

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Unasyn - Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 520,8 mg Sultamicillintosilat entsprechend 375 mg Sultamicillin, einer Vorstufe von Sulbactam und Ampicillin, entsprechend 147 mg Sulbactam und 220 mg Ampicillin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 34 mg wasserfreie Lactose und weniger als 1 mmol Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Weißer, kapselförmige Filmtabletten mit dem Aufdruck UN-3 auf einer Seite

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1. Anwendungsgebiete

Behandlung von Infektionen durch Sulbactam/Ampicillin-empfindliche Bakterien bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (siehe Abschnitt 5.1), wie z.B.:

- Infektionen der oberen und unteren Atemwege, insbesondere Sinusitis (nach adäquater Diagnosestellung), Otitis media, Tonsillitis, Bronchitis und bakterielle Pneumonie,
- Infektionen der Niere und der ableitenden Harnwege
- Infektionen der Haut und Weichteilgewebe

Ferner ist Sultamicillin bei akuten, unkomplizierten Gonokokken-Infektionen (als alternative Therapie) sowie bei Patienten, die einer Nachbehandlung mit Sultamicillin im Anschluss an eine intravenöse oder intramuskuläre Therapie mit Sulbactam/Ampicillin bedürfen, indiziert.

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

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sollen im Ganzen zusammen mit Flüssigkeit eingenommen werden.

##### Dosierung

Behandlung von Infektionen durch Sulbactam/Ampicillin-empfindliche Bakterien:

*Erwachsene und Kinder über 30 kg KG:*

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 375 mg. Schwere Infektionen werden mit der doppelten Dosis, zweimal täglich 750 mg, behandelt.

*Kinder unter 30 kg KG:*

Für Kinder unter 30 kg KG ist diese Darreichungsform nicht geeignet.

#### Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoe:

Zur Behandlung einer unkomplizierten Gonorrhoe kann Sultamicillin als orale Einzeldosis von 2,25 g (= 6 Filmtabletten) verabreicht werden. 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 unter 30 ml/min) wird die Ausscheidung von Sulbactam und Ampicillin in gleicher Weise beeinträchtigt. Die Dosierungsintervalle von Unasyn sind bei solchen Patienten in Übereinstimmung mit dem üblichen Vorgehen bei Ampicillin-Therapie zu verlängern.

##### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

##### *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 - 14 Tage behandelt, die Therapie kann aber auch länger durchgeführt werden. Nach dem Abfiebern und dem Abklingen anderer klinischer Symptome einer bakteriellen Entzündung soll Sultamicillin noch 2 Tage verabreicht werden.

Die Behandlung einer Infektion mit hämolysierenden Streptokokken ist mindestens 10 Tage durchzuführen, um akutes rheumatisches Fieber oder Glomerulonephritis zu verhindern.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Bei infektiöser Mononukleose oder lymphatischer Leukämie sollten bakterielle Infektionen nicht mit Sultamicillin behandelt werden, da masernähnliche Hautreaktionen gehäuft auftreten können.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei Patienten unter einer Therapie mit Sultamicillin wurden wie bei anderen Penicillinen schwerwiegende und gelegentlich letal verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) berichtet. Gefährdet sind insbesondere Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Penicillin und/oder anderen allergischen Erkrankungen (wie z.B. Heuschnupfen, Urtikaria oder Asthma bronchiale). Es gibt Berichte über schwerwiegende Reaktionen bei Patienten mit bekannter Penicillinüberempfindlichkeit, die mit Cephalosporinen behandelt wurden. Vor Beginn einer Behandlung mit Penicillin soll daher geklärt werden, ob eine Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen, Cephalosporinen oder anderen Allergenen besteht. Im Falle einer allergischen Reaktion ist Unasyn abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten.

Schwere anaphylaktische Reaktionen erfordern eine sofortige Notfallbehandlung mit Adrenalin. Bei Bedarf sind Sauerstoff und intravenöse Steroide zu verwenden, sowie Freihalten der Atemwege, eventuell mittels Intubation.

Schwere Hautreaktionen, wie toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson Syndrom (SJS), exfoliative Dermatitis und Erythema multiforme wurden bei Patienten unter Ampicillin/Sulbactam-Behandlung berichtet. Falls schwere Hautreaktionen auftreten, muss Unasyn abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Länger dauernde Antibiotika-Anwendung kann gelegentlich ein Überwuchern resistenter Keime einschließlich Pilzen nach sich ziehen. Bei Resistenzentwicklung oder Keimselektion muss Unasyn abgesetzt werden und/oder eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

*Clostridium difficile*-assoziierte Durchfälle (CDAD) werden bei nahezu jeder Antibiotikatherapie, einschließlich Sultamicillin, 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 schweren Magen-Darm-Störungen mit Erbrechen und Durchfall ist die orale Anwendung von Unasyn nicht angebracht, da eine ausreichende Resorption nicht gewährleistet ist.

Während einer langdauernden Behandlung empfiehlt es sich, die Funktion von Leber, Niere und des hämatopoetischen Systems zu kontrollieren.

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).

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

Sultamicillin ist bei viralen Infektionen unwirksam. Für die Behandlung der infektiösen Mononukleose sollte Ampicillin nicht eingesetzt werden, da es sich dabei um eine Viruserkrankung handelt. Bei einem hohen Anteil der Patienten mit Mononukleose, die mit Ampicillin behandelt werden, kommt es zu Hautausschlägen.

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.

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

Sulbactam und Ampicillin werden nach oraler Gabe von Sultamicillin überwiegend renal eliminiert. Dies sollte bei Patienten mit eingeschränkter oder nicht voll entwickelter Nierenfunktion berücksichtigt werden.

Beeinflussung von Labortests:

Falsch positive nicht-enzymatische Glucose-Tests im Harn (Fehling-Probe, Benedict-Glucoseprobe, Clinitest®). In diesen Fällen soll der Glucose-Nachweis enzymatisch erfolgen. Auch der Urobilinogennachweis kann gestört sein.

1 Filmtablette enthält 34 mg wasserfreie Lactose und weniger als 1 mmol Natrium. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### **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:

Allopurinol: Bei gleichzeitiger Behandlung mit Allopurinol und Ampicillin erhöht sich die Inzidenz von Hautausschlägen (Juckreiz, Hautrötung) erheblich im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Ampicillin.

Antikoagulanzen: Penicilline können Veränderungen in Thrombozytenaggregations- oder Gerinnungstests bewirken. Diese Wirkungen können mit Antikoagulanzen additiv sein.

Bakteriostatisch wirkende Arzneimittel (z.B. Chloramphenicol, Erythromycin, Sulfonamide und Tetracycline) können die bakterizide Wirkung von Penicillinen beeinträchtigen; eine gemeinsame Therapie soll daher nach Möglichkeit vermieden werden.

Östrogenhaltige orale Kontrazeptiva: Bei Patientinnen unter einer Behandlung mit Ampicillin wurde über eine verminderte Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva berichtet, die zu einer ungeplanten Schwangerschaft führte. Obwohl es nur schwache Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang gibt, sollten die Patientinnen darauf hingewiesen werden, während der Therapie mit Ampicillin eine andere oder zusätzliche Form der Empfängnisverhütung zu verwenden.

Methotrexat: Bei gleichzeitiger Verwendung von Penicillinen und Methotrexat war die Clearance von Methotrexat verringert und die Methotrexat-Toxizität entsprechend erhöht. Die Patienten sollten in solchen Fällen engmaschig überwacht werden. Leucovorin muss unter Umständen in höheren Dosen und über längere Zeiträume verabreicht werden.

Nichtsteroidale Antirheumatika: Acetylsalicylsäure, Indometacin und Phenylbutazon können die Ausscheidung von Penicillinen verzögern, wie aus einer Verlängerung der Halbwertszeit von Penicillinen hervorgeht.

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

#### Effekt auf Laborparameter (bei schwangeren Frauen)

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft:

Im Tierversuch haben sich keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität oder auf eine fruchtschädigende Wirkung gezeigt. Es liegen jedoch keine ausreichenden Daten für die Verwendung von Sulbactam/Ampicillin bei Schwangeren vor. Daher ist Unasyn während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung einzusetzen.

Sulbactam passiert die Plazentaschranke.

### Stillzeit:

Sowohl Ampicillin als auch Sulbactam gehen in geringem Ausmaß in die Muttermilch über. Wenn eine stillende Mutter mit Sultamicillin behandelt wird, kann es beim Säugling zu Sensibilisierung, Durchfall, Candidose und Hautausschlag kommen. Die Anwendung von Unasyn während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen.

## **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 Nebenwirkungen, wie Schwindel, Schläfrigkeit oder Müdigkeit, das Reaktionsvermögen vermindert sein kann.

## **4.8 Nebenwirkungen**

In der folgenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen, die in therapeutischen Studien mit Mehrfachdosen von Sultamicillin bei erwachsenen Patienten aufgetreten sind, nach Klasse und Häufigkeit wie folgt aufgelistet: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candida Infektion	Häufig
	Pseudomembranöse Colitis	Selten
	Keimresistenz	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	Gelegentlich
	Pancytopenie, <i>Agranulozytose, Leukopenie, Neutropenie, hämolytische Anämie, Anämie, Eosinophilie, thrombozytopenische Purpura</i> <sup>1</sup>	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktischer Schock, <i>anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoider Schock</i> <sup>1</sup> , <i>anaphylaktoide Reaktion</i> <sup>1</sup> Hypersensitivität	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitlosigkeit	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Schläfrigkeit, Schwindel	Gelegentlich
	<i>Konvulsionen</i> <sup>1</sup>	Selten
	Neurotoxische Reaktionen, Sedierung	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Allergische Vaskulitis	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Nicht bekannt

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Diarrhoe / Weicher Stuhl	Sehr häufig
	Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen	Häufig
	Blut im Stuhl, Stomatitis, <i>Glossitis</i> <sup>1</sup>	Gelegentlich
	Enterocolitis	Selten
	Hämorrhagische Enterocolitis, Oberbauchschmerzen, Zungenverfärbung, Dyspepsie, Flatulenz, Geschmacksstörungen, Mundtrockenheit	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Hyperbilirubinämie</i> <sup>1</sup> (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich
	<i>Hepatische Cholestase, Cholestase</i> <sup>1</sup> , Abnormale Leberfunktion, Gelbsucht (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag, Juckreiz	Häufig
	Dermatitis	Gelegentlich
	Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, <i>exfoliative Dermatitis</i> <sup>1</sup> (siehe Abschnitt 4.4)	Selten
	<i>Akute generalisierte exanthematische Pustulose</i> <sup>1</sup> , Angioödem, Hautreaktionen, Urtikaria	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelenkschmerzen	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Tubulointerstitielle Nephritis	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit, Malaise	Gelegentlich
	Schleimhautentzündungen	Nicht bekannt
Untersuchungen	<i>Gestörte Thrombozytenaggregation</i> <sup>1</sup> , Blutgerinnungszeit verlängert, Anstieg von Aspartataminotransferase, Anstieg von Alaninaminotransferase (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt

<sup>1</sup> Die kursiv gedruckten Nebenwirkungen traten im Zusammenhang mit der IM/IV Anwendung von Ampicillin und/oder Ampicillin/Sulbactam auf.

#### **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 Nebenwirkungen 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: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Betalactam-Antibiotika, Penicilline, Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren, Sultamicillin  
ATC-Code: J01C R04

#### 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 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

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 <sup>N</sup>	> 8 mg/l <sup>N</sup>
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1)</sup>	- <sup>1)</sup>	- <sup>1)</sup>

<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Gram-negative Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Gram-positive Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte <sup>3)*</sup>	≤ 2 mg/l	> 8 mg/l

<sup>N</sup> Das Nationale Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee für Deutschland hat für Isolate folgender Enterobakterien ohne Resistenzmechanismus (Wildtyp) einen Grenzwert für den intermediären Bereich festgelegt: *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Escherichia hermannii*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*, *Proteus vulgaris*, *Raoultella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia pseudotuberculosis*

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 iv bei Patienten ohne modifizierende Faktoren) bedarf.

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

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

<sup>3)</sup> Der Grenzwert für die Bewertungsstufe sensibel bezieht sich auf eine intravenöse Tagesdosis von 3 x 3 g und der Grenzwert für die Bewertungsstufe intermediär bezieht sich auf eine intravenöse Tagesdosis von 3 x 4 g.

\* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

#### 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: Januar 2017):

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Enterococcus faecalis</i> °
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus agalactiae</i> °
<i>Streptococcus pneumoniae</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ° ^
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ° °
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> °
<b><i>Anaerobe Mikroorganismen</i></b>
<i>Bacteroides fragilis</i> °



<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Fusobacterium nucleatum</i> °
<i>Prevotella</i> spp. °
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Enterococcus faecium</i> +
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<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>
<b><i>Andere Mikroorganismen</i></b>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° 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.

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

³ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei <10%.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption/Verteilung:

Nach oraler Gabe wird Sultamicillin während des Resorptionsvorganges hydrolysiert, sodass Sulbactam und Ampicillin in einem molaren Verhältnis von 1:1 im Blutkreislauf erscheinen. Die maximalen Serumkonzentrationen von Sulbactam und Ampicillin waren bei nüchternen Probanden geringfügig höher, jedoch war die orale Bioverfügbarkeit, abgeschätzt nach den AUC-Werten, bei nüchternen und nicht-nüchternen Probanden praktisch gleich.

Sultamicillin wird zu ca. 80% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

### Elimination:

Die Halbwertszeit von Ampicillin beträgt ca. 60 Minuten, jene von Sulbactam 45 Minuten. Beide Substanzen werden größtenteils unverändert über die Niere ausgeschieden. Die Elimination beider Substanzen ist in gleicher Weise bei Niereninsuffizienz und im höheren Lebensalter verzögert.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Neben Erhöhungen der Leberenzymwerte (GOT, GPT, LDH, AP) wurde bei Labortieren eine reversible Glykogenablagerung in der Leber beobachtet, die dosis- und zeitabhängig war. Beim Menschen hingegen ist unter Anwendung therapeutischer Dosen und entsprechend den Plasmaspiegeln, die während einer relativ kurzen Behandlung mit der Kombination von Sulbactam und Ampicillin erreicht werden, keine Glykogenablagerung zu erwarten.

Langzeitstudien an Tieren zur Beurteilung des karzinogenen Potenzials wurden nicht durchgeführt. Untersuchungen mit den Einzelkomponenten von Sultamicillin (Sulbactam und Ampicillin) ergaben keine Hinweise auf Mutagenität. Reproduktionsstudien an Mäusen und Ratten ergaben bei Überschreitung der Humandosis keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität oder eine durch Sultamicillin verursachte Schädigung der Feten. Es gibt jedoch keine adäquaten und gut kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Wasserfreie Lactose

Maisstärke

Carboxymethylstärke-Natrium

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearat

#### Überzug:

Macrogol 6000

Hypromellose

Titandioxid (E-171)

Talkum

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Packung mit 12 Filmtabletten in Alu/PVC Blisterstreifen zu je 6 Stück

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-18707

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Juni 1989

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 8. Juli 2010

**10. STAND DER INFORMATION**

November 2018

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten