

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Unacid® 750 mg
250 mg Sulbactam und 500 mg Ampicillin
Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Unacid® 1,5 g
0,5 g Sulbactam und 1 g Ampicillin
Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Unacid® 3 g
1 g Sulbactam und 2 g Ampicillin
Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Sulbactam-Natrium, Ampicillin-Natrium

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Unacid 750 mg:
Eine Durchstechflasche mit 805,5 mg Pulver enthält 273,5 mg Sulbactam-Natrium, entsprechend 250 mg Sulbactam, und 532 mg Ampicillin-Natrium, entsprechend 500 mg Ampicillin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Der Natriumgehalt pro Durchstechflasche beträgt ca. 2,5 mmol.

Unacid 1,5 g:
Eine Durchstechflasche mit 1.611 mg Pulver enthält 547 mg Sulbactam-Natrium, entsprechend 0,5 g Sulbactam, und 1.064 mg Ampicillin-Natrium, entsprechend 1 g Ampicillin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Der Natriumgehalt pro Durchstechflasche beträgt ca. 5 mmol.

Unacid 3 g:
Eine Infusionsflasche mit 3.222 mg Pulver enthält 1.094 mg Sulbactam-Natrium, entsprechend 1 g Sulbactam, und 2.128 mg Ampicillin-Natrium, entsprechend 2 g Ampicillin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Der Natriumgehalt pro Infusionsflasche beträgt ca. 10 mmol.

Jede Darreichungsform von Unacid enthält Ampicillin-Natrium und Sulbactam-Natrium im Verhältnis 2 : 1.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung/Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sulbactam/Ampicillin ist gegen eine Vielzahl grampositiver und gramnegativer Erreger wirksam, einschließlich *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* (einschließlich Penicillin-resistenter und einiger Methicillin-resistenter Stämme); *Streptococcus pneumoniae* und andere Streptokokken-Arten; *Enterococcus faecalis*; *Haemophilus influenzae* und *Haemophilus parainfluenzae* (Betalaktamase-positive und -negative Stämme); *Branhamella catarrhalis*;

E. coli (der größte Teil der Stämme); *Klebsiella*-Arten (der größte Teil der Stämme); *Proteus*-Arten (indolpositiv und indolnegativ); *Enterobacter*-Arten (außer *Enterobacter cloacae*); *Neisseria gonorrhoeae* und *Neisseria meningitidis*; Anaerobier einschließlich *Bacteroides fragilis*.

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

Unacid ist geeignet zur Behandlung von Infektionen, die durch Sulbactam-/Ampicillin-empfindliche Erreger verursacht sind, z. B. Infektionen

- der oberen und unteren Atemwege,
- der Nieren und der ableitenden Harnwege,
- des Bauchraumes,
- der Geschlechtsorgane einschließlich Gonorrhoe,
- der Haut und Weichteilgewebe,

sowie zur perioperativen Prophylaxe bei schweren Eingriffen in der Abdominalchirurgie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt für Erwachsene 0,75 bis 3 g Unacid alle 6 bis 8 h. Die Tageshöchstdosis für Erwachsene beträgt 12 g Unacid (entsprechend 4 g Sulbactam und 8 g Ampicillin).

Abhängig von der Schwere der Erkrankung kann eine häufigere oder seltenere Unacid-Gabe indiziert sein. Weniger schwere Erkrankungen können mit einer Unacid-Gabe alle 12 Stunden behandelt werden.

Zur Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoe wird Unacid als eine intramuskuläre Einzeldosis von 3 g (entsprechend 1 g Sulbactam und 2 g Ampicillin) gegeben. Zusätzlich sollte hier 1 g Probenecid eingenommen werden, um länger anhaltende Serumspiegel der Wirkstoffe zu erreichen.

Auch bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance gleich oder unter 30 ml/min) verhält sich die Ausscheidungskinetik von Sulbactam und Ampicillin gleich, sodass auch die entsprechenden Plasmaverhältnisse konstant bleiben. Die Dosierungsintervalle von Unacid sollten bei solchen Patienten in Übereinstimmung mit dem üblichen Vorgehen bei der Ampicillin-Therapie verlängert werden.

Dosierungsempfehlung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosierungsintervall
> 30	6 bis 8 h
15 bis 30	12 h
5 bis 14	24 h
< 5	48 h

Sulbactam und Ampicillin werden beide gleichermaßen durch eine Hämodialysebehandlung aus dem Blutstrom eliminiert. Die Unacid-Gabe sollte deshalb unmittelbar im Anschluss an die Dialyse erfolgen und dann in 48-stündigen Intervallen bis zur folgenden Dialysebehandlung.

Zur Prophylaxe chirurgischer Infektionen sollten 1,5 bis 3 g Unacid bei der Narkoseeinleitung gegeben werden, sodass während des Eingriffs ausreichend Zeit gegeben ist, um wirksame Konzentrationen im Serum und Gewebe zu erreichen. Die Unacid-Gabe kann 6- bis 8-stündlich wiederholt werden. 24 h nach dem chirurgischen Eingriff wird die prophylaktische Unacid-Gabe im Allgemeinen beendet, es sei denn, eine therapeutische Unacid-Gabe ist indiziert.

Kinder und Jugendliche
Kinder, Kleinkinder und Säuglinge ab der 2. Lebenswoche erhalten im Allgemeinen eine Tagesdosis von 150 mg Unacid pro kg Körpergewicht (entsprechend 50 mg Sulbactam pro kg Körpergewicht und 100 mg Ampicillin pro kg Körpergewicht), aufgeteilt in Einzeldosen alle 6 oder 8 h.

Neugeborene erhalten in der 1. Lebenswoche 75 mg Unacid pro kg Körpergewicht pro Tag (entsprechend 25 mg Sulbactam pro kg Körpergewicht und 50 mg Ampicillin pro kg Körpergewicht), aufgeteilt in Einzeldosen alle 12 h.

Frühgeborene erhalten in den ersten 4 bis 6 Lebenswochen 75 mg Unacid pro kg Körpergewicht pro Tag (entsprechend 25 mg Sulbactam pro kg Körpergewicht und 50 mg Ampicillin pro kg Körpergewicht), aufgeteilt in Einzeldosen alle 12 h.

Art der Anwendung

Intramuskuläre Anwendung

Der Inhalt einer Durchstechflasche Unacid 750 mg bzw. 1,5 g wird in 1,6 ml bzw. 3,2 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die gebrauchsfertige Lösung hat eine Konzentration von 125 mg/ml Sulbactam und 250 mg/ml Ampicillin (siehe Tabelle 1 auf Seite 2). Zur Vermeidung von Schmerzen bei der Injektion kann die Lösung mit 0,5%iger Lidocainhydrochlorid-Lösung zubereitet werden.

Intravenöse Anwendung

Zur intravenösen Anwendung kann der Inhalt einer Durchstechflasche Unacid 750 mg bzw. 1,5 g mit mindestens 1,6 ml bzw. 3,2 ml Wasser für Injektionszwecke zubereitet und nach vollständiger Auflösung der Substanz über mindestens 3 min intravenös injiziert werden. Die gebrauchsfertige Lösung hat eine Konzentration von 125 mg/ml Sulbactam und 250 mg/ml Ampicillin (siehe Tabelle 1).

Intravenöse Kurzinfusion

Der Inhalt einer Durchstechflasche Unacid 750 mg bzw. 1,5 g wird wie zur intravenösen Anwendung in Wasser für Injektionszwecke oder isotonomischer Kochsalzlösung gelöst und anschließend mit 50 bis 100 ml einer der folgenden Infusionslösungen weiterverdünn: isotomische Kochsalzlösung, Natriumlactat-Lösung (0,167 M), 5 % Glucose in Wasser, 10 % Fructose/Glucose (1 : 1) in Wasser, lactathaltige Ringer-Lösung. Die fertige Lösung wird während 15 bis 30 Minuten intravenös infundiert. Die gebrauchsfertige Lösung hat eine Konzentration von 2,5 bis 10 mg/ml Sulbactam und 5 bis 20 mg/ml Ampicillin.

Der Inhalt einer Durchstechflasche Unacid 1,5 g kann auch direkt mit 50 ml einer der oben aufgeführten Infusionslösungen (nicht

Tabelle 1

Dosis (g)	Äquivalenzdosis von Sulbactam-Ampicillin (g)	Volumen des Verdünnungsmittels (ml)	Konzentration der gebrauchsfertigen Lösung (mg/ml)
0,75	0,25–0,5	1,6	125–250
1,5	0,5–1,0	3,2	125–250
3,0	1,0–2,0	100	10–20

mit Wasser für Injektionszwecke) gelöst und über 15 bis 30 Minuten infundiert werden.

Der Inhalt einer Infusionsflasche Unacid 3 g wird in 100 ml einer der oben aufgeführten Infusionslösungen (nicht mit Wasser für Injektionszwecke) gelöst und während 15 bis 30 min infundiert. Die gebrauchsfertige Lösung hat eine Konzentration von 10 mg/ml Sulbactam und 20 mg/ml Ampicillin (siehe Tabelle 1).

Vor Anwendung der gebrauchsfertigen Lösung soll das Pulver vollständig aufgelöst sein. Hierzu wird eine visuelle Kontrolle nach Auflösung des Schaums durchgeführt.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Krankheitsverlauf. Abhängig von der Schwere der Infektion beträgt die Behandlungsdauer im Allgemeinen 5 bis 14 Tage. In schweren Krankheitsfällen kann über längere Zeit weiterbehandelt werden. Die Behandlung sollte bis 48 Stunden nach Abklingen des Fiebers und anderer Krankheitssymptome fortgeführt werden.

Bei der Behandlung von Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken ist aus Sicherheitsgründen eine Ausdehnung der Therapie auf mindestens 10 Tage angezeigt, um Spätkomplikationen vorzubeugen (rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis).

4.3 Gegenanzeigen

Wegen der Gefahr eines anaphylaktischen Schocks darf Unacid bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen nicht angewendet werden. Vor Beginn einer Unacid-Therapie sollten auch sorgfältig Überempfindlichkeitsreaktionen auf Cephalosporine und andere Allergene erfragt werden, da bei diesen Patienten eher mit allergischen Reaktionen unter einer Unacid-Therapie zu rechnen ist.

Bei Patienten mit Pfeifferschem Drüsenfieber oder lymphatischer Leukämie sollten gleichzeitig bestehende bakterielle Infektionen nicht mit Unacid behandelt werden, da diese Patienten häufiger zu masernähnlichen Hautreaktionen neigen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) sind bei mit Penicillinen behandelten Patienten beobachtet worden, einschließlich der intramuskulären und intravenösen Gabe von Sulbactam/Ampicillin. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Penicillin sowie gegen Cephalosporine und/oder mehrere Allergene besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten

dieser Reaktionen. Bei Auftreten von allergischen Reaktionen muss das Antibiotikum abgesetzt und entsprechende Therapiemaßnahmen müssen eingeleitet werden. Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen erfordern eine sofortige Notfallbehandlung mit Epinephrin, Sauerstoff, die intravenöse Verabreichung von Steroiden und Atemwegsicherung mit unter Umständen externer Beatmung durch Intubation (*airway management*).

Aus Vorsichtsgründen sollten bei einer Therapie, die länger als 1 Woche dauert, die Leberenzymwerte und der Kohlenhydratstoffwechsel überprüft werden, obwohl sich bei der Anwendung von Unacid bei Diabetikern kein klinisch relevanter Effekt auf die Glucoseverfügbarkeit ergab.

Bei länger dauernder Therapie (mehr als 14 d) sollten regelmäßige Kontrollen des Blutbildes sowie der Nierenfunktion durchgeführt werden. Diese Kontrollen sind vor allem wichtig bei Neugeborenen, insbesondere Frühgeborenen und Kleinkindern.

Wie bei jeder Antibiotikatherapie muss auf die Zeichen einer Überwucherung mit nicht empfindlichen Keimen (einschließlich Pilzen) geachtet werden. Sobald eine Infektion mit diesen Organismen auftritt, sollte das Präparat abgesetzt und/oder eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Bei Patienten, die Unacid erhielten, wurde über schwere Hautreaktionen wie toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), exfoliative Dermatitis und Erythema multiforme berichtet. Wenn Patienten eine schwere Hautreaktion entwickeln, sollte die Behandlung mit Unacid abgebrochen und eine entsprechende Therapiemaßnahme eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Durch die Behandlung mit Unacid können folgende Laboruntersuchungen beeinflusst werden: Nicht enzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung können ein positives Resultat ergeben. Der Urobilinogen-Nachweis kann gestört sein. Nach Verabreichung von Ampicillin an schwangere Frauen konnte eine vorübergehende Verminderung der Plasmakonzentration verschiedener Östrogene beobachtet werden. Dieser Effekt könnte auch unter Therapie mit Unacid auftreten.

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Unacid, wurde über das Auftreten von *Clostridium-difficile*-assoziierter Diarrhoe (CDAD) berichtet. Von der Ausprägung her reichten diese von leichtem Durchfall bis hin zu einer Kolitis mit letalem Ausgang. Eine Therapie mit Antibiotika verändert die normale Darmflora, was zu

einer Überwucherung mit *C. difficile* führen kann.

C. difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung von CDAD beitragen. Hypertoxin produzierende Stämme von *C. difficile* sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, da derartige Infektionen therapieresistent gegenüber einer antibiotischen Therapie sein können und eventuell eine Kolektomie notwendig machen. Eine CDAD muss daher bei allen den Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen nach einer Antibiotika-Anwendung eine Diarrhoe auftritt. Hierbei ist eine sorgfältige medikamentöse Anamnese durchzuführen, da eine CDAD bis zu 2 Monate nach Durchführung einer Antibiotikatherapie auftreten kann.

Medikamenteninduzierte Leberschädigungen einschließlich einer cholestatischen Hepatitis mit Gelbsucht wurden mit der Anwendung von Ampicillin/Sulbactam in Verbindung gebracht. Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Anzeichen und Symptomen einer beginnenden Lebererkrankung ihren Arzt zu kontaktieren.

Eine Durchstechflasche Unacid 750 mg, 1,5 g bzw. eine Infusionsflasche Unacid 3 g enthält ca. 2,5 mmol, 5 mmol bzw. 10 mmol Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen dem vorliegenden Arzneimittel und anderen Mitteln sind von Bedeutung:

Andere Antibiotika bzw. Chemotherapeutika
Sulbactam/Ampicillin sollte nicht mit bakteriostatisch wirkenden Chemotherapeutika oder Antibiotika wie z. B. Tetracyclinen, Erythromycin, Sulfonamiden oder Chloramphenicol kombiniert werden, da eine Wirkungsabschwächung möglich ist.

Allopurinol

Bei Gichtpatienten, die mit Allopurinol behandelt werden, ist bei gleichzeitiger Gabe von Sulbactam/Ampicillin die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Hautreaktionen erhöht.

Antikoagulantien

Die bei parenteral verabreichten Penicillinen auftretenden Veränderungen der Thrombozytenaggregation und Prothrombinzeit können sich bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulantien verstärken.

Methotrexat

Die gleichzeitige Gabe von Methotrexat und Penicillinen führte zu einer verminderten Methotrexat-Clearance und zu Methotrexat-Toxizität. Die Patienten sollten streng überwacht werden, eine erhöhte und verlängerte Gabe von Leukovorin ist in Erwägung zu ziehen.

Probenecid

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid führt als Folge einer Hemmung der renalen Ausscheidung (tubulären Sekretion) zu höheren und länger anhaltenden Ampicillin- und Sulbactam-Konzentrationen im Serum und Ampicillin-Konzentrationen in der Galle sowie



zu einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit und zu einem erhöhten Risiko einer Toxizität.

Hormonale Kontrazeptiva

Unter der Therapie mit Aminopenicillinen kann in seltenen Fällen die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung von hormonalen Kontrazeptiva („Pille“) in Frage gestellt sein. Es empfiehlt sich deshalb, zusätzlich nichthormonale empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisherige Untersuchungsergebnisse ergaben keinen Anhalt für eine fruchtschädigende Wirkung. Es liegen begrenzte Erfahrungen zum Einsatz von Sulbactam/Ampicillin bei termingerechter oder vorzeitiger Entbindung von 244 Frauen vor. Allerdings konnte die Unbedenklichkeit einer Sulbactam/Ampicillin-Therapie beim Menschen während der Schwangerschaft noch nicht abschließend gesichert werden.

Stillzeit

Ampicillin und Sulbactam gehen in geringem Ausmaß in die Muttermilch über. Auch über den Einsatz von Sulbactam/Ampicillin in der Stillzeit liegen nicht genügend Erfahrungen vor. Bis zur endgültigen Abklärung soll Unacid während der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung gegeben werden.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die von der alleinigen Anwendung von Ampicillin her bekannten Nebenwirkungen könnten auch bei Sulbactam-Natrium/Ampicillin-Natrium i.m./i.v. auftreten.

Alle Nebenwirkungen werden hier getrennt nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt. Innerhalb einer Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihres Schweregrads aufgeführt.

Pseudomembranöse Kolitis

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Kolitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen Unacid sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie (z. B. Vancomycin oral 4x 250 mg täglich) einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wenn Symptome von allergischen Reaktionen (z. B. Hautausschlag; Juckreiz; urtikarielles Exanthem; makulopapulöse, masernähnliche Exantheme) auftreten, ist das Medikament abzusetzen.

Sofortige ärztliche Hilfe ist unter Umständen erforderlich bei Auftreten schwerer

akuter Überempfindlichkeitserscheinungen (Gesichtsödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, schwere Hautreaktionen wie Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse [Lyell-Syndrom], Herzjagen, Atemnot, Arzneimittelfieber, Eosinophilie, Serumkrankheit, hämolytische Anämie, allergische Vaskulitis und Nephritis, Blutdruckabfall, anaphylaktoide Reaktion, anaphylaktischer Schock).

Zwischen Hautpilzen und Penicillin kann eine Antigengemeinschaft bestehen, sodass bei Personen, die an einer Hautpilzinfektion erkrankt sind oder waren, auch bei erstmaliger Penicillin-Gabe Überempfindlichkeitsreaktionen wie nach Zweitkontakt nicht auszuschließen sind.

Das typische, masernähnliche Ampicillin-Exanthem, das 5 bis 11 Tage nach Behandlungsbeginn auftritt, lässt eine weitere Therapie mit Penicillin-Derivaten zu.

Zerebrale Krampfanfälle

Zerebrale Krampfanfälle können bei allen Penicillinen durch sehr hohe Serumspiegel auftreten. Deshalb muss insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion auf die Dosierung geachtet werden (siehe Tabelle).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Tabelle der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie Thrombozytopenie Eosinophilie	Leukopenie Neutropenie		Myelosuppression Panztytopenie Blutungszeit verlängert* Prothrombinzeit verlängert*	Hämolytische Anämie Agranulozytose Thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktischer Schock Anaphylaktoide Reaktion Gesichtsödem Zungenschwellung Innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege Urtikarielles Exanthem Makulopapulöse, masernähnliche Exantheme Herzjagen Atemnot Arznejmittelfieber Serumkrankheit Allergische Vaskulitis Blutdruckabfall
Erkrankungen des Nervensystems			Müdigkeit Kopfschmerzen		Zerebrale Krampfanfälle
Gefäßerkrankungen	Phlebitis				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfälle	Erbrechen	Übelkeit Glossitis		Pseudomembranöse Kolitis Enterokolitis Stomatitis Zungenverfärbung Meteorismus

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Leber- und Gallenerkrankungen	Hyperbilirubinämie				cholestatiche Hepatitis Cholestase hepatische Cholestase Leberfunktionsstörungen Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag (Exanthem) Rash Pruritus Schleimhautentzündungen			Stevens-Johnson-Syndrom Toxische epidermale Nekrolyse [Lyell-Syndrom] Erythema exsudativum multiforme Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) Exfoliative Dermatitis Angioödem Erythem Urtikaria (s. Abschnitt 4.4.)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Tubulo-interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle (nach intramuskulärer Anwendung)				Reaktion an der Injektionsstelle
Untersuchungen	Alaninaminotransferase erhöht Aspartataminotransferase erhöht				

* Diese Erscheinungen sind reversibel.

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

Über die akute Toxizität von Ampicillin/Sulbactam liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Bei Überdosierung können Symptome entsprechend dem Nebenwirkungsprofil (siehe Abschnitt 4.8) von Unacid auftreten. Diese beschriebenen Nebenwirkungen können in solchen Fällen möglicherweise häufiger und in stärkerer Ausprägung beobachtet werden. In sehr hohen Dosen können Betalaktam-Antibiotika zu zerebralen (epileptischen) Krämpfen führen. Da Ampicillin und Sulbactam hämodialysierbar sind, kann im Falle einer Überdosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durch Hämodialyse eine höhere Elimination erreicht werden.

Sehr selten, aber stets akut lebensbedrohlich ist das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks, der keine eigentliche Vergiftung darstellt.

Therapie

Sedierung mit Diazepam bei Krämpfen durch Überdosierung. Bei anaphylaktischem Schock sofortige Einleitung der entsprechenden adäquaten Gegenmaßnahmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Ampicillin ist ein halbsynthetisches, nicht Betalaktamase-festes Aminopenicillin. Sulbactam ist ein in seiner Struktur dem Ampicillin und anderen Penicillinen verwandter Betalaktamase-Inhibitor.

ATC-Code

J01CR21

Wirkmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Ampicillin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

In Kombination mit Sulbactam wird die Inaktivierung von Ampicillin durch bestimmte Betalaktamasen gehemmt. Sulbactam schützt Ampicillin vor dem Abbau durch die meisten Betalaktamasen von Staphylokokken sowie einigen plasmidkodierten Betalaktamasen (z. B. TEM, OXA, SHV, CTX-M) und bestimmten chromosomalkodierten Betalaktamasen von gramnegativen Bakterien. Diese Betalaktamasen kommen z. B. bei *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* und *Haemophilus influenzae* vor. Das antibakterielle Wirkungsspektrum von Ampicillin wird um Bakterien erweitert, deren Betalaktamasen durch Sulbactam hemmbar sind.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Ampicillin/Sulbactam kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Ampicillin/Sulbactam besitzt keine ausreichende Aktivität gegen Betalaktamase-bildende Bakterien, deren Betalaktamasen durch Sulbactam nicht gehemmt werden.
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Ampicillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken gegenüber Ampicillin/Sulbactam beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Methicillin (Oxacillin)-resistente Staphylokokken sind aufgrund der Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Ampicillin und allen anderen Betalaktam-Antibiotika resistent.
- Unzureichende Penetration von Ampicillin durch die äußere Zellwand kann bei gramnegativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Ampicillin aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Ampicillin/Sulbactam besteht mit Penicillinen, Cephalosporinen sowie anderen Betalaktam/Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen.

Grenzwerte

Die Testung von Ampicillin/Sulbactam erfolgt unter Verwendung einer Verdünnungsreihe von Ampicillin in Anwesenheit einer konstanten Konzentration von 4 mg/l Sulbactam. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8 mg/l ^N	> 8 mg/l ^N
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	— ¹⁾	— ¹⁾
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ²⁾	— ²⁾	— ²⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²⁾	— ²⁾	— ²⁾
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
gramnegative Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
grampositive Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte*	≤ 2 mg/l	> 8 mg/l

^N Das Nationale Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee für Deutschland hat für Enterobakterien ohne Resistenzmechanismus (Wildtyp) einen Grenzwert für den intermediären Bereich festgelegt: I: >0,5 ≤ 8 mg/l.

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

¹⁾ Für *Staphylococcus* spp. wird das Testergebnis von Oxacillin bzw. Cefoxitin übernommen. Methicillin (Oxacillin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gewertet.

²⁾ Für *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) und *Streptococcus pneumoniae* wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

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/Sulbactam in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin/Sulbactam anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2016):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i> ^o
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^o
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^o
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ^{o^}
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^{oo}
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ^o
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i> ^o
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ^o
<i>Prevotella</i> spp. ^o
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecium</i> ⁺
<i>Staphylococcus aureus</i> ^o
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>

Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

^o 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.

^{oo} Keine aktuellen Daten vorhanden; in Studien (älter als 5 Jahre) wird der Anteil resistenter Stämme mit < 10 % angegeben.

^o Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sowohl nach intravenöser als auch nach intramuskulärer Applikation von Sulbactam/Ampicillin werden hohe Serumspiegel erreicht. Die Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen an freiwilligen Probanden zeigen in Abhängigkeit von der Zeit, von der Dosis und von der Applikationsart die in Tabelle 2 genannten Serumkonzentrationen.

Durch intravenöse Applikation von Sulbactam/Ampicillin werden höhere Serumspiegelspitzenwerte erreicht als nach intramuskulärer Gabe, wobei die Bioverfügbarkeit von Sulbactam/Ampicillin nach intramuskulärer Gabe praktisch vollständig ist.

Tabelle 2

Applikationsart	Dosis	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
i.m.	0,25 g Sulb. + 0,5 g Amp.	6 9	7 12	6 12	3 6	1 2	0,3 0,4	0,1 0,2
i.m.	0,5 g Sulb. + 1 g Amp.	8 10	11 16	12 17	8 13	3 4	1 1	0,4 0,6
i.v.	0,5 g Sulb. + 1 g Amp.	21 39	15 28	9 14	4 6	1 1	0,4 0,4	0,1 0,2
i.v.	1 g Sulb. + 2 g Amp.	51 95	37 65	21 33	9 12	2 3	0,7 1	0,3 0,4

Durchschnittliche Serumkonzentrationen (mg/l)

Außerdem verteilen sich Ampicillin und Sulbactam schnell in eine Vielzahl von Geweben, Körperflüssigkeiten und Sekreten.

Die Halbwertszeit sowohl für Sulbactam als auch für Ampicillin beträgt ca. 1 h bei jungen Erwachsenen und ca. 2 h bei Personen höheren Lebensalters. Ca. 80 % beider Substanzen werden unverändert innerhalb von 8 h nach Gabe einer Einzeldosis Sulbactam/Ampicillin über die Niere ausgeschieden. Die gleichzeitige Verabreichung von Sulbactam und Ampicillin bewirkt keine klinisch relevanten Abweichungen von den kinetischen Parametern beider Substanzen bei Einzelgabe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die LD₅₀ von Sulbactam allein bei der Maus beträgt nach oraler Gabe mehr als 10 g/kg Körpergewicht, nach intravenöser Gabe ca. 3,6 g/kg Körpergewicht. Die entsprechenden Werte bei der Ratte liegen bei mehr als 4 g/kg Körpergewicht bzw. bei mehr als 3,4 g/kg Körpergewicht. Die LD₅₀ von Sulbactam/Ampicillin (1 : 2) bei der Maus nach intravenöser Gabe liegt bei ca. 1,25 g/2,5 g pro kg Körpergewicht, bei der Ratte bei ca. 1,875 g/3,75 g pro kg Körpergewicht.

Untersuchungen zur subakuten Toxizität von Sulbactam bzw. Sulbactam/Ampicillin wurden an Ratten und Hunden durchgeführt; die Sulbactam- bzw. Sulbactam/Ampicillin-Gabe erfolgte intravenös, subkutan oder oral über 17 Tage bis 10 Wochen. Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Sulbactam bzw. Sulbactam/Ampicillin wurden ebenfalls an Ratten und Hunden durchgeführt. Die Sulbactam- bzw. Sulbactam/Ampicillin-Gabe erfolgte subkutan über einen Zeitraum von 6 Monaten. Auswirkungen einer Sulbactam-Gabe wurden an der Leber festgestellt. Neben Erhöhungen der Leberenzymwerte (ASAT, ALAT, LDH) zeigte sich eine dosis- und geschlechtsabhängige Glykogenablagerung in der Leber, die sich als reversibel nach Absetzen des Medikamentes erwies. Diese Glykogenablagerung konnte keiner der bekannten Glykogenspeicherkrankheiten zugeordnet werden.

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

Die zur Teratogenität an Mäusen, Ratten und Kaninchen durchgeführten Versuche ergaben keinen Hinweis auf medikamentenbedingte Missbildungen.

Sowohl Sulbactam als auch Ampicillin zeigten keine signifikante mutagene Aktivität in einer Vielzahl von Versuchen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine sonstigen Bestandteile.

Tabelle 3

Lösungsmittel	max. Konzentration von Unacid (Sulbactam/Ampicillin)	anzuwenden innerhalb	bei einer Aufbewahrungstemperatur von
Isotonische Kochsalzlösung	bis zu 30 mg/ml	8 h	25 °C
Natriumlactat-Lösung (0,167 M)		72 h	4 °C
		8 h	25 °C
5 % Glucose in Wasser		8 h	4 °C
		2 h	25 °C
10 % Fructose/Glucose (1 : 1) in Wasser		4 h	4 °C
		3 h	25 °C
Lactathaltige Ringer-Lösung		8 h	25 °C
		24 h	4 °C

6.2 Inkompatibilitäten

Unacid sollte nicht mit Blutbestandteilen oder eiweißhaltigen Lösungen gemischt werden.

Aufgrund einer chemischen Inkompatibilität zwischen Penicillinen und Aminoglykosiden, die eine Inaktivierung von Aminoglykosiden bewirkt, sollte Unacid nicht in einer Spritze oder Infusionslösung mit Aminoglykosiden vermischt werden. Die beiden Substanzen sollten an unterschiedlichen Stellen mit einem zeitlichen Abstand von mindestens 1 h verabreicht werden.

Inkompatibel und damit getrennt zu applizieren sind außerdem: Metronidazol; injizierbare Tetracyclin-Derivate wie Oxytetracyclin, Rolitetracyclin und Doxycyclin; ferner Thiopental-Natrium; Prednisolon; Procain 2 %; Suxamethoniumchlorid und Noradrenalin. Optische Zeichen der Inkompatibilität sind Ausfällung, Trübung oder Verfärbung.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Bei Raumtemperatur beträgt die Dauer der Haltbarkeit des Pulvers 3 Jahre.

Die konzentrierte gebrauchsfertige Lösung für die intramuskuläre oder intravenöse Anwendung muss innerhalb einer Stunde nach Zubereitung verbraucht worden sein.

Die mit den in Tabelle 3 genannten Lösungsmitteln/Infusionslösungen zubereiteten Verdünnungen für die intravenöse Infusion dürfen nach Ablauf der genannten Zeitspanne nicht mehr verwendet werden.

Unacid ist weniger stabil in Lösungen, die Glucose oder andere Kohlenhydrate enthalten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung der Arzneimittel, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen zu 20 ml aus klarem, farblosem Typ-III-Glas.
Infusionsflaschen zu 100 ml aus klarem, farblosem Typ-III-Glas.

Unacid 750 mg (Durchstechflasche mit 805,5 mg Pulver):
Klinikpackung mit 25 Durchstechflaschen.

Unacid 1,5 g (Durchstechflasche mit 1.611 mg Pulver):
Klinikpackung mit 5 Durchstechflaschen.

Unacid 3 g (Infusionsflasche mit 3.222 mg Pulver):
Klinikpackung mit 5 Infusionsflaschen.

Zur Herstellung von Lösungen kann Wasser für Injektionszwecke (für Unacid 750 mg bzw. 1,5 g) bzw. isotonische Natriumchlorid-Lösung (für die Infusionsflasche Unacid 3 g und Unacid 1,5 g) verwendet werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA PFE GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 0800 8535555
Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Unacid 750 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:
6973.00.00

Unacid 1,5 g, Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:
6973.01.00

Unacid 3 g, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:
11480.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
17. August 1987

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:
02. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig