme entspricht. Dieses Arzneimittel gilt als reich an Natrium. Der Natriumgehalt dieses Arzneimittels sollte besonders bei Patienten mit einer natriumkontrollierten Diät berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Allopurinol:

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

Aminoglykoside:

In-vitro Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Mischung von Ampicillin mit Aminoglykosiden zu einer erheblichen gegenseitigen Inaktivierung führt; bei gemeinsamer Anwendung dieser beiden

Antibiotikagruppen sind diese daher an unterschiedlichen Stellen und in einem zeitlichen Abstand von mindestens 1 Stunde anzuwenden (siehe Abschnitt 6.2).

Antikoagulanzen:

Parenteral angewendete Penicilline können Veränderungen in Thrombozytenaggregation- und Gerinnungstests bewirken. Diese Wirkungen können in Verbindung mit Antikoagulanzen additiv sein.

Bakteriostatika (Chloramphenicol, Erythromycin, Sulfonamide und Tetracycline):

Bakteriostatika können die bakterizide Wirkung von Penicillinen beeinträchtigen; eine gleichzeitige Therapie ist nach Möglichkeit zu vermeiden.

Methotrexat:

Die gleichzeitige Anwendung mit Penicillinen führte zu einer verminderten Methotrexat-Clearance und dieser Effekt führt zu einer erhöhten Methotrexat-Toxizität. Patienten sind engmaschig zu überwachen. Die Leucovorin-Dosierungen müssen möglicherweise erhöht und über einen längeren Zeitraum angewendet werden.

Probenecid:

Die renale tubuläre Ausscheidung von Ampicillin und Sulbactam wird bei gleichzeitiger Anwendung durch Probenecid verringert; dieser Effekt führt zu einer Erhöhung und Verlängerung der Serumspiegel, einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und einem erhöhten Risiko von toxischen Reaktionen.

Wechselwirkungen mit Labortests:

Bei der Urinanalyse mit Benedict-Reagenz, Fehling-Reagenz und Clinitest kann eine falsch positive Glykosurie beobachtet werden. Nach der Anwendung von Ampicillin bei schwangeren Frauen wurde eine vorübergehende Abnahme der Plasmakonzentration von konjugiertem Gesamt-Östriol, Östriol-Glucuronid, konjugiertem Östron und Östradiol beobachtet. Dieser Effekt kann auch bei der Anwendung von Ampicillin/Sulbactam AptaPharma auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben keine fetotoxischen Wirkungen von Ampicillin oder Sulbactam gezeigt. Sulbactam und Ampicillin passieren die Plazentaschranke.

Die Sicherheit für die Anwendung in der Schwangerschaft ist nicht erwiesen. **Daher wird Ampicillin/Sulbactam AptaPharma während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der erwartete Nutzen überwiegt mögliche Risiken.**

Stillzeit

Ampicillin und Sulbactam werden in geringen Konzentrationen (0,11-3 mg/l bzw. 0,13-2,8 mg/l) in die Muttermilch ausgeschieden.

Bei stillenden Müttern kann die Anwendung von Ampicillin und Sulbactam Durchfall beim Kind verursachen.

Ampicillin und Sulbactam sind während der Stillzeit nur empfohlen, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

Fertilität

Reproduktionsstudien an Tieren haben keine Hinweise auf eine schädigende Wirkung von Sulbactam und Ampicillin auf die Fruchtbarkeit ergeben.

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

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings können nach der

Anwendung von Ampicillin/Sulbactam AptaPharma Schwindel, Krämpfe und Schläfrigkeit auftreten. Daher sind Patienten darauf hinzuweisen, keine Fahrzeuge zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn diese Nebenwirkungen bei ihnen auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind entsprechend der MedDRA-Systemorganklasse aufgelistet und nach ihrer Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeitskategorien für jede Nebenwirkung basieren auf der folgenden Konvention:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen, die bei alleiniger Anwendung von Ampicillin auftreten können, könnten auch mit Ampicillin/Sulbactam AptaPharma beobachtet werden.

Systemorgan-Klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie Thrombozytopenie Eosinophilie	Leukopenie Neutropenie		Hämolytische Anämie Agranulozytose Thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktischer Schock Anaphylaktische Reaktion Anaphylaktoider Schock Anaphylaktoide Reaktion Kounis-Syndrom Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		Konvulsion Schwindel Schläfrigkeit
Gefäßerkrankungen	Phlebitis			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Diarrhoe	Erbrechen	Unterleibsschmerzen Übelkeit Glossitis	Pseudomembranöse Colitis Enterocolitis Melaena Stomatitis Verfärbung der Zunge
Leber- und Gallenerkrankungen	Hyperbilirubinämie			Cholestatische Hepatitis Cholestase Abnorme Leberfunktion Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag Juckreiz		Stevens-Johnson-Syndrom Toxische epidermale Nekrolyse Erythema multiforme Akute generalisierte exanthemische Pustulosis Exfoliative Dermatitis (siehe Abschnitt 4.4) Angioödem Erythema Urtikaria

Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle	Müdigkeit Unwohlsein		Reaktion an der Injektionsstelle
Untersuchungen	Alaninamino-transferase erhöht Aspartatamino-transferase erhöht			

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

Symptome

Über die akute Toxizität von Ampicillin-Natrium und Sulbactam-Natrium beim Menschen liegen nur begrenzte Informationen vor. Im Falle einer Überdosierung des Arzneimittels ist prinzipiell mit einem verstärkten Auftreten jener Effekte zu rechnen, die im Abschnitt Nebenwirkungen beschrieben werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass hohe Liquorkonzentrationen von Betalactam-Antibiotika zu neurologischen Effekten, einschließlich Krampfanfällen, führen können.

Therapie

Da sowohl Ampicillin als auch Sulbactam durch Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden, können diese Verfahren bei einer Überdosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Elimination aus dem Körper beschleunigen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Biochemische Studien mit zellfreien Bakteriensystemen haben gezeigt, dass Sulbactam ein irreversibler Inhibitor der wichtigsten Beta-Lactamasen ist, die in Penicillin-resistenten Organismen vorkommen. Während die antibakterielle Wirkung von Sulbactam hauptsächlich auf *Neisseriaceae* beschränkt ist, wurde das Potenzial von Sulbactam-Natrium, die Zerstörung von Penicillinen und Cephalosporinen durch resistente Organismen zu verhindern in Ganzorganismus-Studien mit resistenten Stämmen bestätigt, bei denen Sulbactam-Natrium deutliche synergistische Wirkungen mit Penicillinen und Cephalosporinen zeigte. Da Sulbactam auch an einige Penicillin-bindende Proteine bindet, werden einige empfindliche Stämme anfälliger für die Kombination als für das Beta-Lactam-Antibiotikum allein.

Die bakterizide Komponente der Kombination ist Ampicillin, welches wie Benzylpenicillin im Stadium der bakteriellen Vermehrung durch die Hemmung der Biosynthese von Zellwand-Mukopeptiden gegen empfindliche Organismen wirkt.

Antibakterielles Spektrum

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma hat ein breites antibakterielles Wirkungsspektrum gegen die folgenden Bakterien:

Gram-positiv:

Staphylococcus aureus (Methicillin-empfindlich), *Staphylococcus epidermidis* (einschließlich Penicillin-resistenter und einiger Methicillin-resistenter Stämme); *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* und andere *Streptococcus*-Arten;

Gram-negativ:

Haemophilus influenzae und *Parainfluenzae* (sowohl Beta-Lactamase-positive als auch -negative Stämme);

Moraxella catarrhalis,

Escherichia coli,

Klebsiella-Arten,

Proteus-Arten (sowohl indol-positiv als auch indol-negativ),

Anaerob:

Bacteroides fragilis und verwandte Arten

Resistente Stämme

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann zwischen den verschiedenen Tierarten, Ländern und Institutionen, sogar zwischen den verschiedenen Abteilungen eines Krankenhauses, variieren. Wie gewöhnlich für Beta-Lactam-Antibiotika ist Ampicillin/Sulbactam bei Infektionen, die durch Chlamydia-Spezies und Mycoplasma-Spezies verursacht werden, nicht wirksam.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Ampicillin/Sulbactam festgelegt und sind hier aufgeführt: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Ampicillin/Sulbactam diffundiert schnell in die meisten Körpergewebe und -flüssigkeiten. Die Penetration in Gehirn und Rückenmarksflüssigkeit ist gering, außer wenn die Hirnhäute entzündet sind. Nach intravenöser oder intramuskulärer Anwendung werden hohe Konzentrationen von Sulbactam und Ampicillin im Blut erreicht.

Elimination

Beide Substanzen haben eine Halbwertszeit von ca. 1 Stunde. Der Großteil des Produkts wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Sultamicillin (einem oralen Prodrug, das nach *in vivo* Hydrolyse Ampicillin und Sulbactam freisetzt) ist gering. Die LD50 von Sultamicillin-Tosilat bei Nagetieren betrug 7 g/kg nach *per os*-Behandlung. Sulbactam allein führte bei Mäusen nach *per os*-Behandlung zu LD50 > 10 g/kg, während dieser Wert ca. 3,6 g/kg nach intravenöser Anwendung war. Die entsprechenden Werte bei Ratten lagen bei >4 g/kg bzw. 3,4 g/kg.

Die Toxizität wurde durch wiederholte Anwendung von Sultamicillin, Sulbactam oder einer Kombination von Sulbactam-Ampicillin über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten bei Ratten und Hunden bestimmt.

In den oben genannten Toxizitätsstudien wurden nach Anwendung von Sultamicillin oder Sulbactam Auswirkungen auf die Leber beobachtet. Neben erhöhten Leberenzymen (GOT, GPT, LDH, AP) wurde auch eine dosis- und zeitabhängige Glykogenspeicherung in der Leber nachgewiesen, die sich als reversibel nach Absetzen des Arzneimittels erwies. Diese Glykogenspeicherung konnte keiner der bekannten Glykogenspeicherkrankheiten zugeordnet werden.

In diesen Studien verursachte Sulbactam keine signifikante Veränderung des Glukosestoffwechsels. Bei Patienten mit Diabetes mellitus, die länger als 2 Wochen mit Sulbactam/Ampicillin behandelt wurden, wurde keine klinisch relevante Wirkung auf die Glukoseverfügbarkeit beobachtet. Eine Glykogenspeicherung ist beim Menschen nach Behandlung mit Sultamicillin in therapeutischen Dosen aufgrund der erreichten Plasmaspiegel nicht zu erwarten. Neben den zu erwartenden üblichen Reaktionen auf eine Antibiotikatherapie (leichter Durchfall oder Erbrechen) wurden keine weiteren Hinweise auf eine Toxizität festgestellt.

Es wurden keine Langzeit-Tierstudien zur Bewertung der Karzinogenität durchgeführt. In einer Vielzahl von Studien zeigten weder Sulbactam noch Ampicillin signifikante mutagene Wirkungen.

In Reproduktionsstudien an Mäusen und Ratten wurde Sultamicillin über die Humandosis hinaus angewendet und ergab keine Hinweise auf eine verminderte Fertilität oder eine Schädigung des Fötus.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung und Aminoglykoside müssen aufgrund der *In-vitro*-Inaktivierung von Aminoglykosiden durch Aminopenicilline getrennt rekonstituiert und verabreicht werden.

Ampicillin-Natrium ist in Lösungen mit Glucose und anderen Kohlenhydraten weniger stabil und darf nicht mit Blutderivaten oder Protein-Hydrolysaten gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Rekonstituierte Lösung:

Die konzentrierte Lösung zur intramuskulären Anwendung (mit 0,5 % Lidocain rekonstituiert und bei 25 °C gelagert) ist innerhalb von 1 Stunde nach der Rekonstitution zu verwenden.

Die chemische und physikalische Stabilität während der Anwendung mit verschiedenen Lösungsmitteln für die intravenöse Infusion sind wie folgt:

Lösungsmittel	Konzentration	Verwendungszeitraum (in Stunden)	
		25 °C	4 °C
Steriles Wasser für Injektionsszwecke	bis zu 30 mg/ml (20 mg Ampicillin + 10 mg Sulbactam)/ml		72
	bis zu 45 mg/ml (30 mg Ampicillin + 15 mg Sulbactam)/ml	8	48
9 mg/ml Kochsalzlösung (0.9 %)	bis zu 30 mg/ml (20 mg Ampicillin + 10 mg Sulbactam)/ml		72
	bis zu 45 mg/ml (30 mg Ampicillin + 15 mg Sulbactam)/ml	8	48
Natrium-Lactat Lösung	bis zu 45 mg/ml (30 mg Ampicillin + 15 mg Sulbactam)/ml	8	8
50 mg/ml Glukoselösung (5 %)	bis zu 3 mg/ml (2 mg Ampicillin + 1 mg Sulbactam)/ml	4	
	bis zu 30 mg/ml (20 mg Ampicillin + 10 mg Sulbactam)/ml	2	4
50 mg/ml Glukoselösung (5%) in 4.5 mg/ml NaCl (0.45 %)	bis zu 3 mg/ml (2 mg Ampicillin + 1 mg Sulbactam)/ml	4	
	bis zu 15 mg/ml (10 mg Ampicillin + 5 mg Sulbactam)/ml		4
100 mg/ml Invertzuckerlösung (10 %) in Wasser	bis zu 3 mg/ml (2 mg Ampicillin + 1 mg Sulbactam)/ml	4	
	bis zu 30 mg/ml (20 mg Ampicillin + 10 mg Sulbactam)/ml		3
Lactathaltige Ringer-Lösung	bis zu 45 mg/ml (30 mg Ampicillin + 15 mg Sulbactam)/ml	8	24

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden, es sei denn, die Methode des Öffnens/Rekonstitution/Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Lagerzeiten und -bedingungen während des Gebrauchs in der Verantwortung des Benutzers.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution/Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g: Durchstechflaschen aus klarem, farblosem Glas Typ I mit einem Fassungsvermögen von 20 ml, verschlossen mit Stopfen aus Brombutylkautschuk Typ I mit einem Durchmesser von 20 mm und blauer Aluminium-Flip-off-Versiegelung.

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 2 g/1 g: Durchstechflaschen aus klarem, farblosem Glas Typ I mit einem Fassungsvermögen von 20 ml, verschlossen mit Stopfen aus Brombutylkautschuk Typ I mit einem Durchmesser von 20 mm und orangefarbener Aluminium-Flip-off-Versiegelung.

Packungen mit 10 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur klare oder opaleszierende, partikelfreie rekonstituierte Lösung verwenden.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Die folgenden Volumina an Lösungsmittel können zur Rekonstitution zur intramuskulären Anwendung oder zur i.v. Bolusinjektion oder zur intravenösen Anwendung nach weiterer Verdünnung verwendet werden:

Gesamtdosis (g)	Äquivalenz-dosis von Ampicillin/Sulbactam (g)	Größe der Durchstechflasche	Volumen des Lösungsmittels (ml)	Entnahmenvolumen* (ml)	Maximale finale Konzentration von Ampicillin/Sulbactam (mg/ml)
1,5	1,0/0,5	20 ml	3,2	4,0	250/125
3,0	2,0/1,0	20 ml	6,4	8,0	250/125

* Es ist ein ausreichender Überschuss vorhanden, um die Entnahme und Verabreichung der angegebenen Mengen zu ermöglichen.

Siehe auch Abschnitte 4.2 und 6.3 für kompatible Lösungsmittel.

Siehe Abschnitt 6.2 für Inkompatibilitäten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Apta Medica Internacional d.o.o.

Likozarjeva ul. 6

1000 Ljubljana

Slowenien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 1 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Z.Nr.: 140796

Ampicillin/Sulbactam AptaPharma 2 g/1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Z. Nr.: 140797

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. September 2021

10. STAND DER INFORMATION

04/2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.