



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Unacid® PD oral
375 mg, Filmtabletten

Unacid® PD oral
375 mg/7,5 ml, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Unacid PD oral, Filmtabletten: Sultamicillin-tosilat

1 Filmtablette enthält 506,3 mg Sultamicillin-tosilat-Dihydrat, entsprechend 375 mg Sultamicillin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 48,525 mg Lactose.

Unacid PD oral, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Sultamicillin 7,5 ml (entspr. 1 Messlöffel) der zubereiteten Suspension enthalten 375 mg Sultamicillin (entspr. 5,73 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
7,5 ml (entspr. 1 Messlöffel der zubereiteten Suspension) enthalten 5,081 g Sacrose und 1,703 mmol (39,171 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORMEN

Filmtablette

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Unacid PD oral ist geeignet zur Behandlung von Infektionen, die durch Sultamicillin-empfindliche Erreger verursacht sind und einer oralen Penicillin-Therapie zugänglich sind (siehe Abschnitt 5.1), z. B.

- akute bakterielle Sinusitis,
- akute bakterielle Otitis media,
- Tonsillitis,
- ambulant erworbene Pneumonie,
- akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis,
- Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege,
- Infektionen der Haut und Weichteile.

Ferner ist Unacid PD oral bei der Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoe sowie bei Patienten, die einer Nachbehandlung mit Sultamicillin im Anschluss an eine intravenöse oder intramuskuläre Therapie mit Sulbactam/Ampicillin bedürfen, indiziert.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Unacid PD oral zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt für Erwachsene und Kinder mit einem Körpergewicht über 30 kg 375 bis 750 mg Sultamicillin (1 bis 2 Filmtabletten bzw. 7,5 bis 15 ml zubereitete Suspension) zweimal täglich.

Säuglinge, Kleinkinder und Kinder mit einem Körpergewicht von bis zu 30 kg erhalten im Allgemeinen eine Sultamicillin-Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt in 2 Einzeldosen. Hierfür wird vorzugsweise die Verwendung von Unacid PD oral Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (zur Zubereitung einer Suspension) empfohlen.

Dosierungsbeispiele für Kinder und Jugendliche

Alter (Gewicht)	Sultamicillin-Tagesdosis, entspr. 50 mg/kg Körpergewicht
1 bis 3 Jahre (ca. 10 bis 15 kg)	zweimal 5,0 bis 7,5 ml (zweimal ⅔ bis 1 Messlöffel)
3 bis 5 Jahre (ca. 15 bis 20 kg)	zweimal 7,5 bis 10,0 ml (zweimal 1 bis 1⅓ Messlöffel)
5 bis 7 Jahre (ca. 20 bis 25 kg)	zweimal 10,0 bis 12,5 ml (zweimal 1⅓ bis 1⅔ Messlöffel)
7 bis 9 Jahre (ca. 25 bis 30 kg)	zweimal 12,5 bis 15,0 ml (zweimal 1⅔ bis 2 Messlöffel)

Sulbactam und Ampicillin werden nach oraler Gabe von Sultamicillin überwiegend renal eliminiert. Da bei ihnen die Nierenfunktion noch nicht voll entwickelt ist, sollte dies bei der Gabe von Sultamicillin bei Neugeborenen berücksichtigt werden.

Zur Behandlung einer unkomplizierten Gonorrhoe kann Unacid PD oral als orale Einzeldosis von 2,25 g (= 6 Filmtabletten) gegeben werden. Zusätzlich sollte hier 1 g Probenecid eingenommen werden, um länger anhaltende Serumspiegel der Wirkstoffe zu erreichen.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wird die Ausscheidung von Sulbactam und Ampicillin in gleicher Weise verzögert. Die Dosierungsintervalle von Unacid PD oral sollten bei solchen Patienten in Übereinstimmung mit dem üblichen Vorgehen bei Ampicillin-Therapie verlängert werden.

Dosierungsempfehlungen bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance	Dosierungsintervall
5 bis 14 ml/min	24 Stunden
< 5 ml/min	48 Stunden

Art der Anwendung

Unacid PD oral kann sowohl zu als auch zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Krankheitsverlauf. Abhängig von der Schwere der Infektion beträgt sie 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 erfolgen.

Bei der Behandlung von Infektionen mit β -hämolyisierenden Streptokokken ist aus

Sicherheitsgründen eine Ausdehnung der Therapie auf mindestens 10 Tage angezeigt, um Spätkomplikationen vorzubeugen (rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis).

Unacid PD oral, Filmtabletten

Die Filmtabletten sind möglichst in aufrechter Körperhaltung mit Flüssigkeit einzunehmen, um eventuelle ösophageale Läsionen bei zu langer Verweildauer in der Speiseröhre zu vermeiden.

Unacid PD oral, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6)

Vor jedem Gebrauch schütteln!

Der Packung von Unacid PD oral Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (zur Zubereitung einer Suspension) liegt ein Messlöffel zur Verabreichung von 2,5 ml (entspr. ⅓ Messlöffel), 5 ml (entspr. ⅔ Messlöffel) bzw. 7,5 ml (entspr. 1 Messlöffel) bei.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Wegen der Gefahr eines anaphylaktischen Schocks darf Unacid PD oral bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen nicht gegeben werden. Vor Beginn einer Therapie mit Unacid PD oral sollten auch sorgfältig Überempfindlichkeitsreaktionen auf Cephalosporine und andere Allergene erfragt werden, da bei diesen Patienten eher mit allergischen Reaktionen nach einer Gabe von Unacid PD oral zu rechnen ist. Wenn allergische Reaktionen auftreten, sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine geeignete Therapie begonnen werden.

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

Bei schweren Magen-Darm-Störungen mit Erbrechen und Durchfall ist die orale Anwendung von Unacid PD oral nicht angezeigt, da eine ausreichende Resorption nicht gewährleistet ist.

Bei Säuglingen mit rezidivierenden Durchfällen sollte Unacid PD oral, mit Ausnahme einer kurzfristigen Fortführung einer parenteralen Behandlung mit Unacid, nicht eingesetzt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 PD oral bei Diabetikern kein klinisch relevanter Effekt auf die Glucoseverfügbarkeit ergab.

Bei länger dauernder Therapie (mehr als 14 Tage) sollten regelmäßige Kontrollen des Blutbilds sowie der Nieren- und Leberfunktion durchgeführt werden.

Bei länger dauernder Therapie (mehr als 14 Tage) sollten regelmäßige Kontrollen

des Blutbilds sowie der Nieren- und Leberfunktion durchgeführt werden.

Bei Patienten, die Unacid PD oral 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 PD oral abgebrochen und eine entsprechende Therapiemaßnahme eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Wie bei jeder Antibiotikatherapie muss auf 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.

Durch die Behandlung mit Unacid PD oral können folgende Laboruntersuchungen beeinflusst werden: Nicht enzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung können ein positives Resultat ergeben. Der Urobilinogennachweis 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 PD oral auftreten.

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Unacid PD oral, wurde über das Auftreten von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhöen (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 Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen nach einer Antibiotikaaanwendung eine Diarrhö 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 Unacid PD oral in Verbindung gebracht. Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Anzeichen und Symptomen einer beginnenden Lebererkrankung ihren Arzt zu kontaktieren (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Schwere anaphylaktische Reaktionen erfordern eine sofortige Notfallbehandlung mit Adrenalin. Bei Bedarf sollten Sauerstoff und/oder intravenöse Steroide verabreicht und die Atemwege kontrolliert (einschließlich Intubation) werden.

Da eine infektiöse Mononukleose viralen Ursprungs ist, sollte Ampicillin hier nicht zur Therapie eingesetzt werden. Bei einem hohen Prozentsatz der Patienten mit Mononukleose, die Ampicillin erhalten, entwickelt sich ein Hautausschlag.

Unacid PD oral Filmtabletten enthalten Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Unacid PD oral Filmtabletten nicht einnehmen.

Unacid PD oral Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält Saccharose und Natrium

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Unacid PD oral Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht einnehmen.

7,5 ml (entspr. 1 Messlöffel der zubereiteten Suspension) enthalten 5,08 g Saccharose (Zucker), entsprechend ca. 0,42 Broteinheiten (BE). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

7,5 ml (entspr. 1 Messlöffel) der zubereiteten Suspension enthalten 1,703 mmol (39,171 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (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
Unacid PD oral 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 Patienten mit Gicht, die mit Allopurinol behandelt werden, ist bei gleichzeitiger Gabe von Unacid PD oral die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Hautreaktionen erhöht.

Antikoagulanzen

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

Methotrexat

Die gleichzeitige Gabe von Methotrexat und Penicillinen führte zu einer verminderten Methotrexat-Clearance und zu einer entsprechend erhöhten Methotrexat-Toxizität. Die Patienten sollten streng überwacht werden, eine erhöhte und verlängerte Gabe von Leucovorin 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 sowie Ampicillin-Konzentrationen in der Gal-

le, einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit und einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko.

Hormonale Kontrazeptiva

Unter der Therapie mit Aminopenicillinen wie Ampicillin kann in seltenen Fällen die Zuverlässigkeit der empfängnisverhütenden Wirkung von hormonalen Kontrazeptiva infrage gestellt sein. Es empfiehlt sich deshalb, zusätzlich nicht hormonale empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

Nichtsteroidale Antirheumatika

Acetylsalicylsäure, Indometacin und Phenylbutazon können die Ausscheidung von Penicillinen verzögern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ampicillin und Sulbactam sind plazentagängig. Aus bisherigen, unzureichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Ampicillin/Sulbactam bei Schwangeren haben sich keine Anhaltspunkte für fruchtschädigende Wirkungen ergeben. Es liegen allerdings keine Erfahrungen für die Verwendung von Ampicillin/Sulbactam im 1. Trimenon der Schwangerschaft vor. In tiereperimentellen Studien mit Ampicillin und Sulbactam wurden keine reproduktionstoxikologischen Effekte beobachtet.

Vorsichtshalber sollte eine Anwendung in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt erfolgen.

Stillzeit

Ampicillin geht in die Muttermilch über. Beim gestillten Säugling können deshalb Durchfälle und Sprosspilzbesiedlung der Schleimhäute auftreten. Es sollte an die Möglichkeit einer Sensibilisierung gedacht werden. Wenn eine Behandlung der Mutter mit Unacid PD oral für dringend notwendig erachtet wird, sollte die Patientin ihr Kind während der Behandlung vorsichtshalber nicht stillen.

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 sollte jedoch berücksichtigt werden, dass es selten zum Auftreten von Benommenheit kommen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle auf den Seiten 3 bis 5

Es ist zu erwarten, dass die unter einer Ampicillin-Therapie beobachteten Nebenwirkungen auch unter Therapie mit Unacid PD oral auftreten.

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-



Organsystem	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						Candidiasis und Pathogenresistenz. Wie bei vielen anderen Antibiotika ist eine Überwucherung durch unempfindliche Organismen einschließlich Pilzen möglich. Deshalb ist auf solche Zeichen zu achten und ggf. eine geeignete Therapie einzuleiten.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			<i>Thrombozytopenie*</i>		Myelosuppression	Blutbildveränderungen wie Pancytopenie, <i>Agranulozytose*</i> , Leukopenie, <i>Neutropenie*</i> , <i>hämolytische Anämie*</i> , <i>Anämie*</i> , <i>Eosinophilie*</i> , <i>thrombozytopenische Purpura*</i> sowie eine Verlängerung der Blutungs- und Prothrombinzeit. Diese Erscheinungen sind reversibel.
Erkrankungen des Immunsystems						anaphylaktoide Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock sowie Angioödeme, allergische Reaktionen (z. B. urtikarielles Exanthem, makulopapulöse, morbilliforme Exantheme). Wenn derartige Symptome auftreten, sind das Medikament abzusetzen und der Arzt zu befragen. Eine Sofortreaktion an der Haut in Form eines urtikariellen Exanthems deutet meist auf eine echte Penicillinallergie hin und zwingt zum Therapieabbruch. Schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen können sich äußern als: Angioödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, schwere Hautreaktionen, Palpitationen, Atemnot, Arzneimittelfieber, Serumkrankheit und Nephritis, Blutdruckabfall, anaphylaktoide Reaktion, anaphylaktischer Schock. Beim Auftreten dieser Erscheinungen ist u. U. sofortige ärztliche Hilfe erforderlich. Zwischen Hautpilzen und Penicillin kann eine Antigengemeinschaft bestehen, sodass bei Personen, die an einer Hautpilzinfektion erkrankt sind oder waren, auch bei erstmaliger Penicillingabe Überempfindlichkeitsreaktionen wie nach Zweitkontakt nicht auszu-schließen sind.
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen						Anorexie

Organsystem	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000)	Sehr selten (< 1/10 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystems			Müdigkeit und Kopfschmerzen	<i>zerebrale Krampfanfälle*</i> und Benommenheit, die bei allen Penicillinen durch sehr hohe Serumspiegel auftreten können. Deshalb muss, v. a. bei eingeschränkter Nierenfunktion, auf die Dosierung geachtet werden (siehe Tabelle in Abschnitt 4.2).		neurotoxische Erscheinungen
Gefäß-erkrankungen						allergische Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Störungen im Magen-Darm-Bereich wie lockere Stühle oder Durchfälle. Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine antibiotika-bedingte pseudomembranöse Kolitis zu denken, die selten auftritt und lebensbedrohlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen Unacid PD oral sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie (z. B. Vancomycin oral, viermal 250 mg täglich) einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.	Übelkeit und Bauchschmerzen	Erbrechen und <i>Glossitis*</i>	Enterokolitis		Blähungen, Oberbauchbeschwerden, trockener Mund, Meläna, Dysgeusie, <i>Stomatitis*</i> , <i>schwarze Haarzunge*</i> und hämorrhagische Enterokolitiden
Leber- und Gallenerkrankungen			<i>Hyperbilirubinämie*</i>			<i>erhöhte Aspartat- und Alaninaminotransferase*</i> , <i>Gelbsucht*</i> , <i>cholestatische Hepatitis*</i> , <i>Cholestase*</i> , <i>hepatische Cholestase*</i> und <i>Leberfunktionsstörungen*</i> (s. Abschnitt 4.4)



Organsystem	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000)	Sehr selten (< 1/10 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschläge (Exantheme, Dermatitis, Urtikaria), Juckreiz, Schleimhautentzündungen und andere Hautreaktionen. In den meisten Fällen sind diese Störungen leichter Natur und erfordern keine Unterbrechung der Therapie. Das typische masernähnliche Ampicillin-Exanthem, das 5 bis 11 Tage nach Behandlungsbeginn auftritt, lässt eine weitere Therapie mit Penicillinderivaten zu.	<i>Stevens-Johnson-Syndrom*</i> , <i>toxisch-epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)*</i> , <i>Erythema exsudativum multiforme*</i> , <i>exfoliative Dermatitis*</i> (s. Abschnitt 4.4)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						Arthralgien
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				<i>tubulointerstitielle Nephritis*</i>		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Erschöpfung			Schleimhautentzündungen

* Die *kursiv* geschriebenen Nebenwirkungen wurden bei i.m./i.v.-Gabe von Ampicillin und/oder Sulbactam/Ampicillin beobachtet.

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 PD oral 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 ent-

sprechenden adäquaten Gegenmaßnahmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Sultamicillin ist ein oral applizierbarer Ester aus Ampicillin und dem Betalaktamase-Inhibitor Sulbactam, der im Körper schnell in seine beiden Komponenten gespalten wird.

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

ATC-Code: J01CR04

Wirkungsweise

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 bestimm-

te 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 Betalaktama-

November 2016 spcde-6v37u0-0-0

se-bildende Bakterien, deren Betalaktamasen durch Sulbactam nicht gehemmt werden.

- Reduzierte Affinität von PBP3 gegenüber Ampicillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken gegenüber Ampicillin/Sulbactam beruht auf Modifikationen vorhandener PBP3 als Folge einer Mutation. Methicillin(Oxacillin)-resistente Staphylokokken sind aufgrund der Bildung eines zusätzlichen PBP3 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 PBP3 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. 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 x 3 g bei Patienten ohne modifizierende Faktoren) bedarf.

- ¹⁾ Für *Staphylococcus* spp. wird das Testergebnis von Oxacillin 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 aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Ampicillin/Sulbactam infrage 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> (inkl. Penicillin-intermediärer Stämme)
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^o
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ^{o^}
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<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.
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.
- ^o 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

Nach oraler Gabe wird Sultamicillin während des Resorptionsvorgangs hydrolysiert, sodass Sulbactam und Ampicillin in einem molaren Verhältnis von 1 : 1 im Blutkreislauf erscheinen (375 mg Sultamicillin entsprechen 147 mg Sulbactam und 220 mg Ampicillin). Durch die Veresterung wird eine hohe orale Bioverfügbarkeit beider Stoffe ermöglicht.

Die Serumspiegelspitzenkonzentrationen von Ampicillin nach Verabreichung von Unacid PD oral sind ca. doppelt so hoch wie nach einer gleichen oralen Dosis von Ampicillin.

Die pharmakokinetischen Parameter nach Gabe von Sultamicillin-Einzeldosen an gesunde Probanden sind der Tabelle auf Seite 7 zu entnehmen.

Bei älteren Patienten und solchen mit eingeschränkter Nierenfunktion sind die Halb-



Tabelle: Pharmakokinetische Parameter nach Gabe von Sultamicillin-Einzeldosen an gesunde Probanden

Parameter	Sulbactam	Ampicillin
Halbwertszeit (h)	0,52 bis 0,92	0,74 bis 1,24
Wiederfindung im Urin (% der Dosis)	42 bis 86	42 bis 92
Serumspitzenkonzentrationen (mg/l)		
250 mg	2,6 bis 3,6	2,6 bis 4,0
375 mg	3,0	5,3
500 mg	5,1 bis 6,9	8,0 bis 8,7
750 mg	5,4 bis 8,7	9,4 bis 13,1
AUC (mg x h/l)		
250 mg	3,9 bis 4,1	4,4 bis 6,3
375 mg	5,2	9,3
500 mg	6,7 bis 9,5	11,0 bis 14,4
750 mg	9,7 bis 13,2	14,7 bis 21,8

wertszeiten verlängert. Daher ist auch bei Früh- und Neugeborenen mit einer verminderten Fähigkeit zur Ausscheidung von Sultamicillin zu rechnen. Gegebenenfalls ist die Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Die Ausscheidung von Sulbactam und Ampicillin wird aber in gleicher Weise verzögert, sodass die Konzentrationsverhältnisse von Sulbactam zu Ampicillin konstant bleiben.

Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit sowohl von Sulbactam als auch von Ampicillin beträgt nach oraler Gabe von Sultamicillin etwa 80 bis 85 %. Die Bioverfügbarkeit von Sultamicillin wird durch eine vorherige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten könnten.

Die Genotoxizitätsprüfungen zu Ampicillin ergaben keine relevanten Anhaltspunkte hinsichtlich eines mutagenen oder klastogenen Potenzials. Langzeitstudien zum tumor-erzeugenden Potenzial liegen nicht vor. Embryotoxizitätsstudien nach i.v.-Gabe an Ratten und Kaninchen ergaben keine Anhaltspunkte für ein teratogenes Potenzial oder andere pränatale Effekte. Bei Mehrfachdosisstudien bis zu 13 Wochen an Ratten und Hunden (2 mg/kg/Tag) traten keine Auswirkungen auf die Eierstock- und Hodenhistologie auf. Reversible Spermatogenesestörungen sind bei Hunden nach oraler Gabe von 200 mg/Tag über 4 Wochen beschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Unacid PD oral, Filmtabletten
Lactose, Maisstärke, Natriumsalz der Poly(O-carboxymethyl)stärke, Hyprolose, Magnesiumstearat, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Talkum, Macrogol 6000

Unacid PD oral, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Hochdispertes Siliciumdioxid, Sucrose, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat, Kirscharoma, Vanillin

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Rekonstitution von Unacid PD oral, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Die Haltbarkeit der zubereiteten Suspension beträgt 14 Tage. Zubereitete Suspension im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Unacid PD oral, Filmtabletten
Nicht über 25 °C lagern.

Unacid PD oral, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Nicht über 25 °C aufbewahren. Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Unacid PD oral, Filmtabletten
Blisterpackung aus Aluminium/PVC/PVDC

Packung mit 10 Filmtabletten **N 1**
Packung mit 20 Filmtabletten **N 2**
Klinikpackung

Unacid PD oral, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Flasche aus hochdichtem Polyethylen

Packung mit 1 Flasche mit 76,45 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zur Zubereitung von 100 ml Suspension **N 1**

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitutionsanweisungen für Unacid PD oral, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Die Einnahme darf nur nach Herstellung einer Suspension erfolgen. Hierzu wird die Flasche mit dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bis zum roten Markierungsstrich mit Wasser aufgefüllt und **sofort** kräftig geschüttelt, bis der Inhalt gleichmäßig gemischt ist; anschließend noch einmal bis zur Markierungslinie aufüllen und gut durchmischen. Die jetzt gebrauchsfertige Suspension kann bei Aufbe-

wahrung im Kühlschrank 14 Tage lang verwendet werden.

Vor jedem Gebrauch schütteln!

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Unacid PD oral, Filmtabletten
10057.00.00

Unacid PD oral, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
10057.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
25. April 1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:
11. Oktober 2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin