1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Unacid 500 mg/ 250 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung

Unacid 1.000 mg/ 500 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Unacid 500 mg/ 250 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung:
Eine Durchstechflasche mit 805,5 mg Pulver enthält 532 mg Ampicillin-Natrium, entsprechend 500 mg Ampicillin und 273,5 mg Sulbactam-Natrium, entsprechend 250 mg Sulbactam.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Durchstechflasche enthält 57,55 mg Natrium.

Unacid 1.000 mg/ 500 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung:
Eine Durchstechflasche mit 1.611 mg Pulver enthält 1.064 mg Ampicillin-Natrium, entsprechend 1.000 mg Ampicillin und 547 mg Sulbactam-Natrium, entsprechend 500 mg Sulbactam.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Durchstechflasche enthält 115,1 mg Natrium.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Unacid ist geeignet zur Behandlung folgender Infektionen bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (von Geburt an bis 18 Jahre) (siehe Abschnitt 4.2, 4.4, 5.1):

- schwere akute Infektionen von Ohr, Nase und Hals, einschließlich Otitis media, Sinusitis und Epiglottitis mit einhergehenden systemischen Anzeichen und Symptomen
- akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis (nach adäquater Diagnosestellung)
- ambulant erworbene Pneumonie
- Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege, einschließlich Pyelonephritis
- intraabdominelle Infektionen
- gynäkologische Infektionen
- Haut- und Weichteilinfektionen, insbesondere Infektionen der unteren Hautschichten, Tierbisse, schwere dentale Abszesse mit sich lokal ausbreitender Infektion

Perioperative Prophylaxe in der Bauch- und Beckenchirurgie bei Erwachsenen.

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

Zur Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoe wird Unacid als eine intramuskuläre Einzeldosis von 3 g (2 x Unacid 1.000 mg/ 500 mg, entsprechend 2 g Ampicillin und 1 g Sulbactam) gegeben. Zusätzlich sollte hier 1 g Probenecid eingenommen werden, um länger anhaltende Serumspiegel der Wirkstoffe zu erreichen.

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

Dosierungsempfehlung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

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

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

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

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

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

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

Art der Anwendung

Intramuskuläre Anwendung
Der Inhalt einer Durchstechflasche Unacid 500 mg/ 250 mg bzw. 1.000 mg/ 500 mg wird in 1,6 ml bzw. 3,2 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die gebrauchsfertige Lösung hat eine Konzentration von 250 mg/ml Ampicillin und 125 mg/ml Sulbactam (siehe Tabelle 1). Zur Vermeidung von Schmerzen bei der Injektion kann die Lösung mit 0,5%iger Lidocainhydrochlorid-Lösung zubereitet werden.

Intravenöse Anwendung
Zur intravenösen Anwendung kann der Inhalt einer Durchstechflasche Unacid 500 mg/ 250 mg bzw. 1.000 mg/ 500 mg mit mindestens 1,6 ml bzw. 3,2 ml Wasser für Injektionszwecke zubereitet und nach vollständiger Auflösung der Substanz über mindestens 3 min intravenös injiziert werden. Die gebrauchsfertige Lösung hat eine Konzentration von 250 mg/ml Ampicillin und 125 mg/ml Sulbactam (siehe Tabelle 1).

Intravenöse Kurzinfusion
Der Inhalt einer Durchstechflasche Unacid 500 mg/ 250 mg bzw. 1.000 mg/ 500 mg wird wie zur intravenösen Anwendung in Wasser für Injektionszwecke oder isotonischer Kochsalzlösung gelöst und anschließend mit 50 bis 100 ml einer der folgenden Infusionslösungen weiterverdünnt: isotonische Kochsalzlösung, Natriumlactat-Lösung (0,167 M), 5 % Glucose in Wasser, 10 % Fructose/ Glucose (1:1) in Wasser, lactathaltige Ringer-Lösung. Die fertige Lösung wird während 15 bis 30 Minuten intravenös infundiert. Die gebrauchsfertige Lösung hat eine Konzentration von 5 bis 20 mg/ml Ampicillin und 2,5 bis 10 mg/ml Sulbactam.

Der Inhalt einer Durchstechflasche Unacid 1.000 mg/ 500 mg kann auch direkt mit 50 ml einer der oben aufgeführten Infusionslösungen (nicht mit Wasser für Injektionszwecke) gelöst und über 15 bis 30 Minuten infundiert werden.

Tabelle 1

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

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

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Krankheitsverlauf. Abhängig von der Schwere der Infektion beträgt die Behandlungsdauer im Allgemeinen 5 bis 14 Tage. In schweren Krankheitsfällen kann über längere Zeit weiterbehandelt werden. Die Behandlung sollte bis 48 Stunden nach Abklingen des Fiebers und anderer Krankheitssymptome fortgeführt werden.
Bei der Behandlung von Infektionen mit ß-hämolysierenden Streptokokken ist aus Sicherheitsgründen eine Ausdehnung der Therapie auf mindestens 10 Tage angezeigt, um Spätkomplikationen vorzubeugen (rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis).

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen
Schwere und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) sind bei mit Penicillinen behandelten Patienten beobachtet worden, einschließlich der intramuskulären und intravenösen Gabe von Ampicillin/ Sulbactam. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Penicillin sowie gegen Cephalosporine und/ oder mehrere Allergene besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Reaktionen. Bei Auftreten von allergischen Reaktionen muss das Antibiotikum abgesetzt und entsprechende Therapiemaßnahmen müssen eingeleitet werden. Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen erfordern eine sofortige Notfallbehandlung mit Epinephrin, Sauerstoff, die intravenöse Verabreichung von Steroiden und Atemwegssicherung mit unter Umständen externer Beatmung durch Intubation *(airway management)*.

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

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

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

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

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

Schwere Hautreaktionen
Schwerwiegende 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), die unter Umständen lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Ampicillin/ Sulbactam berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten Patienten über Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, muss Ampicillin/ Sulbactam sofort abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet bzw. eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient unter der Behandlung mit Ampicillin/ Sulbactam eine schwerwiegende Reaktion wie SJS, TEN oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

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

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

Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhoen/ pseudomembranöse Kolitis
Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Unacid, wurde über das Auftreten von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhoen (CDAD) berichtet. Von der Ausprägung her reichten diese von leichtem Durchfall bis hin zu schweren und anhaltenden Durchfällen. In diesen Fällen ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Kolitis zu denken, die selten auftritt, aber lebensbedrohlich bzw. letal sein kann. Eine Therapie mit Antibiotika verändert die normale Darmflora, was zu einer Überwucherung mit *C. difficile* führen kann. Deshalb ist in diesen Fällen Unacid sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie (z. B. Vancomycin oral 4 x 250 mg täglich) einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

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

Medikamenteninduzierte Leberschädigungen
Medikamenteninduzierte Leberschädigungen einschließlich einer cholestatischen Hepatitis mit Gelbsucht wurden mit der Anwen-

dung von Ampicillin/ Sulbactam in Verbindung gebracht. Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Anzeichen und Symptomen einer beginnenden Lebererkrankung ihren Arzt zu kontaktieren (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

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

Unacid enthält Natrium
Unacid 500 mg/ 250 mg enthält 57,55 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Unacid 1.000 mg/ 500 mg enthält 115,1 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 5,8 % 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 (8 g Ampicillin und 4 g Sulbactam) enthält 920,8 mg Natrium und entspricht 46 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme. Unacid ist reich an Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/ kochsalzarmer) 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
Ampicillin/ Sulbactam sollte nicht mit bakteriostatisch wirkenden Chemotherapeutika oder Antibiotika wie z. B. Tetracyclinen, Erythromycin, Sulfonamiden oder Chloramphenicol kombiniert werden, da eine Wirkungsabschwächung möglich ist.

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

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

Methotrexat
Die gleichzeitige Gabe von Methotrexat und Penicillinen führte zu einer verminderten Methotrexat-Clearance und zu einer entsprechenden Zunahme der 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 und Ampicillin-Konzentrationen in der Galle sowie zu einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit und zu einem erhöhten Risiko einer Toxizität.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisherige Untersuchungsergebnisse ergaben keinen Anhalt für eine fruchtschädigende Wirkung. Ampicillin und Sulbactam passieren die Plazentaschranke. Es liegen begrenzte Erfahrungen zum Einsatz von Ampicillin/ Sulbactam bei termingerechter oder vorzeitiger Entbindung von 244 Frauen vor. Allerdings konnte die Unbedenklichkeit einer Ampicillin/ Sulbactam-Therapie beim Menschen während der Schwangerschaft noch nicht abschließend gesichert werden, deshalb sollte Ampicillin/ Sulbactam während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit
Ampicillin (~0,11 bis 3 mg/l) und Sulbactam (~0,13 bis 2,8 mg/l) gehen in geringem Ausmaß in die Muttermilch über. Eine Ampicillin/ Sulbactam-Therapie bei einer stillenden Mutter kann Auswirkungen, wie z. B. Durchfall, auf das Kind haben. Ampicillin/ Sulbactam sollte während der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

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

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei Auftreten von

- schweren Überempfindlichkeitsreaktionen
    - wie Angioödem, Gesichtsödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Palpitationen, Atemnot, Arzneimittelfieber, Eosinophilie, Serumkrankheit, hämolytische Anämie, allergische Vaskulitis, Nephritis, Blutdruckabfall, Kounis-Syndrom, anaphylaktoide Reaktion bis hin zum anaphylaktischem Schock)

- schweren Hautreaktionen
    - wie Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) oder toxische epidermale Nekrolyse [Lyell-Syndrom]
- schweren und anhaltenden Durchfällen
- einer antibiotikabedingten pseudomembranösen Kolitis, die selten auftritt, aber lebensbedrohlich sein kann,

sollte die Behandlung mit Unacid abgebrochen und eine entsprechende Therapiemaßnahme eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

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

Tabelle der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen					Pseudomembranöse Kolitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie Thrombozytopenie Eosinophilie	Leukopenie Neutropenie		Myelosuppression Panzytopenie	Hämolytische Anämie Agranulozytose Thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktischer Schock Anaphylaktische Reaktion Anaphylaktoider Schock Anaphylaktoide Reaktion Hypersensitivität Larynxödem Arzneimittelfieber Serumkrankheit
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen			Krampfanfälle Schwindel Somnolenz Sedation
Herzerkrankungen					Kounis-Syndrom Herzjagen
Gefäßerkrankungen	Phlebitis				

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfälle	Erbrechen	Bauchschmerzen Übelkeit Glossitis Flatulenz		Enterokolitis Stomatitis Zungenverfärbung Meläna Dyspepsie Zungenschwellung
Leber- und Gallenerkrankungen	Hyperbilirubinämie (s. Abschnitt 4.4)				cholestatische Hepatitis Cholestase hepatische Cholestase Leberfunktionsstörungen Gelbsucht (s. Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag (Exanthem) Pruritus	Erythem		Stevens-Johnson-Syndrom Toxische epidermale Nekrolyse Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen Erythema multiforme Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) Exfoliative Dermatitis Lineare IgA-Erkrankung Angioödem Urtikaria Urtikarielles Exanthem Dermatitis Makulopapulöse Exantheme Masernähnliche Exantheme Allergische Vaskulitis (s. Abschnitt 4.4.)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Tubulo-interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle (nach intramuskulärer Anwendung)	Müdigkeit Unwohlsein Schleimhautentzündungen	Pyrexie		Reaktion an der Injektionsstelle Gesichtsödem
Untersuchungen	Alaninaminotransferase erhöht Aspartataminotransferase erhöht (s. Abschnitt 4.4)			Blutungszeit verlängert* Prothrombinzeit verlängert*	Blutdruckabfall

*Diese Erscheinungen sind reversibel.

Die von der alleinigen Anwendung von Ampicillin her bekannten Nebenwirkungen könnten auch bei Ampicillin-Natrium/ Sulbactam-Natrium i.m./i.v. 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-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Über die akute Toxizität von Ampicillin/ Sulbactam liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Bei Überdosierung können Symptome entsprechend dem Nebenwirkungsprofil (siehe Abschnitt 4.8) von Unacid auftreten. Diese beschriebenen Nebenwirkungen können in solchen Fällen möglicherweise häufiger und in stärkerer Ausprägung beobachtet werden. In sehr hohen Dosen können Betalaktam-Antibiotika zu epileptischen Krämpfen führen. Da Ampicillin und Sulbactam hämodialysierbar sind, kann im Falle einer Überdosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durch Hämodialyse eine höhere Elimination erreicht werden. Sehr selten, aber stets akut lebensbedrohlich ist das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks, der keine eigentliche Vergiftung darstellt.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code
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 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
Definitionen – S: sensibel bei Standardexposition; I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent

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 (v. 14.0)

Erreger	S	R
Enterobacterales iv	≤ 8 mg/l [1)]	> 8 mg/l [1)]
Staphylococcus spp. [2)]	- [2)]	- [2)]
Enterococcus spp.	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) [3)]	- [3)]	- [3)]
Streptococcus pneumoniae [4)]	- [4)]	- [4)]
Haemophilus influenzae	≤ 1 mg/l [1]	> 1 mg/l [1]
Moraxella catarrhalis	≤ 1 mg/l [1]	> 1 mg/l [1]
Bacteroides spp.	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Prevotella spp.	- [5)]	- [5)]
Fusobacterium necrophorum	0,5 mg/l [6)]	0,5 mg/l [6)]

Die I-Kategorie wird nicht angezeigt. Die minimalen Hemmkonzentrationen der I-Kategorie liegen zwischen den Grenzwerten der S- und R-Kategorie.
[1)] Zum Zwecke von Empfindlichkeitstests wurde die Sulbactam-Konzentration auf 4 mg/l festgelegt.
[2)] Für *Staphylococcus* spp. wird das Testergebnis von Oxacillin bzw. Cefoxitin übernommen. Methicillin (Oxacillin/ Cefoxitin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gewertet.
[3)] Für *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.
[4)] Für *Streptococcus pneumoniae* wird das Testergebnis von Ampicillin übernommen.
[5)] Die fixe Konzentration der kombinierten beta-Laktamase-Inhibitoren kann bei geringen Konzentrationen des jeweiligen beta-Laktam-Antibiotikums zu artifiziell niedrigen minimalen Hemmkonzentrationen führen.
[6)] Penicillin G-empfindliche Isolate können als sensibel gegenüber solchen beta-Laktam-Antibiotika berichtet werden, für die ein klinischer Grenzwert vorliegt (auch solche mit dem Hinweis „Note"). Bei Penicillin G-resistenten Isolaten sollte die Sensibilität gegenüber anderen beta-Laktam-Antibiotika individuell geprüft werden.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland
Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Ampicillin/ Sulbactam in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin/ Sulbactam anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und –studien (Stand: Mai 2024):

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 ⊖
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.
Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei ≥ 10 %.
£ 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

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

Tabelle 2

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

Durchschnittliche Serumkonzentrationen (mg/l)

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die LD_{50} von Sulbactam allein bei der Maus beträgt nach oraler Gabe mehr als 10 g/kg Körpergewicht, nach intravenöser Gabe ca. 3,6 g/kg Körpergewicht. Die entsprechenden Werte bei der Ratte liegen bei mehr als 4 g/kg Körpergewicht bzw. bei mehr als 3,4 g/kg Körpergewicht. Die LD_{50} von Ampicillin/ Sulbactam (1:2) bei der Maus nach intravenöser Gabe liegt bei ca. 1,25 g/2,5 g pro kg Körpergewicht, bei der Ratte bei ca. 1,875 g/3,75 g pro kg Körpergewicht.

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

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

Sowohl Ampicillin als auch Sulbactam zeigten keine signifikante mutagene Aktivität in einer Vielzahl von Versuchen. Langzeitstudien an Tieren wurden nicht durchgeführt, um das krebserzeugende Potenzial zu beurteilen.

Reproduktionsstudien wurden an Mäusen und Ratten mit Sultamicillin in Dosen, die die menschliche Dosis überschreiten, durchgeführt. Sultamicillin ist ein orales Prodrug, das in vivo hydrolysiert wird und Ampicillin und Sulbactam freisetzt. Es wurden keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit oder Schädigung des Fötus gefunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine sonstigen Bestandteile.

6.2 Inkompatibilitäten

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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

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

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

Tabelle 3

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

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung der Arzneimittel, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen zu 8 ml (Unacid 500 mg/ 250 mg) und 50 ml (Unacid 1.000 mg/ 500 mg) aus klarem, farblosem Typ-III-Glas.

Unacid 500 mg/ 250 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung (Durchstechflasche mit 805,5 mg Pulver):
Klinikpackung mit 25 Durchstechflaschen.

Unacid 1.000 mg/ 500 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung
(Durchstechflasche mit 1.611 mg Pulver):
Klinikpackung mit 5 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur Herstellung von Lösungen kann Wasser für Injektionszwecke (für Unacid 500 mg/ 250 mg bzw. 1.000 mg/ 500 mg) bzw. isotonische Natriumchlorid-Lösung (für die Infusion Unacid 1.000 mg/ 500 mg) verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Unacid 500 mg/ 250 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung:
6973.00.00

Unacid 1.000 mg/ 500 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung:
6973.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 17. August 1987
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 02. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig