

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Standacillin 500 mg – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Standacillin 1 g – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Standacillin 2 g – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Standacillin 500 mg – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung :
1 Durchstechflasche enthält 500 mg Ampicillin als Natrium-Salz (entsprechend 1,431 mmol Natrium).

Standacillin 1 g – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:
1 Durchstechflasche enthält 1 g Ampicillin als Natrium-Salz (entsprechend 2,862 mmol Natrium).

Standacillin 2 g – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:
1 Durchstechflasche enthält 2 g Ampicillin als Natrium-Salz (entsprechend 5,723 mmol Natrium).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißes bis leicht cremefarbenes Pulver zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung
pH-Wert nach Rekonstitution: 8,0 – 10,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Einleitung der Therapie von Infektionen, die durch mit einem Empfindlichkeitstest getesteten, nachgewiesenen empfindliche Stämme sowohl grampositiver als auch gramnegativer Bakterien hervorgerufen werden, bzw. zur Therapie schwerer Infektionen, insbesondere für Patienten, bei denen die orale Applikation nicht möglich ist (siehe Abschnitt 5.1).

Infektionen des Respirationstraktes:

- Infektionen bzw. Mischinfektionen der oberen Atemwege und des HNO-Bereiches: akute Sinusitis (fachgerecht diagnostiziert), akute Otitis media
- Infektionen der tiefen Atemwege: akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, ambulant erworbene Pneumonie

Haut- und Weichteilinfektionen:

- Wundinfektionen
- Infektionen nach Tierbissen

Infektionen des Urogenitaltraktes:

- akute und chronische Pyelonephritis, Pyelitis, Zystitis, Urethritis

Infektionen im Bereich der weiblichen Genitalorgane und des kleinen Beckens:

- Abortus febrilis, Adnexitis, Salpingitis, Endo- und Parametritis, Pelveoperitonitis, Puerperalfieber

Infektionen des Gastrointestinaltraktes:

- Salmonellosis, Shigellosis, Typhus, Paratyphus; auch Sanierung von Salmonellen-Ausscheidern
- Infektionen der Gallenwege (Cholangiolitis, Cholangitis, Cholecystitis)

Akute und latente Listeriosen, Leptospirosen, eventuell zusammen mit Gentamycin oder Kanamycin, bei Meningitis eventuell zusammen mit Chloramphenicol.

Endocarditis (z.B. ausgelöst durch Enterokokken, in Kombination mit einem Aminoglykosid).
Listerien-Meningitis.

Behandlung einer Bakteriämie welche im Zusammenhang oder vermutlich im Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektionen steht.

Perioperative Infektionsprophylaxe: bei Operationen am Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt in Kombination mit einer anderen antibakteriell wirksamen Substanz, zur Endokarditisprophylaxe bei gefährdeten Personen

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

Standacillin wird bei allen Altersgruppen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zur genauen Dosierung steht dieses Präparat in verschiedenen Wirkungsstärken und Darreichungsformen zur Verfügung.

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

Im Allgemeinen gelten folgende Dosierungsrichtlinien

Für Jugendliche und Erwachsene: 2 g - 6 g pro Tag

Für Säuglinge, Kleinkinder und Kinder (1 Monat - 12 Jahre): 25 - 50 mg/kg alle 6h

Für Neugeborene: 30 – 60 mg/kg

<7 Tage: alle 12h

7 – 21 Tage: alle 8 h

21 – 28 Tage: alle 6 h

Bei Listerien-Meningitiden und anderen schweren Infektionen

Neugeborene: 100 mg/kg pro Dosis

Säuglinge, Kleinkinder und Kinder (1 Monat - 12 Jahre): 50 mg/kg alle 4-6h (max. 2g alle 4 h)

Jugendliche und Erwachsene: 8- 16 g/Tag iv. als Kurzinfusion

Bei Meningitiden sollte die Wiederherstellung der Blut-Hirn Schranke nach Besserung berücksichtigt werden und die Dosis dementsprechend nicht reduziert werden.

Infektionen mit hochempfindlichen Keimen bzw. an Infektionsorten, an denen hohe Wirkstoffkonzentrationen erzielt werden, können mit Tagesdosen therapiert werden, die im unteren Bereich der o.a. Dosierungsempfehlungen liegen.

Die Tagesdosis wird auf 2-4 Verabreichungen aufgeteilt. Eine Mindestdosierung von 1 g/Tag soll bei Erwachsenen nicht unterschritten werden.

Nach Eintritt einer klinischen Besserung kann die Therapie auf orale Aminopenicilline umgestellt werden.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei Früh- und Neugeborenen

Bei schwerer Niereninsuffizienz bzw. bei Früh- und Neugeborenen ist die Dosis bzw. das Dosierungsintervall der verminderten renalen Ausscheidung anzupassen. Bei schwerer Niereninsuffizienz sollte eine Dosis von 1 g Ampicillin pro 8 h nicht überschritten werden. Bei einer Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min erhöht sich das Dosierungsintervall bis auf 12-15h.

Kreatinin- Clearance	Rest-N	Plasma- Kreatinin	Parenterale Ampicillin-Dosis
über 30 ml/min.	50 mg %	2,0 mg %	normale Dosierung
30 - 20 ml/min	50 - 80 mg %	2 - 4 mg %	2/3 der Normdosis
< 20 ml/min	über 80 mg %	über 4 mg %	1/3 der Normdosis

Art der Anwendung

Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.

Das Medikament wird i.v., i.m. oder als Infusion verabreicht.

Die i.v. Injektion soll langsam über einen Zeitraum von mindestens 3-5 Minuten erfolgen.

Die Infusionsdauer soll zwischen 15 und 20 Minuten betragen.

Wenn die i.m. Gabe schmerzhaft ist, kann Ampicillin in einer 0,5%-igen Procainhydrochloridlösung verabreicht werden.

Dauer der Anwendung

Infektionen des Urogenitaltraktes: mindestens 4 - 10 Tage

Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken: mindestens 10 Tage

Pneumonie: 10-14 Tage

Typhus: 14 Tage

Endokarditiden: 4-6 Wochen

Bei anderen Infektionen 48 Stunden über die klinische bzw. bakteriologische Heilung hinaus bzw. bis 7 Tage nach Entfieberung und klinischer Besserung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff.

Erwiesene und vermutete Überempfindlichkeit gegenüber β -Laktam-Antibiotika, wie z.B. Penicilline und Cephalosporine.

Anamnese eines Ikterus oder eingeschränkter Leberfunktion aufgrund der Anwendung von Ampicillin.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die gleichzeitige Anwendung von Standacillin bei Patienten mit Mononucleosis infectiosa (Pfeiffer'sches Drüsenfieber), Cytomegalievirus-Infektion oder lymphatischer Leukämie sollte vermieden werden, da dabei häufiger Hautreaktionen auftreten.

Bei Auftreten einer Allergie vom "Soforttyp" (z.B. Urticaria, Anaphylaxie) ist die Therapie abzubrechen und der Patient mit den üblichen Mitteln wie Adrenalin, Antihistamin und Kortikosteroid zu behandeln.

Bei Patienten mit allergischer Diathese bzw. Asthma bronchiale und bei Patienten mit Mykosen ist besondere Vorsicht geboten.

Vor Beginn der Behandlung mit Ampicillin ist eine sorgfältige Anamnese hinsichtlich früherer Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Penicilline und Cephalosporine zu erheben. Die Möglichkeit einer Kreuzallergie (10 %–15 %) gegen Cephalosporine ist in Betracht zu ziehen.

Bei Patienten, die mit Penicillin behandelt wurden sind schwerwiegende und mitunter tödliche (anaphylaktoide) Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet worden. Dieses Risiko ist bei Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Beta-Lactam-Antibiotika erhöht.

Der Patient sollte auf die Möglichkeit des Auftretens von allergischen Reaktionen und auf die Notwendigkeit, diese zu berichten, aufmerksam gemacht werden.

Die alleinige Verabreichung von Antibiotika zur Behandlung von Cholangitis und Cholecystitis ist nur in leichteren Fällen ohne stärkere Cholestase geeignet.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird die Ausscheidung von Ampicillin verzögert; in Abhängigkeit vom Schweregrad der Funktionseinschränkung kann es notwendig sein, die Tageshöchstosis zu reduzieren.

Bei einer Langzeitbehandlung mit hohen Dosen werden Leberfunktionskontrollen und bei vorgeschädigter Niere oder auftretenden Hautaffektionen Harnanalysen und Nierenfunktionstests empfohlen. Blutbildkontrollen sind angezeigt, um antikörperbedingte Reaktionen des hämatopoetischen Systems, vor allem aber eine hämolytische Anämie zu erfassen.

Auf das Überwuchern resistenter Keime bzw. Pilze bei Langzeittherapie ist zu achten. Bei Infusion ist die Applikationsstelle alle 48 Stunden zu wechseln. Bei Auftreten von Sekundärinfektionen sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

Eine Antigengemeinschaft kann zwischen Dermatophyten und Penicillin bestehen, sodass bei Patienten mit Mykosen auch bei erstmaliger Penicillingabe allergische Reaktionen, wie nach Zweitkontakt auftretend, nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Colitis zu denken (blutig-schleimige, wässrige Durchfälle, dumpfer, diffuser bis kolikartiger Bauchschmerz, Fieber, gelegentlich Tenesmen), die lebensbedrohlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen Standacillin sofort abzusetzen und eine dem Erregernachweis gemäße Therapie einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCAR), wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) sowie akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurden bei Patienten berichtet, die Ampicillin erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Ampicillin sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Standacillin 500 mg – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:
Dieses Arzneimittel enthält 1,431 mmol Natrium pro Dosis. Dies ist bei einer kochsalzarmen Diät zu berücksichtigen.

Standacillin 1 g – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:
Dieses Arzneimittel enthält 2,862 mmol Natrium pro Dosis. Dies ist bei einer kochsalzarmen Diät zu berücksichtigen.

Standacillin 2 g – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:
Dieses Arzneimittel enthält 5,723 mmol Natrium pro Dosis. Dies ist bei einer kochsalzarmen Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Penicilline wie Ampicillin nur auf proliferierende Keime wirken, sollten sie nicht mit bakteriostatischen Antibiotika kombiniert werden. Bei entsprechendem Antibiogramm ist eine Kombination mit anderen bakteriziden Antibiotika (Cephalosporine, Aminoglykoside) möglich.

Gleichzeitige Gabe von Probenecid führt zu höheren und längeren Plasmakonzentrationen durch Hemmung der renalen Elimination. Daher kann Probenecid zu einer Reduzierung der Gewebeverteilung und -diffusion von Standacillin führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Allopurinol ist das Exanthemrisiko erhöht.

Ampicillin kann die Harnausscheidung von Atenolol reduzieren.

Bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulantien vom Cumarin-Typ kann die Blutungsneigung verstärkt werden. Es wurde von einer Verlängerung der Prothrombinzeit bei Patienten, die Ampicillin erhalten haben, berichtet. Adäquates Monitoring sollte bei einer gleichzeitigen Verschreibung von Ampicillin und Antikoagulantien durchgeführt werden, auch kann eine Dosisanpassung von oral verabreichten Antikoagulantien nötig sein.

Die Wirksamkeit eines oralen Thyphus-Impfstoffes kann herabgesetzt sein, wenn Ampicillin gleichzeitig verabreicht wird.

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

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

Ampicillin könnte mit papierchromatographischen Aminosäurebestimmungen im Harn interferieren. Nicht-enzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung können ein falsch positives Resultat ergeben. Ebenso kann der Urobilinogennachweis gestört sein.

Bei Schwangeren, die mit Ampicillin therapiert wurden, wurden vorübergehend erniedrigte Plasmakonzentrationen von Estradiol und seinen Konjugaten diagnostiziert

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren lassen nicht auf Nebenwirkungen von Ampicillin auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen schließen. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund begrenzter Erfahrung beim Menschen sollte die Anwendung nur bei strenger Indikationsstellung und Nutzen-Risiko-Abschätzung erfolgen.

Stillzeit

Ampicillin geht in die Muttermilch über. Beim gestillten Säugling können deshalb Durchfälle und Sprosspilzbesiedlung der Schleimhäute auftreten, sodass unter Umständen abgestillt werden muss. An die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte gedacht werden.

Ampicillin darf jedoch nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es sind keine Daten zum Einfluss auf die Fertilität verfügbar.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystemen und ihrer Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet:

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Nicht bekannt: langfristige und wiederholte Anwendung kann zu einer Superinfektion mit resistenten Keimen oder Sprosspilzen führen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Myelosuppression, Blutbildstörungen wie Thrombozytopenie, Agranulozytose, Leukopenie und Eosinophilie, Anämie, Panzytopenie, Verlängerung der Blutungs- und Prothrombinzeit

Diese Erscheinungen sind in der Regel reversibel nach Absetzen.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Arzneimittelfieber, Larynxödem, Serumkrankheit, allergische Vaskulitis, hämolytische Anämie

Sehr selten: anaphylaktische Reaktionen

Nicht bekannt: Bei der Behandlung von Typhus abdominalis, Leptospirosen oder bei einer Syphilisbehandlung kann es durch Bakteriolyse zur Jarisch-Herxheimer-Reaktion kommen.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Schwindel, Kopfschmerzen

Nicht bekannt: Bei sehr hohen Ampicillin-Konzentrationen im Serum, die z.B. durch eine eingeschränkte Nierenfunktion oder Anwendung sehr hoher Dosen bedingt sein können, kann es zu zentralnervösen Erregungszuständen, Myoklonien und Krämpfen kommen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: gastrointestinale Störungen (Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Meteorismus) klingen häufig noch während der Therapie ab und verlangen meist kein Absetzen. Normalisierung der Darmflora ist ca. 3 - 5 Tage nach Therapieende zu erwarten. Treten während der Therapie Durchfälle auf, sollte an die Möglichkeit einer pseudomembranösen Colitis gedacht werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Nicht bekannt: Wie bei anderen Penicillinen können Glossitis und Stomatitis auftreten. Mundtrockenheit, Störungen des Geschmackssinnes.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Wie bei anderen Beta-Lactam Antibiotika wurden Hepatitis und choleastische Gelbsucht selten beobachtet.

Sehr selten: Eine passagere Erhöhung der Transaminasen ist möglich.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Hautreaktionen, die sich in Form von Juckreiz, Hautrötung mit Hitzegefühl (Rash) und Nesselausschlag zeigen.

Häufig: Das typische "Ampicillin"-Exanthem ist meist morbilliform/maculopapulös und tritt nach 8 - 10 Tagen bei erstmaliger Anwendung auf, bei wiederholter Anwendung tritt es am 2. bis 3. Tag auf. Das Exanthem klingt im Allgemeinen trotz Fortsetzung der Therapie innerhalb weniger Tage ab. Exantheme scheinen bei Virusinfekten, bei Niereninsuffizienz oder bei Dosen über 6 g/die häufiger als sonst vorzukommen.

Selten: Lyell syndrome (toxische epidermale Nekrolyse (TEN)), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)

Sehr selten: angioneurotisches Ödem (Überempfindlichkeitsreaktion), exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme

Nicht bekannt: schwere kutane Nebenwirkungen (SCAR) einschließlich Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) sowie akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurden bei Beta-Lactam Antibiotika berichtet (siehe Abschnitt 4.4)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebes- und Knochenerkrankungen

Sehr selten: Gelenkschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Kristallurie (bei hochdosierter intravenöser Gabe)

Sehr selten: interstitielle Nephritis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Fieber

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

Bei Überdosierung von Aminopenicillinen sind in Einzelfällen urologische Symptome wie Hämaturie und Kristallurie, hämorrhagische Zystitis, interstitielle Nephritis, Oligurie, Hyperkaliämie bzw. Niereninsuffizienz aufgetreten, die bisher ohne bleibende Folgen reversibel verliefen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Epilepsie und Meningitis ist das Risiko des Auftretens dieser unerwünschten Wirkungen erhöht.

Bei Erreichen hoher Liquorkonzentrationen könnten neurologische Symptome einschließlich Krampfanfälle auftreten.

Bei Überdosierung sind die sorgfältige Beobachtung der Vitalzeichen und eine symptomatische Behandlung der auftretenden Symptome unter besonderer Beachtung des Wasser- und Elektrolytgleichgewichts angezeigt. Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

Ampicillin kann mittels Hämodialyse aus der Zirkulation entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Antibiotika zur systemischen Anwendung, Betalaktam-Antibiotika, Penicilline, Ampicillin

ATC-Code

J01CA01

Ampicillin ist ein halbsynthetisches, nicht Betalaktamase-festes Aminopenicillin.

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.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Ampicillin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Ampicillin verfügt nur über eine geringe Betalaktamase-Stabilität, sodass es nicht gegen Betalaktamase-bildende Bakterien wirkt. Von einigen Bakterienspezies bilden nahezu alle Stämme Betalaktamase. Diese Spezies sind somit von Natur aus gegen Ampicillin resistent (z. B. *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*).
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Ampicillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Ampicillin verantwortlich.
- 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 vollständige Kreuzresistenz von Ampicillin besteht mit Amoxicillin sowie teilweise mit anderen Penicillinen und Cephalosporinen.

Grenzwerte

Die Testung von Ampicillin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte:

Erreger	Sensibel	Resistent
Enterobacteriaceae	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
Staphylococcus spp. 1)	- 1)	- 1)
Enterococcus spp.	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) 1)	- 1)	- 1)
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe		> 2 mg/l
Haemophilus influenzae	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l

<i>Neisseria gonorrhoeae</i> 1)	- 1)	- 1)
<i>Moraxella catarrhalis</i> 2)	- 2)	- 2)
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 mg/l	> 1 mg/l
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Gram-negative Anaerobier	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
Gram-positive Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte*	≤ 2 mg/l	> 8 mg/l

1) Für *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) und *Neisseria gonorrhoeae* wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

2) Betalaktamase-bildende Stämme von *Moraxella catarrhalis* sind als resistent zu werten.

* 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 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 anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2012):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i> °
<i>Staphylococcus aureus</i> (Penicillin-sensibel)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-intermediärer Stämme)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ^ °
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Helicobacter pylori</i> °
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Fusobacterium nucleatum</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecium</i> +
<i>Staphylococcus aureus</i> +
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Escherichia coli</i> +
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> +
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen)

<i>Shigella</i> spp.
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Prevotella</i> spp.
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Penicillin-resistent)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides</i> spp.
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.

° 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Maximale Serumspiegel werden ca. 1 Stunde nach i.m. Gabe erreicht.

Verteilung

Die Diffusion in Gewebe und Körperflüssigkeiten einschließlich entzündlicher Exsudate ist gut. Bei intakter Leberfunktion werden hohe Konzentrationen in der Galle erzielt. In den Liquor gehen bei intakten Meningen nur 5% der Ampicillin-Konzentration im Plasma über. Bei entzündeten Meningen kann die Ampicillin-Konzentration im Liquor auf 50% der Ampicillin-Konzentration im Plasma ansteigen. Ampicillin ist placentagängig und wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die Plasmaeiweißbindung ist gering (etwa 15%). Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 15 l.

Biotransformation

Ampicillin wird teilweise zu mikrobiologisch inaktiven Penicilloaten abgebaut.

Elimination

Ampicillin wird mit einer Halbwertszeit von 1-2 Stunden (hauptsächlich über die Nieren) aus dem Körper eliminiert. Ein großer Teil (ca. 70 %) der verabreichten Dosis liegt im Harn in therapeutisch aktiver Form vor. Bis zu 10 % einer Dosis werden in Form von Umwandlungsprodukten ausgeschieden.

Bei Oligurie kann die Halbwertszeit bis auf 8-20 Stunden verlängert sein. Bei Neugeborenen ist die Halbwertszeit ebenfalls verlängert (2-4 Stunden).

Ampicillin wird durch Hämodialyse, nicht jedoch durch Peritonealdialyse aus dem Körper entfernt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Herkömmliche in-vitro-Testmethoden und Tierversuche haben keinen Hinweis auf ein teratogenes oder mutagenes Potential von Ampicillin gezeigt. Systematische präklinische Langzeitstudien zur Karzinogenese, Mutagenität und Beeinträchtigung der Fertilität nach den neuesten Kriterien liegen für Ampicillin aber nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nur zur einmaligen Entnahme.

Die rekonstituierte Lösung muss sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Standacillin 500 mg – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:

Durchstechflasche 6H (5 ml), farbloses Glas, Glastyp 3 mit Gummistopfen (Butyl) und Bördekkappe (Aluminium).

Standacillin 1 g – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:

Durchstechflasche 6H (5 ml) oder 15H (15 ml), farbloses Glas, Glastyp 3 mit Gummistopfen (Butyl) und Bördekkappe (Aluminium).

Standacillin 2 g – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:

Durchstechflasche 15H (15 ml), farbloses Glas, Glastyp 3 mit Gummistopfen (Butyl) und Bördekkappe (Aluminium).

Packungsgrößen:

Standacillin 500 mg – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:

Einzelpackung: 1 Durchstechflasche

Klinikpackung zu 100 Einzelpackungen

Standacillin 1 g – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:

Einzelpackung: 1, 10 Durchstechflasche(n)

Bündelpackung zu 10x1 Einzelpackung, Klinikpackung zu 100 Einzelpackungen

Standacillin 2 g – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:

Einzelpackung: 1, 10 Durchstechflasche(n)
Bündelpackung zu 10x1 Einzelpackung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es dürfen nur frisch zubereitete, klare Lösungen, die unmittelbar vor Gebrauch hergestellt werden, verwendet werden. Auf vollständige Auflösung ist zu achten.

Nur zur einmaligen Entnahme.

Standacillin 500 mg – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:

- Lösung zur i.m. Applikation:
Der Inhalt der 500 mg Durchstechflasche wird mit 5 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) gelöst.
- Lösung zur i.v. Applikation:
Der Inhalt der 500 mg Durchstechflasche wird mit 5 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) gelöst.
- Lösung zur i.v. Infusion:
Der Inhalt der 500 mg Durchstechflasche wird mit 5 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) gelöst. Die fertige Lösung kann einer beliebigen Menge blutisotoner NaCl 0,9 % Lösung zugemischt werden.

Standacillin 1 g – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:

- Lösung zur i.m. Applikation:
Der Inhalt der 1 g Durchstechflasche wird mit 5 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) gelöst.
- Lösung zur i.v. Applikation:
Der Inhalt der 1 g Durchstechflasche wird mit 5 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) gelöst.
- Lösung zur i.v. Infusion:
Der Inhalt der 1 g Durchstechflasche wird mit 5 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) gelöst. Die fertige Lösung kann einer beliebigen Menge blutisotoner NaCl 0,9 % Lösung zugemischt werden.

Standacillin 2 g – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:

- Lösung zur i.m. Applikation:
Der Inhalt der 2 g Durchstechflasche wird mit 10 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) gelöst.
- Lösung zur i.v. Applikation:
Der Inhalt der 2 g Durchstechflasche wird mit 10 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) gelöst.
- Lösung zur i.v. Infusion:
Der Inhalt der 2 g Durchstechflasche wird mit 10 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) gelöst. Die fertige Lösung kann einer beliebigen Menge blutisotoner NaCl 0,9 % Lösung zugemischt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Standacillin 500 mg – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: Z.Nr. 17199
Standacillin 1 g – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: Z.Nr. 17200
Standacillin 2 g – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: Z.Nr. 17201

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03.09.1982

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16.09.2016

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.