

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS / FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ampicillin Eberth 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Ampicillin-Natrium, entsprechend 2000 mg Ampicillin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 131,6 mg Natrium (6,58 mmol).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Weißes bis weißlich kristallines Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ampicillin Eberth ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (siehe Abschnitt 5.1):

- Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis
- Pyelonephritis
- Bakterielle Meningitis
- Ambulant erworbene Pneumonie, wenn Penicillin G nicht die gewünschte Wirkung erzielt hat oder aus anderen Gründen ungeeignet ist
- Intraabdominale Infektionen
- Bakteriämie, die in Verbindung mit einer der oben aufgeführten Infektionen auftritt oder bei der ein Zusammenhang vermutet wird

Ampicillin Eberth ist auch angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe einer Endokarditis.

Offizielle Leitlinien zur angemessenen Anwendung von antibakteriellen Arzneimitteln sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Höhe der Dosis von Ampicillin ist abhängig vom Alter, Gewicht und der Nierenfunktion des Patienten, vom Schweregrad und dem Ort der Infektion und dem vermuteten oder identifizierten pathogenen Mikroorganismus.

Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahre)

Intravenöse Injektion: 500 mg - 2 g 4- bis 6-mal pro Tag.

Intravenöse Dauerinfusion: 6 - 12 g pro Tag.

Intravenöse Kurzinfusion: 2 g 4- bis 6-mal pro Tag.

Zur Prophylaxe einer Endokarditis können 2 g intravenös als Einzeldosis 30 - 60 Minuten vor dem chirurgischen Eingriff gegeben werden.

Kinder und Jugendliche (bis 12 Jahre)

Intravenöse Injektion oder Infusion

Alter	Dosierung[#]
Neugeborene (< 7 Tage)	30 mg/kg alle 12 Stunden. Bei schweren Infektionen kann die Dosis verdoppelt werden.
Neugeborene (7 - 21 Tage)	30 mg/kg alle 8 Stunden. Bei schweren Infektionen kann die Dosis verdoppelt werden.
Neugeborene (21 - 28 Tage)	30 mg/kg alle 6 Stunden. Bei schweren Infektionen kann die Dosis verdoppelt werden.
Kinder (1 Monat – 12 Jahre)	25 mg/kg (max. 1 g) alle 6 Stunden. Bei schweren Infektionen kann die Dosis auf 50 mg/kg (max. 2 g) verdoppelt werden.

Die offiziellen Behandlungsrichtlinien für jede Indikation sind zu berücksichtigen.

Bei bakterieller Meningitis kann die intravenöse Dosierung bei Kindern bei Bedarf auf 400 mg/kg Körpergewicht pro Tag erhöht werden.

Zur Endokarditis-Prophylaxe bei Kindern können 50 mg/kg intravenös als Einzeldosis 30 - 60 Minuten vor dem chirurgischen Eingriff gegeben werden.

Therapeutische Überwachung

Bei einer Langzeitbehandlung (> 2 - 3 Wochen) sind Leber- und Nierenfunktion sowie das Blutbild zu überwachen.

Bei akuter bakterieller Meningitis, die durch *Listeria monocytogenes* verursacht wird, und bei neonataler Bakteriämie soll Ampicillin Eberth in Kombination mit anderen antibakteriellen Wirkstoffen gegeben werden.

Bei intraabdominellen Infektionen ist Ampicillin in Kombination mit anderen geeigneten antibakteriellen Wirkstoffen anzuwenden, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass anaerobe Erreger und / oder Gram-negative Erreger zum Infektionsprozess beitragen.

Die parenterale Anwendung kann mit oral angewendetem Ampicillin fortgesetzt werden, wenn sich der klinische Zustand des Patienten verbessert.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) von mehr als 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei schwerer Nierenfunktionsstörung mit einer glomerulären Filtrationsrate von 30 ml/min und weniger wird eine Reduktion der Dosis empfohlen, da mit einer Akkumulation von Ampicillin zu rechnen ist:

- bei einer Kreatinin-Clearance von 20 - 30 ml/min sollte die normale Dosis auf $\frac{2}{3}$ reduziert werden,
- bei einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min sollte die normale Dosis auf $\frac{1}{3}$ reduziert werden.

Generell sollte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz eine Dosis von 1 g Ampicillin alle 8 Stunden nicht überschritten werden.

Dauer der Anwendung

Die Anwendungsdauer richtet sich nach dem Krankheitsverlauf. Ampicillin wird in der Regel 7 - 10 Tage angewendet, nach Abklingen der Krankheitszeichen jedoch noch mindestens 2 - 3 Tage.

Zur Behandlung von Infektionen mit beta-hämolysierenden Streptokokken wird aus Sicherheitsgründen empfohlen, die Behandlung auf mindestens 10 Tage auszudehnen, um Spätkomplikationen (z. B. rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis) vorzubeugen.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung.

Intravenöse Injektion oder als Kurz- oder Dauerinfusion.

Ampicillin Eberth kann durch langsame intravenöse Injektion über 5 - 10 Minuten angewendet werden. Eine schnelle Anwendung kann Krämpfe verursachen.

Ampicillin Eberth kann als intravenöse Infusion über 20 - 30 Minuten angewendet werden. Zur Dauerinfusion sollte nach Möglichkeit eine Infusionspumpe verwendet werden.

Anweisungen zur Rekonstitution / Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Penicilline.

Vorgeschichte einer schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. Anaphylaxie) auf einen anderen Betalactam-Wirkstoff (z. B. ein Cephalosporin, Carbapenem oder Monobactam) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Vorgeschichte von Gelbsucht / Leberfunktionsstörung aufgrund von Ampicillin.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Vor Beginn einer Therapie mit Ampicillin ist der Patient sorgfältig nach früheren Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, Cephalosporine oder andere Betalactam-Wirkstoffe zu befragen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Schwerwiegende und gelegentlich tödliche (anaphylaktoide) Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei Patienten unter Penicillin-Therapie berichtet. Diese Reaktionen treten eher bei Personen mit bekannter Penicillin-Überempfindlichkeit und bei Personen mit Atopie auf.

Überempfindlichkeits- und serumkrankheitsähnliche Reaktionen können mit Antihistaminika und, falls erforderlich, mit systemischen Kortikosteroiden kontrolliert werden. Wenn diese Art von

Reaktionen auftreten, sollte Ampicillin abgesetzt werden, es sei denn, der Arzt ist der Ansicht, dass die Erkrankung lebensbedrohlich ist und nur mit Ampicillin behandelt werden kann. Schwere anaphylaktische Reaktionen erfordern eine Notfallbehandlung mit Adrenalin, Sauerstoff und intravenösen Steroiden.

Die Möglichkeit von Pilzbesiedelung und bakteriellen Superinfektionen sollte während der Behandlung berücksichtigt werden. In diesem Fall sollte das Arzneimittel abgesetzt und durch eine andere geeignete Behandlung ersetzt werden. Längere Anwendung kann gelegentlich zu übermäßigem Wachstum von nicht-empfindlichen Organismen führen.

Ampicillin hat ein begrenztes Spektrum an antibakterieller Wirkung. Es ist nicht als Monotherapie zur Behandlung einiger Arten von Infektionen geeignet, es sei denn, der Erreger ist bereits dokumentiert und als empfindlich bekannt oder es besteht ein sehr hoher Verdacht, dass der/die wahrscheinlichste(n) Erreger für die Behandlung mit Ampicillin geeignet wäre/sind. Dies gilt insbesondere im Hinblick auf die Behandlung von Patienten mit Endokarditis. Ampicillin sollte nur bei dokumentierter Empfindlichkeit zur Behandlung einer Zystitis eingesetzt werden.

Infektiöse Mononukleose, chronische lymphatische Leukämie

Ampicillin sollte vermieden werden, wenn der Verdacht auf infektiöse Mononukleose besteht oder der Patient an einer Cytomegalovirus-Infektion oder lymphatischer Leukämie leidet, da das Auftreten eines morbilliformen Ausschlags nach der Anwendung von Ampicillin bei diesen Erkrankungen beobachtet wurde. Ein erheblicher Anteil (bis zu 90 %) der Patienten mit infektiöser Mononukleose oder lymphatischer Leukämie, die Ampicillin erhalten, bekommt Hautausschläge. Normalerweise beginnt der Ausschlag 7 - 10 Tage nach Beginn der Behandlung mit Ampicillin und hält nach Absetzen mehrere Tage oder eine Woche an. Bei den meisten Patienten ist dies makulopapulös, juckend und generalisiert. Die Anwendung von Ampicillin bei Patienten mit Mononukleose wird daher nicht empfohlen. Ob diese Patienten tatsächlich gegen Ampicillin allergisch sind, ist nicht bekannt.

Beurteilung der Organsystemfunktionen

Bei längerer Behandlungsdauer ist eine regelmäßige Überprüfung der Funktionen des Organsystems, einschließlich der Nieren-, Leber- und hämatopoetischen Funktion, ratsam.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis entsprechend dem Grad der Einschränkung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Während der Therapie ist eine Überwachung der Nierenfunktion ratsam.

Verlängerung der Prothrombinzeit

Bei Patienten, die Ampicillin erhielten, wurde selten über eine Verlängerung der Prothrombinzeit berichtet. Bei gleichzeitiger Verschreibung von Antikoagulantien sollte eine angemessene Überwachung erfolgen. Anpassungen der Dosis oraler Antikoagulantien können erforderlich sein, um den gewünschten Grad der Antikoagulation aufrechtzuerhalten (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Einfluss auf Untersuchungen auf das Vorhandensein von Glucose im Urin

Während der Behandlung mit Ampicillin Eberth sollten enzymatische Glucoseoxidase-Methoden immer dann angewendet werden, wenn auf das Vorhandensein von Glucose im Urin getestet wird, da es bei nicht-enzymatischen Methoden zu falsch positiven Ergebnissen kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Pseudomembranöse Kolitis

Antibiotika-assoziierte Kolitis und pseudomembranöse Kolitis wurden bei fast allen Antibiotika, einschließlich Ampicillin, berichtet und können in ihrem Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, bei denen während oder nach der Anwendung von Antibiotika Durchfall auftritt (Fälle wurden

bis zu 2 Monate nach der Anwendung antibakterieller Arzneimittel berichtet). Die Behandlung sollte abgebrochen und eine spezifische Behandlung gegen *Clostridioides difficile* eingeleitet werden. Antiperistaltische Arzneimittel sind in dieser Situation kontraindiziert.

Ampicillin Eberth 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 131,6 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 6,58 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels entspricht 39,48 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme.

Ampicillin Eberth gilt als natriumreich. Dies sollte besonders bei salzarmer Ernährung berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bakteriostatische Antibiotika

Ein Antagonismus besteht gegen bakteriostatisch wirkenden Antibiotika wie beispielsweise Chloramphenicol und Tetracyclin.

Probenecid

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid hemmt die tubuläre Sekretion von Ampicillin und führt zu höheren und länger anhaltenden Konzentrationen von Ampicillin im Serum und in der Galle.

Allopurinol

Die gleichzeitige Einnahme von Allopurinol während der Therapie mit Ampicillin kann das Auftreten von allergischen Hautreaktionen begünstigen.

Antikoagulantien

Die gleichzeitige Gabe von Antikoagulantien vom Cumarin-Typ kann die INR-Werte (International Normalized Ratio) und damit die Blutungsneigung erhöhen.

Digoxin

Während einer Ampicillin-Therapie ist eine Erhöhung der Resorption von gleichzeitig angewendetem Digoxin möglich.

Methotrexat

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

Peroraler Typhus-Lebendimpfstoff

Zwischen der Anwendung eines peroralen Typhus-Lebendimpfstoffs und der Anwendung von Antibiotika, wie Ampicillin, ist ein Zeitraum von 3 Tagen erforderlich.

Glucosetests

Bei hohen Ampicillin-Konzentrationen im Urin kann es bei Anwendung der Kupferreduktionsmethode zu falsch-positiven Urin-Glucose-Reaktionen kommen. Es wird daher empfohlen, dass Glucosetests auf enzymatischen Glucose-Oxidase-Reaktionen basieren (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Ampicillin bei Schwangeren vor. Diese Daten deuten nicht darauf hin, dass Ampicillin negative Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fötus / Neugeborenen hat. Bisher liegen keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Ampicillin während der Schwangerschaft vermieden werden. Der behandelnde Arzt sollte abwägen, ob der Nutzen für die schwangere Frau die potentiellen Risiken für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Ampicillin wird in die Muttermilch ausgeschieden und zeigte Auswirkungen auf gestillte Neugeborene / Kinder behandelter Frauen. Gestillte Säuglinge können daher Durchfall und Besiedelung der Schleimhaut mit Hefen erleiden, was in einigen Fällen das Absetzen des Stillens erforderlich machen kann. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte berücksichtigt werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Ampicillin verzichtet werden soll / die Behandlung mit Ampicillin zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

In Tierstudien hatte Ampicillin keinen Einfluss auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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. Es können jedoch Nebenwirkungen auftreten (z. B. allergische Reaktionen, Schwindel, Krämpfe), die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Hautreaktionen (Pruritus, Hautausschlag, Exanthem, Juckreiz), Bauchschmerzen, Meteorismus, weicher Stuhlgang, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen. Personen, bei denen früher eine Überempfindlichkeit gegen Penicillin aufgetreten ist, und Personen mit Allergien, Asthma, Heuschnupfen oder Urtikaria in ihrer Krankengeschichte haben ein höheres Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien und aus Postmarketing-Berichten stammen, sind nachfolgend nach MedDRA-Systemorganklassen sortiert aufgeführt.

Die folgenden Terminologien wurden verwendet, um das Auftreten von Nebenwirkungen zu klassifizieren:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$),
- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
- Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),
- Selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$),

- Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$),
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Infektion durch Pilze oder resistente Bakterien insbesondere bei verlängerter und / oder wiederholter Anwendung.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich	Thrombozytopenie, Anämie, Agranulozytose, Leukopenie, Eosinophilie, thrombozytopenische Purpura, hämolytische Anämie.
Sehr selten	Granulozytopenie, Panzytopenie, Verlängerung der Blutungs- und Prothrombinzeit ¹ .
Erkrankungen des Immunsystems ^{2, 8}	
Gelegentlich	Schwere allergische Reaktionen wie Serumkrankheit, allergische Nephritis.
Selten	Lebensbedrohlicher anaphylaktischer Schock ⁶ .
Nicht bekannt	Überempfindlichkeit (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Nervensystems ⁹	
Selten	Schwindel, Kopfschmerzen, Myoklonien und Krampfanfälle (bei Niereninsuffizienz oder bei sehr hohen intravenösen Dosen).
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Larynx-Ödem.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, weicher Stuhlgang, Durchfall ⁷ .
Gelegentlich	Enterokolitis, Stomatitis, Glossitis, pseudomembranöse Kolitis ⁸ (in den meisten Fällen verursacht durch <i>Clostridioides difficile</i>).
Nicht bekannt	Schwarze Haarzunge.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Pruritus, Hautausschlag, Exanthem, Juckreiz ³ .
Häufig	Morbilliformer Ausschlag ⁴ , Exanthem und Enanthem im Mundbereich ⁵ .
Gelegentlich	Angioneurotisches Ödem, allergische Vaskulitis, exfoliative Dermatitis, exsudatives Erythema multiforme, Urtikaria, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse.
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Erhöhung der Transaminasespiegel.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Nicht bekannt	Arthralgie.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Kristallurie bei hoch dosierter intravenöser Gabe, akute interstitielle Nephritis.
Sehr selten	Akutes Nierenversagen mit Ausscheidung von Harnkristallen.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Schwellung und Schmerzen, lokalisierte Phlebitis.
Gelegentlich	Arzneimittelfieber.
Nicht bekannt	Fieber.
¹ Siehe Abschnitt 4.4 ² Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 ³ Eine urtikarielle Reaktion vom Soforttyp weist in der Regel auf eine echte Penicillin-Allergie hin und erfordert die Unterbrechung der Behandlung und Einleitung geeigneter medizinischer Maßnahmen. Hinsichtlich der zukünftigen Anwendung von Betalactam-Antibiotika sollte ärztlicher Rat eingeholt werden.	

- ⁴ Der typische, masernartige Hautausschlag entwickelt sich mehrere (5 - 11) Tage nach Behandlungsbeginn.
- ⁵ Die Inzidenz eines Exanthems ist bei Patienten mit infektiöser Mononukleose oder lymphatischer Leukämie höher.
- ⁶ Allergische Reaktionen treten eher bei Patienten mit einer Neigung zu Allergien auf.
- ⁷ Diese Nebenwirkungen sind in der Regel leichter Natur und klingen häufig während oder ansonsten nach Absetzen der Behandlung ab.
- ⁸ Bei Anzeichen einer pseudomembranösen Kolitis oder schweren Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Behandlung abgebrochen und eine medizinische Behandlung (siehe Abschnitt 4.4) eingeleitet werden.
- ⁹ Bei zentralnervöser Erregung, Myoklonien oder Krampfanfällen sollte Ampicillin abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Während der Behandlung mit Penicillinen wurde über Anämie, Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura, Eosinophilie, Leukopenie und Agranulozytose berichtet. Diese Reaktionen sind im Allgemeinen nach Absetzen der Behandlung reversibel. Es wird angenommen, dass es sich um Sensibilisierungssphänomene handelt.

Ein mäßiger Anstieg der Aspartat-Aminotransferase (ASAT)-Konzentration im Serum wurde insbesondere bei Säuglingen beobachtet. Die Bedeutung dieser Ergebnisse ist jedoch unbekannt. Bei Personen, die größere (2- bis 4-mal) und häufigere intramuskuläre Injektionen als gewöhnlich erhalten, wurde ein leichter, vorübergehender Anstieg der ASAT beobachtet.

Informationen deuten darauf hin, dass ASAT an der Verabreichungsstelle der intramuskulären Injektion von Ampicillin-Natrium freigesetzt wird und dass das Vorhandensein einer erhöhten Menge dieses Enzyms im Blut nicht unbedingt ein Zeichen dafür ist, dass die Leber betroffen ist.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Typische Vergiftungszeichen durch die Anwendung größerer Mengen Ampicillin wurden bisher nicht beobachtet. Auch unter Langzeittherapie kommt es zu keinen spezifischen toxischen Nebenwirkungen. Toxische Reaktionen können Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Elektrolytstörungen, Bewusstseinsstörungen, Koma, hämolytische Reaktionen und Azidose beinhalten.

Die einmalige Anwendung einer größeren Menge Ampicillin ist nicht akut giftig (toxisch). Bei Gabe sehr hoher Dosen kann es zum oligurischen Nierenversagen sowie zur Beeinflussung von Nervenzellen kommen, beispielsweise in Form von zentralnervösen Erregungszuständen, Beeinträchtigung der Muskelfunktion und Krampfanfällen. Das Risiko dieser Nebenwirkungen ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion erhöht. In Einzelfällen wurden diese Effekte jedoch nur nach intravenöser Gabe beobachtet.

Therapie

Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Im Falle einer Überdosierung gibt es kein spezifisches Antidot. Die Behandlung umfasst symptomatische Maßnahmen mit besonderem Augenmerk auf die Aufrechterhaltung des Wasser- und Elektrolyt-Gleichgewichts.

Ampicillin kann durch Hämodialyse, aber nicht durch Peritonealdialyse aus dem Körper entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum

ATC-Code: J01CA01

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Ampicillin beruht auf der Hemmung der bakteriellen Wandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie den Transpeptidasen. Dadurch entsteht eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt hauptsächlich davon ab, wie lange der Wirkstoffspiegel von Ampicillin über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Mikroorganismus bleibt.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Ampicillin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Beta-Lactamasen: Ampicillin verfügt nur über eine geringe Beta-Lactamase-Stabilität, so dass es nicht gegen Beta-Lactamase-bildende Bakterien wirkt. Von einigen Bakterienspezies bilden nahezu alle Stämme Beta-Lactamase. 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 Efflux-Pumpen kann Ampicillin aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine vollständige Kreuzresistenz von Ampicillin besteht mit Amoxicillin sowie teilweise mit anderen Penicillinen und Cephalosporinen.

Grenzwerte

Definitionen - **S**: empfindlich bei Standardexposition; **I**: empfindlich bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

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 (v. 12.0)

Erreger	S	R
<i>Enterobacterales</i> ¹	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ²	--- ²	--- ²
<i>Enterococcus</i> spp. ³	≤ 4 mg/l ⁴	> 8 mg/l ⁴
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C und G) ⁵	--- ⁵	--- ⁵
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Infektionen außer Meningitis)	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Meningitis)	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptokokken der “Viridans”-Gruppe	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> (Infektionen außer Meningitis) ⁶	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ⁷	--- ⁷	--- ⁷
<i>Moraxella catarrhalis</i> ⁸	--- ⁸	--- ⁸
<i>Neisseria meningitidis</i> (Infektionen außer Meningitis) ⁹	≤ 0,125 mg/l	> 1 mg/l
<i>Listeria monocytogenes</i> (IV)	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
PK-PD (Nicht-spezifische Grenzwerte)	≤ 2 mg/l	> 8 mg/l

- Die Grenzwerte von *Enterobacterales* für Aminopenicillin basieren auf intravenöser Anwendung. Grenzwerte für andere Infektionen werden derzeit überprüft.
- Die meisten *S. aureus* sind Penicillinase-Produzenten und einige sind Methicillin-resistent. Beide Mechanismen machen sie resistent gegen Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin und Ticarcillin. Isolate, die auf Benzylpenicillin und Cefoxitin als empfindlich getestet wurden, können als empfindlich gegenüber allen Penicillinen gemeldet werden. Isolate, die gegenüber Benzylpenicillin resistent, aber gegenüber Cefoxitin empfindlich sind, sind gegenüber β-Lactam-β-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen, den Isoxazolylpenicillinen (Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin) und Nafcillin empfindlich. Cefoxitin-resistente Isolate sind gegen alle Penicilline resistent.
- Aminopenicillin-Grenzwerte bei Enterokokken basieren auf intravenöser Anwendung.
- Aus Ampicillin kann auf die Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (mit und ohne Beta-Lactamase-Hemmer) geschlossen werden. Ampicillin-Resistenz ist bei *E. faecalis* ungewöhnlich (mit MHK bestätigen), bei *E. faecium* jedoch häufig.
- Die Empfindlichkeit von *Streptococcus* (Gruppen A, B, C und G) gegenüber Penicillinen wird aus der Benzylpenicillin-Empfindlichkeit (andere Indikationen als Meningitis) abgeleitet, mit Ausnahme von Phenoxymethylpenicillin und Isoxazolylpenicillinen für *Streptococcus* (Gruppe B).
- Beta-Lactamase-positive Isolate können als resistent gegen Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin ohne Inhibitoren gemeldet werden. Zum Nachweis der Beta-Lactamase können Tests auf Basis eines chromogenen Cephalosporins verwendet werden.
- Es muss immer auf Beta-Lactamase getestet werden (es können Tests verwendet werden, die auf einem chromogenen Cephalosporin basieren). Bei Beta-Lactamase-positiv Resistenz gegen Ampicillin und Amoxicillin melden. Wenn Beta-Lactamase negativ ist, wird die MHK von Benzylpenicillin bestimmt. Die Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin und Amoxicillin wird aus der Benzylpenicillin-MHK abgeleitet (es wird keine Benzylpenicillin-Empfindlichkeit angegeben).
- Die meisten *M. catarrhalis* produzieren Beta-Lactamase, obwohl die Beta-Lactamase-Produktion langsam ist und bei *In-vitro*-Tests zu schwachen Ergebnissen führen kann. Beta-Lactamase-Produzenten sollten als resistent gegen Penicilline und Aminopenicilline ohne Inhibitoren gemeldet werden.
- Alle Grenzwerte beziehen sich auf die intravenöse Anwendung.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Ampicillin 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: April 2022):

ÜBERLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> ° <i>Staphylococcus aureus</i> (Penicillin-sensibel) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-intermediäre Stämme) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Streptokokken der “Viridans”-Gruppe ^ ° <u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Helicobacter pylori</i> ° <u>Anaerobe Mikroorganismen</u> <i>Fusobacterium nucleatum</i> °
SPEZIES, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM BEI DER ANWENDUNG DARSTELLEN KÖNNEN
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecium</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Staphylococcus haemolyticus</i> + <i>Staphylococcus hominis</i> + <u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Campylobacter coli</i> + <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> <i>Shigella</i> spp. + <u>Anaerobe Mikroorganismen</u> <i>Prevotella</i> spp.
VON NATUR AUS RESISTENTE SPEZIES
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (Penicillin-resistent)

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Acinetobacter spp.
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter cloacae
Klebsiella spp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Stenotrophomonas maltophilia
Yersinia enterocolitica

Anaerobe Mikroorganismen

Bacteroides spp.

Andere Mikroorganismen

Chlamydia spp.
Mycoplasma 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

Verteilung

Ampicillin ist gut gewebegängig, passiert die Plazentaschranke und diffundiert in die Muttermilch. Nur 5 % der Ampicillin-Konzentration im Plasma diffundieren bei intakter Hirnhaut in den Liquor cerebrospinalis (CSF). Bei entzündeten Hirnhäuten kann die Ampicillin-Konzentration im Liquor auf 50 % der Ampicillin-Konzentration im Plasma ansteigen. Die Serumproteinbindung liegt bei 17 - 20 %. Das anzunehmende Verteilungsvolumen beträgt etwa 15 l. In der Galle werden höhere Konzentrationen beobachtet als im Serum.

Serumspiegel

Nach oraler Gabe von 1000 mg Ampicillin werden nach 90 - 120 min maximale Plasmaspiegel von etwa 5 mg/l erreicht. Nach intramuskulärer Injektion werden maximale Plasmaspiegel nach 30 - 60 Minuten erreicht.

Biotransformation

Ampicillin wird teilweise zu mikrobiologisch inaktiven Penicilloaten metabolisiert.

Elimination

Die Elimination erfolgt überwiegend renal in unveränderter Form, aber auch durch Galle und Faeces. Nach oraler Gabe werden etwa 40 % einer Dosis in unveränderter Form im Urin wiedergefunden. Nach parenteraler Gabe werden etwa 73 ± 10 % der angewendeten Dosis als unveränderte Substanz im 0- bis 12-Stunden-Urin ausgeschieden. Bis zu 10 % einer Dosis werden in Form von Biotransformationsprodukten ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 50 - 60 min. Bei Oligurie kann die Halbwertszeit auf 8 - 20 Stunden verlängert sein. Bei Neugeborenen ist die

Halbwertszeit ebenfalls verlängert (2 - 4 Stunden). Die renale Clearance von Ampicillin beträgt nach intravenöser Gabe etwa 194 ml/min.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Nach intravenöser Verabreichung wurden bei Ratten oder Kaninchen kein teratogenes Potential oder pränatale Effekte beobachtet. Bei Mehrfachdosisstudien bis zu 13 Wochen an Ratten und Hunden (2 mg/kg/Tag) traten keine Auswirkungen auf die Eierstockhistologie auf. Reversible Spermatogenese-Störungen sind bei Hunden nach Gabe von 200 mg/Tag beobachtet worden. In Tierversuchen hatte Ampicillin bei Dosen, die höher waren als beim Menschen, keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Die Lösungen des Arzneimittels sollten nicht mit Substanzen gemischt werden für die Verträglichkeitsprüfungen fehlen.

Ampicillin-Lösungen sollten nicht mit Aminoglykosiden, Metronidazol oder injizierbaren Tetracyclin-Derivaten wie Oxytetracyclin, Rolitetracyclin und Doxycyclin gemischt werden. Sichtbare Anzeichen für Inkompatibilität sind Ausfällung, Trübung und Verfärbung.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Die Injektionslösungen sollten unmittelbar nach der Rekonstitution verwendet werden. Neu zubereitete Lösungen können eine blassgelbe Farbe haben. Zur Anwendung via Infusion sollte die rekonstituierte Lösung sofort in den Infusionsbeutel gegeben werden.

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

2126 mg steriles Pulver in klaren und transparenten 20-ml-Durchstechflaschen aus Glas (Ph.Eur. Typ III) mit Chlorobutyl-Gummistopfen und Aluminium-Flip-off-Schutzkappen als Verschluss

Packungsgröße: 1, 10, 50 oder 100 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Osmolarität der finalen Lösung hängt von der verwendeten Menge an Ampicillin Eberth und dem zur Verdünnung verwendeten Lösungsmittel ab. Abhängig von der anzuwendenden Menge von Ampicillin Eberth wird zur Verdünnung Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid-Lösung empfohlen (siehe Tabelle unten).

<i>Art der Lösung</i>	<i>Anleitung zur Rekonstitution</i>
Lösung zur intravenösen Injektion	2 g in 20 ml Wasser für Injektionszwecke auflösen.

Intravenöse Injektion

Zur Herstellung der Injektionslösung durch Rekonstitution den Inhalt einer Durchstechflasche mit Wasser für Injektionszwecke auflösen (siehe Tabelle oben). Gut schütteln, bis die Lösung klar wird.

Intravenöse Infusion

Zuerst wie im Abschnitt „Intravenöse Injektion“ beschrieben rekonstituieren, bevor mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) - Injektionslösung verdünnt wird.

Die Konzentration der verdünnten Lösung sollte 30 mg/ml nicht überschreiten. Die Dauer zwischen der Zubereitung der Infusionslösung und dem Ende der Infusion sollte idealerweise 45 Minuten nicht überschreiten.

Die Lösungen sind immer unmittelbar vor Gebrauch herzustellen und auf Klarheit zu prüfen. Nur klare Lösungen zur Injektion oder Infusion verwenden. Keine Lösungen mit Trübung oder Niederschlag verwenden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Deutschland
Tel.: +49 9628 92 37 67-0
Fax: +49 9628 92 37 67-99
info@eberth.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

7006060.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

20.01.2023

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig