ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Unasyn 3 g - Trockenstechampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 1 g Sulbactam (als Natriumsalz) und 2 g Ampicillin (als Natriumsalz).

Unaysn 3 g Trockenstechampullen enthalten 230 mg Natrium pro Durchstechflasche.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
Weißes bis cremefarbiges Pulver, das nach Rekonstitution eine klare Lösung ergibt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Behandlung von Infektionen durch Sulbactam/Ampicillin-empfindliche Bakterien bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 0 Jahren (siehe Abschnitt 5.1), wie z.B.:
- Infektionen der oberen und unteren Atemwege, einschließlich Sinusitis (nach adäquater Diagnosestellung), Otitis media, Epiglottitis und bakterieller Pneumonie
- Harnwegsinfektionen (Pyelonephritis)
- Intraabdominelle Infektionen, einschließlich Peritonitis, Cholecystitis, Endometritis und bakterieller Entzündungen des kleinen Beckens
- Bakterielle Sepsis bei Komplikationen nach Behandlung von primären Infektionen durch Sulbactam/Ampicillin-empfindliche Bakterien
- Haut-, Weichteil-, Knochen- und Gelenksinfektionen
- Alternative Therapie von durch Gonokokken verursachten Infektionen

Prophylaxe von postoperativen Wundinfektionen bei Eingriffen im Bauch- und Beckenraum, z.B. bei Sectio caesarea.

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

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Unasyn zu berücksichtigen.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung
Zur i.m. und i.v. Anwendung

Anwendungshinweise
Intramuskuläre Injektion:
Unasyn 3 g wird in 6,4 ml Wasser für Injektionszwecke oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel (z.B. isotonische Kochsalzlösung, 5% Dextroselösung) gelöst. Zur Vermeidung von Schmerzen soll die Injektionslösung mit 0,5%iger Lidocainhydrochlorid-Lösung zubereitet werden. Die Lösung für die intramuskuläre Verabreichung soll innerhalb einer Stunde nach der Zubereitung verabreicht werden.

Intravenöse Injektion:
Unasyn 3 g in mindestens 6,4 ml Wasser für Injektionszwecke oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel lösen und langsam (mindestens 3 Minuten) injizieren.

Intravenöse Infusion:
Unasyn 3 g in mindestens 6,4 ml Wasser für Injektionszwecke (oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel) lösen, mit geeignetem Lösungsmittel (aber nicht mit Wasser für Injektionszwecke) zum Endvolumen der Infusion rekonstituieren und über 15-30 Minuten intravenös infundieren.

Nach Zugabe des Lösungsmittels **einige Minuten stehen lassen**, bis die Wirkstoffe gelöst sind und der Schaum verschwunden ist.

Die Fristen, innerhalb derer bei Verwendung verschiedener Lösungsmittel zur intravenösen Infusion die Verabreichung begonnen werden soll, sind aus der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Lösungsmittel	Unasyn Konzentration	Haltbarkeit
Isotonische Kochsalzlösung	bis 45 mg/ml	8 St. bei 25°C
	45 mg/ml	48 St. bei 4°C
M/6 Natrium-Laktat-Lösung	bis 30 mg/ml	72 St. bei 4°C
	bis 45 mg/ml	8 St. bei 25°C
	bis 45 mg/ml	8 St. bei 4°C
5%ige Glukoselösung	15-30 mg/ml	2 St. bei 25°C
	bis 3 mg/ml	4 St. bei 25°C
	bis 30 mg/ml	4 St. bei 4°C
5%ige Glukoselösung in 0,45% NaCl	bis 3 mg/ml	4 St. bei 25°C
	bis 15 mg/ml	4 St. bei 4°C
10%ige Invertzuckerlösung	bis 3 mg/ml	4 St. bei 25°C
	bis 30 mg/ml	3 St. bei 4°C
Ringer-Laktat-Lösung	bis 45 mg/ml	8 St. bei 25°C
	bis 45 mg/ml	24 St. bei 4°C

Dosierung

Die Dosis von Unasyn, die zur Behandlung einer bestimmten Infektion ausgewählt wird, hat folgendes zu berücksichtigen:
- die erwarteten Erreger und deren voraussichtliche Empfindlichkeit gegenüber antibakteriellen Wirkstoffen
- die Schwere und den Ort der Infektion
- das Alter, Gewicht und die Nierenfunktion des Patienten wie unten dargestellt.

Behandlung von Infektionen durch Sulbactam/Ampicillin-empfindliche Bakterien:
Erwachsene und Jugendliche ab 40 kg KG:
Tagesdosis 1,5 bis 12 g Unasyn je nach Schweregrad der Infektion, aufgeteilt in entsprechende Einzeldosen alle 6 - 8 Stunden, bei weniger schweren Infektionen alle 12 Stunden verabreichen; eine Tagesdosis von 12 g soll nicht überschritten werden.

Jugendliche bis 40 kg KG, Kinder, Kleinkinder und Neugeborene:
Jugendliche bis 40 kg KG, Kinder, Kleinkinder und Neugeborene ab der 2. Lebenswoche erhalten im Allgemeinen eine Tagesdosis von 150 mg/kg Körpergewicht (entsprechend 100 mg/kg KG/Tag Ampicillin und 50 mg/kg KG/Tag Sulbactam), aufgeteilt in Einzeldosen alle 6 oder 8 Stunden.

Bei Neugeborenen in der ersten Lebenswoche (vor allem Frühgeburten) beträgt die empfohlene Tagesdosis 75 mg/kg Körpergewicht (entsprechend 25 mg/kg KG/Tag Sulbactam und 50 mg/kg KG/Tag Ampicillin) in 2 getrennten Gaben im Abstand von 12 Stunden.

Prophylaxe von chirurgischen Infektionen:
Zur Prophylaxe chirurgischer Infektionen werden 1,5 - 3 g Unasyn bei Einleitung der Narkose verabreicht. Diese Dosen können in Abständen von 6 - 8 Stunden wiederholt werden; nach 24 Stunden wird das Präparat abgesetzt, es sei denn, es ergibt sich eine therapeutische Indikation für Unasyn.

Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoe:
Unasyn wird als intramuskuläre oder intravenöse Einzeldosis von 3 g gegeben. Zusätzlich empfiehlt sich die Einnahme von 1 g Probenecid, um länger anhaltende Serumspiegel der Wirkstoffe zu erreichen (siehe Abschnitt 4.5).

Spezielle Patientengruppen:
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:
Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance kleiner gleich 30 ml/min.) verhält sich die Ausscheidung von Sulbactam und Ampicillin gleich. Die Dosierungsintervalle von Unasyn sollen bei solchen Patienten in Übereinstimmung mit dem üblichen Vorgehen bei Ampicillin-Therapie verlängert werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Dialysepatienten:
Sulbactam und Ampicillin werden beide gleichermaßen durch Hämodialyse-Behandlung aus dem Blutstrom eliminiert. Die Unasyn-Gabe soll deshalb unmittelbar im Anschluss an die Dialyse erfolgen und dann in 48stündigen Intervallen bis zur folgenden Dialyse-Behandlung.

Ältere Patienten:
Sofern keine Niereninsuffizienz vorliegt, ist eine Dosisanpassung von Unasyn bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Dauer der Therapie:
Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Verlauf der Infektion; in der Regel wird 5 bis 14 Tage behandelt, die Therapie kann aber auch länger durchgeführt werden. Nach dem Abfiebern und dem Abklingen anderer klinischer Symptome einer bakteriellen Entzündung soll Unasyn noch 2 Tage verabreicht werden.
Die Behandlung einer Infektion mit hämolysierenden Streptokokken ist mindestens 10 Tage durchzuführen, um akutes rheumatisches Fieber und Glomerulonephritis zu verhindern.

4.3. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe sowie gegen Penicilline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Es ist zu beachten, dass eine Kreuzallergie auch gegen Cephalosporine bestehen kann.

Bei infektiöser Mononukleose und lymphatischer Leukämie ist Unasyn ebenfalls kontraindiziert, da diese Patienten häufiger zu masernähnlichen Hautreaktionen neigen.

Bei i.m. Gabe sind gegebenenfalls die Gegenanzeigen von Lidocain zu beachten.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit bekannten allergischen Erkrankungen, wie Heuschnupfen, Urtikaria oder Asthma bronchiale erhöht sich das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen.

Unter einer Therapie mit Unasyn kann es, wie bei anderen Penicillinen, vereinzelt zu einem anaphylaktischen Schock kommen. Die Gefahr einer derartigen Reaktion besteht vor allem bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Penicillin oder anderen allergischen Erkrankungen. Vor Beginn

einer Behandlung mit Unasyn soll daher geklärt werden, ob eine Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen, Cephalosporinen oder anderen Substanzen besteht.

Beim Auftreten allergischer Reaktionen ist Unasyn abzusetzen. Schwere anaphylaktische Reaktionen erfordern eine Behandlung mit Adrenalin. Sauerstoff, eventuell nach Intubation, und i.v. Glucocorticoide sind bei Bedarf zu verwenden.

Schwere Hautreaktionen, wie toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson Syndrom (SJS), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), von denen einige lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden in Verbindung mit einer Ampicillin/Sulbactam-Behandlung berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollen Patienten über die Anzeichen und Symptome informiert und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome, die auf diese Reaktionen hindeuten, auftreten, muss Ampicillin/Sulbactam sofort abgesetzt, eine geeignete Therapie eingeleitet und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient bei der Anwendung von Ampicillin/Sulbactam eine schwere Reaktion wie SJS, TEN oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Eine genaue Überwachung in Bezug auf einen Befall mit resistenten Keimen, einschließlich Pilzen, ist unerlässlich. Sollte eine Superinfektion auftreten, ist das Arzneimittel abzusetzen und/oder eine geeignete Therapie einzuleiten.

Vorsicht bei gleichzeitiger Behandlung mit Antibiotika und Glucocorticoiden wegen der Möglichkeit einer Superinfektion aufgrund der verminderten Infektionsabwehr.

Clostridium difficile-assoziierte Durchfälle (CDAD) werden bei nahezu jeder Antibiotikatherapie, einschließlich Sulbactam/Ampicillin, berichtet und deren Schweregrad kann von einer leichten Diarrhoe bis zu einer lebensbedrohlichen Colitis reichen. Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora und kann zu einem Überwuchern von *Clostridium difficile* führen.
Clostridium difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung einer CDAD beitragen. Hypertoxin-produzierende Stämme von *Clostridium difficile* führen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität, da solche Infektionen möglicherweise nicht auf eine Antibiotikatherapie ansprechen und eine Kolektomie erfordern können. CDAD muss bei allen Patienten, die nach einer Antibiotikatherapie an Durchfall leiden, in Betracht gezogen werden. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da das Auftreten von CDAD bis zu zwei Monate nach der Verabreichung von Antibiotika berichtet wurde.
Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist Unasyn sofort abzusetzen und eine entsprechende Therapie einzuleiten (z.B. Vancomycin oral). Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern unter 2 Jahren sollte eine intramuskuläre Verabreichung nur dann in Betracht gezogen werden, wenn andere Verabreichungswege nicht das gewünschte Ergebnis erwarten lassen.

Bei der Behandlung einer Gonorrhoe bei gleichzeitigem Luesverdacht sollte vor Behandlungsbeginn eine Dunkelfelduntersuchung vorgenommen werden; während der Behandlung sollten monatlich serologische Tests durch mindestens 4 Monate durchgeführt werden.

Arzneimittel-induzierte Leberschädigungen, wie cholestatische Hepatitis und Ikterus, wurden mit der Anwendung von Ampicillin / Sulbactam in Zusammenhang gebracht. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie ihren Arzt kontaktieren müssen, wenn Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Während einer langdauernden Behandlung empfiehlt es sich, die Funktion von Leber, Niere und des hämatopoetischen Systems zu kontrollieren, insbesondere bei Früh- und Neugeborenen sowie Kleinkindern.

Um die Entwicklung von Resistenzen und das Auftreten von Nebenwirkungen zu vermeiden, soll die Kombination von Ampicillin und Sulbactam nur angewendet werden, wenn die Wirksamkeit einer einzelnen Substanz nicht ausreichend ist.

Beeinflussung von Labortests:
Falsch positive nicht-enzymatische Glukose-Tests im Harn (Fehling-Probe, Benedict-Glukoseprobe, Clinitest®). In diesen Fällen soll der Glukose-Nachweis enzymatisch erfolgen. Auch der Urobilinogennachweis kann gestört sein.

Unasyn 3 g Trockenstechampullen enthalten 230 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 11,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels von 12 g (z.B. 8 g Ampicillin und 4 g Sulbactam-Natrium) (siehe Abschnitt 4.2), würde zu einer Aufnahme von 920,8 mg Natrium führen, was 46 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme entspricht. Dieses Arzneimittel wird als Arzneimittel mit hohem Natriumgehalt eingestuft. Der Natriumgehalt dieses Arzneimittels sollte insbesondere bei einer Anwendung bei Patienten unter kochsalzarmer Diät berücksichtigt werden.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung von Unasyn beeinträchtigen, wenn sie gleichzeitig angewendet werden, oder Unasyn kann deren Wirkung beeinträchtigen:

Acetylsalicylsäure, Indometacin und Phenylbutazon verzögern die Ausscheidung von Penicillinen.

Probenecid: Die renale Ausscheidung von Ampicillin und Sulbactam wird durch Probenecid vermindert; bei gemeinsamer Gabe führt dies zu einer Erhöhung und Verlängerung der Serumspiegel, einer Verlängerung der Eliminationshalbwertzeit und einem erhöhten Risiko von toxischen Reaktionen. Dieser Effekt kann aber auch in der Behandlung einiger Erkrankungen (z.B. Gonorrhoe) genützt werden, um die Serumspiegel bzw. die Wirksamkeit der Wirkstoffe zu verlängern.

Antikoagulanzien: Parenteral verabreichte Penicilline können Veränderungen in Thrombozytenaggregations- oder Gerinnungstests bewirken. Diese Wirkungen können in Verbindung mit Antikoagulanzien additiv sein.

Methotrexat: Bei gleichzeitiger Verwendung von Penicillinen und Methotrexat war die Clearance von Methotrexat verringert, was verstärkt toxische Reaktionen von Methotrexat bewirkte. Die Patienten sollten in solchen Fällen engmaschig überwacht werden, und Leucovorin (Folsäure) muss unter Umständen in höheren Dosen und über längere Zeiträume verabreicht werden.

Allopurinol: Die gleichzeitige Gabe von Allopurinol und Ampicillin führt zu einer deutlichen Erhöhung der Häufigkeit von Hautausschlägen im Vergleich zu jener bei alleiniger Gabe von Ampicillin.

Aminoglykoside: In-vitro Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Mischung von Ampicillin mit Aminoglykosiden zu einer erheblichen gegenseitigen Inaktivierung führt; bei gemeinsamer Gabe dieser beiden Arzneimittelgruppen sollten diese daher an unterschiedlichen Stellen und in einem zeitlichen Abstand von mindestens 1 Stunde verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.2).

Bakteriostatisch wirkende Arzneimittel: Eine Kombination mit bakteriostatisch wirkenden Chemotherapeutika (z.B. Tetracycline, Erythromycin, Chloramphenicol bzw. Sulfonamide) kann zu antibiotischem Antagonismus führen, eine gemeinsame Therapie sollte daher nach Möglichkeit vermieden werden.

Effekt auf Laborparameter (bei schwangeren Frauen)

Nach der Gabe von Ampicillin an schwangere Frauen wurden vorübergehende Senkungen der Plasmaspiegel von konjugierten Östrogenen, Östriol-Glukuronid, konjugierten Östron und Östradiol beobachtet. Dieser Effekt kann auch in Verbindung mit Sulbactam/Ampicillin auftreten.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:
Sulbactam und Ampicillin passieren die Plazentaschranke. Die Unbedenklichkeit einer Sulbactam/Ampicillin-Therapie ist während der Schwangerschaft noch nicht abschließend gesichert.
Obwohl sich keine Hinweise auf Missbildungen oder eine fruchtschädigende Wirkung im Tierversuch gezeigt haben, ist Unasyn während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung einzusetzen.

Stillzeit:
Geringe Konzentrationen von Sulbactam (~0,13 bis 2,8 mg/l) und von Ampicillin (~0,11 bis 3 mg/l) gehen in die Muttermilch über. Eine Sulbactam/Ampicillin-Therapie bei einer stillenden Mutter kann zu Nebenwirkungen beim Kind, wie z.B. Durchfall, führen. Sulbactam/Ampicillin kann während der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung eingesetzt werden.

Fertilität:
Reproduktionsstudien an Tieren haben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität oder fruchtschädigende Wirkung durch Sulbactam und Ampicillin ergeben.

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.
Die Patienten müssen aber darauf hingewiesen werden, dass durch das mögliche Auftreten von seltenen Nebenwirkungen, wie Schwindel, Müdigkeit oder Benommenheit, das Reaktionsvermögen vermindert sein kann.

4.8. Nebenwirkungen

Da Unasyn Ampicillin und Sulbactam enthält, können Nebenwirkungen in solcher Art und Frequenz auftreten, wie sie für beide Substanzen bekannt sind.
Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeiten entsprechend folgender Kategorien aufgelistet:
Sehr häufig (≥1/10)
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)

Systemorgan-klasse	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					Pseudomembranöse Colitis Candida-Infektion Überwucherung durch unempfindliche Organismen

Systemorgan-klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems	Anämie Thrombo-zytopenie Eosinophilie	Neutropenie Leukopenie		Beeinträch-tigung der Blut-gerinnung	Agranulozytose Hämolytische Anämie Thrombo-zytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktische r Schock Anaphylaktische Reaktion Anaphylaktoider Schock Anaphylaktoide Reaktionen Kounis-Syndrom Überempfindlich keit Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstör ungen					Hypokaliämie
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindel Benommen-heit		Krampfanfälle Sedierung
Gefäß-erkrankungen	Phlebitis (nach intravenöser Verab-reichung)				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Dyspnoe
Erkrankungen des Gastro-intestinaltraktes	Diarrhoe Magendrücke n Appetitlosig-keit Blähungen	Erbrechen	Unterleibs-schmerzen Übelkeit Glossitis		Enterocolitis Melaena Dyspepsie Stomatitis Verfärbung der Zunge

Systemorgan-klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallen-erkrankungen	Hyperbilirubinämie (siehe Abschnitt 4.4)				Cholestatische Hepatitis Cholestase Gelbsucht (siehe Abschnitt 4.4) Leberfunktions-störung
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes		Hautausschlag Juckreiz Andere Hautreaktionen			Toxische epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson-Syndrom Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen Exfoliative Dermatitis (siehe Abschnitt 4.4) Erythema multiforme Akute generalisierte exanthematische Pustulosis Lineare IgA-Dermatose Angioödem Urtikaria
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Arthralgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Tubulointerstitielle Nephritis

Systemorgan-klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektions-stelle	Müdigkeit Unwohlsein			Reaktion an der Injektionsstelle
Untersuchungen	Erhöhung der Transaminasen (ALT, AST) (siehe Abschnitt 4.4)				Vorübergehende und geringfügige Erhöhung der Kreatinphospho-kinase (CPK)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9. Überdosierung

Über die akute Toxizität von Ampicillin und Sulbactam beim Menschen liegen nur beschränkte Daten vor. Im Falle einer Überdosierung von Ampicillin/Sulbactam ist prinzipiell mit einem verstärkten Auftreten jener Effekte zu rechnen, die im Abschnitt 4.8 beschrieben werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass hohe Liquorkonzentrationen von Beta-Laktam-Antibiotika zu neurologischen Effekten, einschließlich Krampfanfällen, führen können. Gegebenenfalls wird bei Krämpfen eine Ruhigstellung mit Diazepam empfohlen. Da sowohl Ampicillin als auch Sulbactam durch Hämodialyse eliminiert werden, könnte im Falle einer Überdosierung bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion eine Hämodialyse die Elimination beschleunigen.

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
J01CR01

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 chromosomal kodierten Betalaktamasen von Gram-negativen 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 Gram-negativen 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 der Empfindlichkeitstestung
Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung anhand der Bestimmung der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom *European Committee on Antimicrobial Supsceptibility Testing* (EUCAST) für Ampicillin/Sulbactam festgelegt und sind hier aufgeführt:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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/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: Mai 2025):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis °
Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel) £ °
Streptococcus agalactiae °
Streptococcus pneumoniae °
Streptococcus pyogenes °

Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ° ^
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Citrobacter koseri °
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis ϴ °
Neisseria gonorrhoeae °
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides fragilis °
Fusobacterium nucleatum °
Fusobacterium necrophorum °
Prevotella spp. °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecium +
Staphylococcus epidermidis +
Staphylococcus haemolyticus +
Staphylococcus hominis +
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Acinetobacter baumannii
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Stenotrophomonas maltophilia
Andere Mikroorganismen
Chlamydia spp.
Mycoplasma spp.
Ureaplasma urealyticum

° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
£ Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind gegenüber Ampicillin/Sulbactam resistent.
+ 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.
ϴ Keine aktuellen Daten vorhanden; in Studien (älter als 5 Jahre) wird der Anteil resistenter Stämme mit <10% angegeben.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption/Verteilung:
Sowohl nach intravenöser als auch nach intramuskulärer Applikation von Sulbactam/Ampicillin werden hohe Serumspiegel erreicht. 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. Außerdem verteilen sich Ampicillin und Sulbactam schnell in eine Vielzahl von Geweben, Körperflüssigkeiten und Sekreten.

Biotransformation:
Von Sulbactam und Ampicillin wurden bislang keine Metaboliten bestimmt.

Elimination:
Die Halbwertzeit sowohl für Sulbactam als auch für Ampicillin beträgt ca. 1 Stunde bei jungen Erwachsenen. Bei Patienten über 65 Jahre beträgt die Halbwertzeit ca. 2 - 3 Stunden. Die Eliminationshalbwertzeit bei Kindern von 1 - 1½ Jahren ist nur unwesentlich verkürzt (ca. 50 Minuten), bei Neugeborenen und Frühgeborenen ist sie jedoch wesentlich verlängert (8 - 9 Stunden). Ca. 80% beider Substanzen werden unverändert innerhalb von 8 Stunden 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

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 (GOT, GPT, LDH) zeigte sich eine dosis-,zeit- und geschlechtsabhängige Glykogenablagerung in der Leber, die sich als reversibel nach Absetzen des Arzneimittels erwies. Diese Glykogenablagerung konnte keiner der bekannten Glykogenspeicherkrankheiten zugeordnet werden
Es wird nicht erwartet, dass sich dieses Phänomen bei den therapeutischen Dosen und entsprechenden Plasmaspiegeln, die während der relativ kurzen Zeiträume der kombinierten Ampicillin/ Sulbactam-Therapie beim Menschen erreicht werden, entwickelt. Sulbactam verursachte bei diesen Versuchen keine signifikante Veränderung des Glukosestoffwechsels. 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 Glukoseverfügbarkeit. Aufgrund der im Tierversuch erhobenen Daten sollte die maximale Tagesdosis beim Menschen 12 g Unasyn, d. h. 4 g Sulbactam, nicht überschreiten.
Sowohl Sulbactam als auch Ampicillin zeigten keine signifikante mutagene Aktivität in einer Vielzahl von Versuchen. Langzeitstudien an Tieren, um das krebserzeugende Potenzial zu beurteilen, wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionsstudien wurden an Mäusen und Ratten mit Dosen, die die menschliche Dosis überschreiten, durchgeführt. Es wurden keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit oder Schädigung des Fötus gefunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2. Inkompatibilitäten

Da Aminoglykoside in vitro durch Aminopenicilline inaktiviert werden, sollten Sulbactam/Ampicillin und Aminoglykoside getrennt zubereitet und verabreicht werden.

Unasyn ist wegen des Gehalts an Ampicillin in gelöster Form mit folgenden Arzneimitteln inkompatibel (physikalisch-chemische Unverträglichkeit, Trübungen oder Ausfällung): Gentamicin, Kanamycin,

Chlorpromazin, Hydralazin. Aufgrund von Inkompatibilität sollte Unasyn auch getrennt von den folgenden Arzneimitteln verabreicht werden: injizierbares Metronidazol, injizierbare Tetracycline, Thiopental-Natrium, Prednisolon, Procain 2%, Suxamethoniumchlorid und Noradrenalin. Ampicillin ist weniger stabil in Lösungen, die Dextrose und andere Kohlehydrate enthalten; ferner soll Ampicillin nicht mit Blut oder Blutbestandteilen, Proteinhydrolysaten oder Aminosäuren gemischt werden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die gebrauchsfertige Lösung für die intramuskuläre Injektion muss innerhalb einer Stunde nach der Zubereitung verabreicht werden.

Die Fristen, innerhalb derer bei Verwendung verschiedener Lösungsmittel zur intravenösen Infusion die Verabreichung begonnen werden soll, sind der Tabelle im Abschnitt 4.2 zu entnehmen.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver: Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrung der verdünnten Arzneimittel siehe Abschnitte 6.3 und 4.2.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen mit einem Bromobutyl Stopfen zu 20 ml aus klarem, farblosem Typ-III-Glas mit Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Nach Rekonstitution ergibt sich eine klare Lösung.

Packung mit 1 Durchstechflasche
Bündelpackung mit 5 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nur klare Lösungen verwenden.
Nur zur einmaligen Entnahme

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-18596

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. März 1989
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. November 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten