

Ampicillin-MIP 1 g

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ampicillin-MIP 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 1 g Ampicillin (als Ampicillin-Natrium).

3. DARREICHUNGSFORM

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ampicillin-MIP ist in allen Altersgruppen zur Behandlung der folgenden Infektionen indiziert, die durch Ampicillin-empfindliche gramnegative und grampositive Erreger verursacht werden.

- Infektionen oder Mischinfektionen der oberen Atemwege und des HNO-Bereichs: akute Sinusitis (fachgerecht diagnostiziert), akute Otitis media
- Infektionen der unteren Atemwege: akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis
- Ambulant erworbene Pneumonie
- Weichteilinfektionen: Wundinfektionen, Infektionen nach Tierbissen
- Infektionen des Urogenitaltrakts: akute und chronische Pyelonephritis, Pyelitis, Zystitis, Urethritis
- Infektionen der weiblichen Genitalien und des kleinen Beckens: fieberhafter Abort, Salpingitis, Endo- und Parametritis, Beckenperitonitis, Wochenbettfieber
- Infektionen des Gastrointestinaltraktes: Salmonellose, Shigellose, Typhus, Paratyphus; auch Therapie von Salmonellen-Dauerausscheidern
- Infektionen der Gallenwege: Cholangiolitis, Cholangitis, Cholezystitis
- Akute und latente Listeriose, Leptospirose (mögliche gleichzeitige Anwendung mit Gentamicin), Listerienmeningitis (gleichzeitige Anwendung mit Chloramphenicol)
- Endokarditis (Koadministration mit Aminoglykosiden)
- Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben aufgeführten Infektionen auftritt oder bei der ein Zusammenhang damit vermutet wird
- Endokarditisprophylaxe bei Risikopatienten.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Für eine genaue Dosierung ist Ampicillin-MIP in verschiedenen Stärken erhältlich. Die Höhe der Dosis von Ampicillin ist abhängig vom Alter, Körpergewicht und der Nierenfunktion des Patienten, vom Schweregrad und dem Ort der Infektion und dem vermuteten oder nachgewiesenen Erreger.

Allgemeine Dosierungsempfehlungen für Ampicillin

Patientengruppe	Dosierung
Erwachsene und Jugendliche	2 g - 6 g / Tag
Kinder und Kleinkinder (1 Monat - 12 Jahre)	25 mg - 50 mg/kg Körpergewicht alle 6 Stunden
Neugeborene < 7 Tage	30 mg - 60 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden
Neugeborene 7 - 21 Tage	30 mg - 60 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden
Neugeborene 21 - 28 Tage	30 mg - 60 mg/kg Körpergewicht alle 6 Stunden

Dosierungsempfehlungen bei Listerienmeningitis und anderen schweren Infektionen

Patientengruppe	Dosierung
Erwachsene und Jugendliche	8 g - 16 g / Tag intravenös als Kurzinfusion
Kinder und Kleinkinder (1 Monat - 12 Jahre)	50 mg/kg Körpergewicht alle 4 - 6 Stunden (max. 2 g alle 4 Stunden)
Neugeborene < 7 Tage	100 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden
Neugeborene 7 - 21 Tage	100 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden
Neugeborene 21 - 28 Tage	100 mg/kg Körpergewicht alle 6 Stunden

Bei Meningitis sollte die Wiederherstellung der Blut-Hirn-Schranke nach Besserung berücksichtigt werden und die Dosis dementsprechend nicht reduziert werden. Infektionen mit hochempfindlichen Bakterien oder an Infektionsorten, an denen hohe Wirkstoffkonzentrationen erzielt werden, können mit Tagesdosen therapiert werden, die im unteren Bereich der oben aufgeführten Dosierungsempfehlungen liegen.

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

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

Dosierungsempfehlungen bei eingeschränkter Nierenfunktion und Neugeborenen

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

Kreatinin-Clearance	Serum-kreatinin	Empfohlene Ampicillin-Dosis
> 30 ml/min	2,0 mg/dl	Normale Dosis
30 - 20 ml/min	2 - 4 mg/dl	² / ₃ der normalen Dosis
< 20 ml/min	> 4 mg/dl	¹ / ₃ der normalen Dosis

Dauer der Anwendung

Infektionen des Urogenitaltrakts: 4 - 10 Tage
Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken: mindestens 10 Tage
Pneumonie: 10 - 14 Tage
Typhus: 14 Tage
Endokarditis: 4 - 6 Wochen
Andere Infektionen: 48 Stunden nach Abklingen der Krankheitszeichen oder 7 Tage nach Entfieberung und klinischer Besserung.

Art der Anwendung

Zur intramuskulären oder intravenösen Anwendung nach Rekonstitution/ Verdünnung. Ampicillin-MIP ist durch intravenöse Injektion oder Infusion oder mittels tiefer intramuskulärer Injektion anzuwenden. Die intramuskuläre Anwendung sollte jedoch nur in Betracht gezogen werden, wenn die intravenöse Anwendung nicht möglich oder für den Patienten weniger geeignet ist.

Intramuskuläre Injektionen sollten tief in einen großen Muskel erfolgen und aufgrund des Volumens der rekonstituierten Lösung sollten nicht mehr als 500 mg (entsprechend 3 ml) an einer Stelle auf einer Seite injiziert werden.

Intravenöse Injektionen müssen langsam über einen Zeitraum von 3 - 5 Minuten erfolgen.

Bei Infusionen sollte die Infusionsdauer zwischen 15 und 20 Minuten betragen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen ein anderes Penicillin.

Schwere unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. Anaphylaxie) gegen andere Beta-Lactam Antibiotika (Cephalosporine, Monobactame oder Carbapeneme) in der Vorgeschichte.

Gelbsucht oder Leberfunktionsstörung aufgrund von Ampicillin in der Vorgeschichte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ampicillin sollte vermieden werden, wenn der Verdacht auf eine infektiöse Mononukleose besteht oder der Patient an einer Zytomegalie-Virus-Infektion oder einer lymphatischen Leukämie leidet, da nach der Anwendung von Ampicillin das Auftreten

Ampicillin-MIP 1 g

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung



eines Hautausschlags mit diesen Erkrankungen in Verbindung gebracht wird.

Bei Auftreten einer Allergie vom "Soforttyp" (z.B. Urticaria, Anaphylaxie) ist die Behandlung abbrechen und der Patient mit den üblichen Arzneimitteln wie Antihistaminika und, falls erforderlich, Adrenalin und Kortikosteroiden zu behandeln.

Bei Patienten mit allergischer Diathese oder 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.

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

Bei Patienten, die mit Penicillin behandelt wurden, sind schwerwiegende und mitunter tödlich verlaufende (anaphylaktische) 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 Anwendung von Antibiotika zur Behandlung von Cholangitis und Cholezystitis ist nur in leichteren Fällen ohne stärkere Cholestase geeignet.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Ausscheidung von Ampicillin verzögert.

In Abhängigkeit vom Schweregrad der Funktionseinschränkung kann es notwendig sein, die Tageshöchstdosis zu reduzieren

Bei einer Langzeitbehandlung mit hohen Dosen werden Leberfunktionskontrollen und bei vorgeschädigter Niere oder auftretenden Hautaffektionen Urinuntersuchungen und Nierenfunktionstests empfohlen.

Blutbildkontrollen sind angezeigt, um antikörperbedingte Reaktionen des hämatopoetischen Systems, vor allem aber eine hämolytische Anämie zu erfassen.

Die Möglichkeit einer Superinfektion mit Pilzen oder resistenten Bakterien sollte bei Langzeitbehandlung berücksichtigt werden

Bei Infusion ist die Applikationsstelle alle 48 Stunden zu wechseln. Bei Auftreten von Sekundärinfektionen sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

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 Ampicillin sofort abzusetzen und eine geeignete Behandlung einzuleiten. Antiperistaltische Arzneimittel sind kontraindiziert.

Dieses Arzneimittel enthält 63 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 3,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bakteriostatische Antibiotika

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

Probenecid

Gleichzeitige Anwendung von Probenecid führt durch Hemmung der renalen Elimination zu höheren und längeren Plasmakonzentrationen von Ampicillin. Daher kann Probenecid die Gewebeverteilung und -diffusion von Ampicillin reduzieren.

Allopurinol

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

Atenolol

Ampicillin kann die Ausscheidung von Atenolol über den Urin reduzieren.

Antikoagulantien

Die gleichzeitige Anwendung von Antikoagulantien vom Cumarin-Typ kann die Blutungsneigung erhöhen. Es wurde von einer Verlängerung der Prothrombinzeit bei Patienten, die Ampicillin erhalten haben, berichtet. Adäquates Monitoring sollte bei einer gleichzeitigen Verordnung von Ampicillin und Antikoagulantien durchgeführt werden. Eine Dosisanpassung von oral angewendeten Antikoagulantien kann ebenfalls erforderlich sein.

Typhus-Impfstoff

Die Wirksamkeit eines oralen Typhus-Impfstoffs kann herabgesetzt sein, wenn Ampicillin gleichzeitig angewendet wird.

Methotrexat

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

Digoxin

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

Labortests

Bei hohen Ampicillin-Konzentrationen im Urin kann es unter Anwendung nicht-enzymatischer Bestimmungsmethoden zu falsch-positiven Urin-Glucose-Reaktionen kommen. Ebenso kann der Nachweis von Urobilinogen gestört sein.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Ampicillin bei Schwangeren vor. Diese Daten lassen nicht auf Nebenwirkungen 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 wird in die Muttermilch ausgeschieden. 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 nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es sind keine humanen 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 Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings können seltene Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) zu Risiken bei der Ausübung der genannten Tätigkeiten führen. Dies gilt insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die nach MedDRA-Systemorganklasse sortierten Nebenwirkungen aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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)

Ampicillin-MIP 1 g

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung



Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
					Superinfektion mit resistenten Bakterien oder Pilzen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
			Hämolytische Anämie	Myelosuppression, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Leukopenie, Eosinophilie, Anämie, Panzytopenie, Verlängerung der Blutungs- und Prothrombinzeit ¹	
Erkrankungen des Immunsystems					
			Arzneimittelfieber, Serumkrankheit	Anaphylaktische Reaktionen inkl. anaphylaktischer Schock	Jarisch-Herxheimer-Reaktion ²
Erkrankungen des Nervensystems					
			Schwindel, Kopfschmerzen		Geschmacksstörung, zentralnervöse Erregungszustände, Myoklonie und Krämpfe (bei eingeschränkter Nierenfunktion oder Anwendung sehr hoher Dosen)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
			Larynx-Ödem		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
		Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Diarrhöe ³ , pseudomembranöse Kolitis ⁴			Stomatitis, Glossitis, Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen					
			Hepatitis, cholestatische Gelbsucht	Vorübergehender Anstieg der Transaminase	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Juckreiz, Hautausschlag, Pruritus, Exanthem	Morbilliformer Ausschlag ⁵		Lyell-Syndrom, allergische Vaskulitis, Stevens-Johnson-Syndrom	Angioneurotisches Ödem (Überempfindlichkeitsreaktion), exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
				Arthralgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
			Kristallurie (bei hochdosierter intravenöser Gabe)	Interstitielle Nephritis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	Schwellung, Schmerzen, lokalisierte Phlebitis.			Fieber	
¹ Diese Nebenwirkungen sind normalerweise nach Absetzen der Behandlung reversibel. ² Bei der Behandlung von Typhus abdominalis, Leptospirosen oder bei einer Syphilisbehandlung ausgelöst durch Bakteriolyse. ³ Diese Nebenwirkungen sind in der Regel leichter Natur und klingen häufig während oder ansonsten nach Absetzen der Behandlung ab. ⁴ Siehe Abschnitt 4.4. ⁵ Der typische, masernartige Hautausschlag entwickelt sich mehrere (8 - 10) Tage nach Behandlungsbeginn. Bei wiederholter Anwendung tritt er am 2. - 3. Tag auf. Das Exanthem klingt im Allgemeinen trotz Fortsetzung der Behandlung innerhalb weniger Tage ab. Exantheme scheinen bei Virusinfekten, bei Niereninsuffizienz oder bei Dosen über 6 g/Tag häufiger als sonst vorzukommen.					

Ampicillin-MIP 1 g**Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung****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

Bei Überdosierung von Aminopenicillinen sind in Einzelfällen urologische Symptome wie Hämaturie und Kristallurie, hämorrhagische Zystitis, interstitielle Nephritis, Oligurie, Hyperkaliämie oder Niereninsuffizienz aufgetreten, die bisher ohne bleibende Folgen reversibel verliefen. Das Risiko dieser Nebenwirkungen ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Epilepsie und Meningitis erhöht. Werden hohe Liquor-Konzentrationen erreicht, kann es zu neurologischen Symptomen bis hin zu Krampfanfällen kommen.

Die Behandlung einer Überdosis umfasst eine sorgfältige Überwachung der Vitalfunktionen und symptomatischer Maßnahmen mit besonderem Augenmerk auf die Aufrechterhaltung des Wasser- und Elektrolyt-Gleichgewichts. Im Falle einer

Überdosierung gibt es kein spezifisches Antidot. Ampicillin kann durch Hämodialyse 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

Ampicillin ist ein halbsynthetisches, nicht Beta-Lactamase-festes Aminopenicillin.

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 kommt es zu einer bakteriziden Wirkung.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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 Gramnegativen 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

Folgende Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) wurden vom *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST, Version 14.0) ermittelt.

Organismus	Grenzwert	
	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacterales</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	^{1,2}	^{1,2}
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppe A, B, C, G)	³	³
<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 influenza</i> (Infektionen außer Meningitis)	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	⁴	⁴
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	⁵	⁵
<i>Neisseria meningitidis</i> (Infektionen außer Meningitis)	≤ 0,125 mg/l	> 1 mg/l
<i>Listeria monocytogenes</i> (alle Indikationen)	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Pasteurella</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> und <i>A. urinea</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l

- Die meisten Staphylokokken bilden Penicillinase und einige sind resistent gegenüber Methicillin. Beide Mechanismen machen Staphylokokken resistent gegenüber Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin und Ticarcillin. Keine derzeit verfügbare Methode kann die Penicillinase-Produktion in allen Staphylokokken-Arten zuverlässig nachweisen, jedoch lässt sich eine Methicillin-Resistenz mit Cefoxitin wie beschrieben nachweisen
- Ampicillin-empfindlicher *S. saprophyticus* ist *mecA*-negativ und empfindlich gegenüber Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (ohne oder mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor).
- Die Empfindlichkeit von *Streptococcus* (Gruppen A, B, C und G) gegenüber Penicillinen wird aus der Benzylpenicillin-Empfindlichkeit (andere Indikationen als Meningitis) abgeleitet.
- Die meisten *M. catarrhalis* produzieren Beta-Lactamase und sollten ohne Inhibitoren als resistent gemeldet 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).

Ampicillin-MIP 1 g

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung



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.

Üblicherweise empfindliche Arten
grampositive Aerobe: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> ° <i>Staphylococcus aureus</i> (Penicillin-sensitiv) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-intermediäre Stämme) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ^ °
gramnegative Aerobe: <i>Helicobacter pylori</i> °
Anaerobe: <i>Fusobacterium nucleatum</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
grampositive Aerobe: <i>Enterococcus faecium</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Staphylococcus haemolyticus</i> + <i>Staphylococcus hominis</i> +
gramnegative Aerobe: <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. +
Anaerobe: <i>Prevotella</i> spp.
Von Natur aus resistente Spezies
grampositive Aerobe: <i>Staphylococcus aureus</i> (Penicillin-resistent)
gramnegative Aerobe: <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <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: <i>Bacteroides</i> spp.
Andere: <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> 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

Resorption

Nach intramuskulärer Injektion werden maximale Plasmaspiegel nach etwa 60 min erreicht.

Verteilung

Ampicillin verteilt sich weitgehend in Geweben und Körperflüssigkeiten, einschließlich entzündlicher Exsudate. Bei intakter Leberfunktion werden hohe Konzentrationen in der Galle erreicht. 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. Ampicillin ist plazentagängig und wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die Serumproteinbindung ist gering (17 - 20 %). Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 15 l.

Biotransformation

Ampicillin wird teilweise zu mikrobiologisch inaktiven Penicilloaten abgebaut.

Elimination

Ampicillin wird überwiegend renal eliminiert mit einer Halbwertszeit von 1 - 2 Stunden. Ein großer Teil (ca. 70 %) der angewendeten Dosis liegt im Urin 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, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität 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, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Rekonstitution

Die rekonstituierte/verdünnte Lösung sollte sofort verwendet 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

8 ml Durchstechflaschen aus farblosem Glas (Typ III), verschlossen mit einem Chlorbutylgummi-Stopfen (Typ I) und einer Aluminium-Schutzkappe (mit oder ohne grauem Plastik-Flip-Off-Deckel).

Packungsgrößen:

1 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Zubereitung

Art der Anwendung	Anleitung zur Rekonstitution
Intramuskuläre Injektion	Das Pulver in 6 ml Wasser für Injektionszwecke auflösen.
Intravenöse Injektion	Das Pulver in 7,4 ml Wasser für Injektionszwecke auflösen.

Intramuskuläre Injektion

Zur Herstellung der Injektionslösung den Inhalt einer Durchstechflasche mit Wasser für Injektionszwecke auflösen (siehe Tabelle oben). Gut schütteln, bis die Lösung klar wird. Intramuskuläre Injektionen sollten tief in einen großen Muskel erfolgen und aufgrund des Volumens der rekonstituierten Lösung sollten nicht mehr als 500 mg (entsprechend 3 ml) an einer Stelle auf einer Seite injiziert werden.

Intravenöse Injektion

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

Ampicillin-MIP 1 g

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung



Intravenöse Infusion

Zuerst wie im Abschnitt "Intravenöse Injektion" beschrieben rekonstituieren, bevor mit einer der folgenden kompatiblen Infusionslösungen verdünnt wird:

- Natriumchlorid-Lösung 9 mg/mL (0,9 %)
- Glucose-Lösung 50 mg/mL (5 %)
- Ringer-Laktat-Lösung

Die Konzentration der verdünnten Lösung sollte 30 mg/ml nicht überschreiten.

Die Durchstechflasche vor der Anwendung einer Sichtprüfung unterziehen.
Es dürfen nur Lösungen verwendet werden, die klar und praktisch frei von Partikeln sind.
Die Farbe der Lösung variiert von farblos bis hellgelb.

Die rekonstituierte Lösung ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Tel. 06842 9609 0
info@mip-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7011591.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

08. Juli 2024

10. STAND DER INFORMATION

06/2025

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig