Pfizer

Unacid PD oral

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

7,5 ml der zubereiteten Suspension enthalten 375 mg Sultamicillin (entspr. 5,73 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen).

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORMEN

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierungsbeispiele für Kinder und Jugendliche

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

Der doppelseitige Multidosierlöffel ermöglicht folgende Abmessungen:

- 2,5 ml: 1 kleiner Messlöffel bis zum Teilstrich mit der Markierung „2,5 ml“
- 5,0 ml: 1 kleiner Messlöffel randvoll
- 7,5 ml: 1 großer Messlöffel bis zum Teilstrich mit der Markierung „7,5 ml“
- 10,0 ml: 1 großer Messlöffel randvoll.

Siehe unten stehende Tabelle

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

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

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [estimated Glomerular Filtration Rate]) gleich oder unter 30 mL/min/1,73 m^2) wird die Ausscheidung von Ampicillin und Sulbactam in gleicher Weise verzögert, sodass auch die Plasmaverhältnisse konstant bleiben. Die Dosierungsintervalle von Unacid PD oral sollten bei solchen Patienten in Übereinstimmung mit dem üblichen Vorgehen bei Ampicillin-Therapie verlängert werden sowie entsprechend folgender Empfehlungen:

Dosierungsempfehlungen bei eingeschränkter Nierenfunktion

eGFR* (mL/min/1,73 m^2)	Dosierungsempfehlung
15 – 29	375 – 750 mg alle 12 Stunden
< 15	375 – 750 mg alle 24 Stunden
< 15 mit intermittierender Hämodialyse	375 – 750 mg alle 24 Stunden (Verabreichung nach Hämodialyse an Dialysetagen)

*eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)

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

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

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

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Vor jedem Gebrauch schütteln!

Der Packung von Unacid PD oral Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (zur Zubereitung einer Suspension) liegt ein doppelseitiger Multidosierlöffel bei. Auf der einen Seite befindet sich ein kleiner Messlöffel zur Verabreichung von 2,5 ml (entspr. ½ kleiner Messlöffel) bzw. 5 ml (entspr. 1 kleiner Messlöffel randvoll). Auf der anderen Seite befindet sich ein großer Messlöffel zur Verabreichung von 7,5 ml (entspr. ¾ des großen Messlöffels) bzw. 10 ml (entspr. 1 großer Messlöffel randvoll).

4.3 Gegenanzeigen

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

2,5 ml (entsprechend 125 mg Sultamicillin)	1 kleiner Messlöffel bis zum Teilstrich mit der Markierung „2,5 ml“
5,0 ml (entsprechend 250 mg Sultamicillin)	1 kleiner Messlöffel randvoll
7,5 ml (entsprechend 375 mg Sultamicillin)	1 großer Messlöffel bis zum Teilstrich mit der Markierung „7,5 ml“
10,0 ml (entsprechend 500 mg Sultamicillin)	1 großer Messlöffel randvoll
12,5 ml (entsprechend 625 mg Sultamicillin)	1 großer Messlöffel randvoll plus 1 kleiner Messlöffel bis zum Teilstrich mit der Markierung „2,5 ml“
15,0 ml (entsprechend 750 mg Sultamicillin)	1 großer Messlöffel randvoll plus 1 kleiner Messlöffel randvoll

November 2023 spcde-3v5uo-tz-0

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

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

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) sind bei mit Penicillinen behandelten Patienten beobachtet worden, einschließlich unter der Therapie von Sultamicillin. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Penicillin sowie gegen Cephalosporine und/ oder mehrere Allergene besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Reaktionen. Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionenen können sich äußern als: Angioödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, schwere Hautreaktionen, Palpitationen, Atemnot, Arzneimittelfieber, Serumkrankheit und Nephritis, Blutdruckabfall, anaphylaktoide Reaktion bis hin zum anaphylaktischen Schock.

Bei Auftreten von allergischen Reaktionen muss das Medikament abgesetzt und entsprechende Therapiemaßnahmen eingeleitet werden.

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

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

Eine Sofortreaktion an der Haut in Form eines urtikariellen Exanthems deutet meist auf eine echte Penicillinallergie hin und zwingt zum Therapieabbruch.

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

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

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

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

Nach Verabreichung von Ampicillin an schwangere Frauen konnte eine vorübergehende Verminderung der Plasmakonzentration verschiedener Östrogene beobachtet werden. Dieser Effekt könnte auch unter Therapie mit Unacid PD oral auftreten.

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

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Unacid PD oral, wurde über das Auftreten von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhöen (CDAD) berichtet. Von der Ausprägung her reichten diese von leichtem Durchfall bis hin zu schweren und anhaltenden Durchfällen. In diesen Fällen ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Kolitis zu denken, die selten auftritt und 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 PD oral sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie (z. B. Vancomycin oral, viermal 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 Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen nach einer Antibiotikaanwendung eine Diarrhö auftritt. Hierbei ist eine sorgfältige medikamentöse Anamnese durchzuführen, da eine CDAD bis zu 2 Monate nach Durchführung einer Antibiotikatherapie auftreten kann.

Medikamenteninduzierte Leberschädigungen einschließlich einer cholestatischen Hepatitis mit Gelbsucht wurden mit der Anwendung von Unacid PD oral in Verbindung gebracht. Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Anzeichen und Symptomen einer beginnenden Lebererkrankung ihren Arzt zu kontaktieren (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

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

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

Unacid PD oral Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält Sucrose und Natrium
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten Unacid PD oral Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht einnehmen.
7,5 ml der zubereiteten Suspension enthalten 5,08 g Sucrose (Zucker). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.
Unacid PD oral Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 1,703 mmol (39,171 mg) Natrium pro 7,5 ml der zubereiteten Suspension, entsprechend 2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Zu den Abmessungen mit dem beiliegenden doppelseitigen Multidosierlöffel siehe Abschnitt 4.2.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Allopurinol
Bei Patienten mit Gicht, die mit Allopurinol behandelt werden, ist bei gleichzeitiger Gabe von Unacid PD oral die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Hautreaktionen erhöht.

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

Methotrexat
Die gleichzeitige Gabe von Methotrexat und Penicillinen führte zu einer verminderten Methotrexat-Clearance und zu einer entsprechend erhöhten Methotrexat-Toxizität. Die Patienten sollten streng überwacht

werden, eine erhöhte und verlängerte Gabe von Leucovorin ist in Erwägung zu ziehen.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Ampicillin und Sulbactam sind plazentagängig. Aus bisherigen, unzureichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Ampicillin/ Sulbactam bei Schwangeren haben sich keine Anhaltspunkte für fruchtschädigende Wirkungen ergeben. Es liegen allerdings keine Erfahrungen für die Verwendung von Ampicillin/ Sulbactam im 1. Trimenon der Schwangerschaft vor. In tierexperimentellen Studien mit Ampicillin und Sulbactam wurden keine reproduktionstoxikologischen Effekte beobachtet.
Vorsichtshalber sollte eine Anwendung in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt erfolgen.

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass es selten zum Auftreten von Benommenheit kommen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von Unacid PD oral betreffen den Magen-Darm-Trakt und sind meist milder bis mäßiger Ausprägung. Nur selten ist ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen notwendig.

Bei Auftreten von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (Angioödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Palpitationen, Atemnot, Arzneimittelfieber [tritt meist zwischen 7 und 10 Tagen nach Beginn der Therapie auf], Serumkrankheit [Symptome treten innerhalb von 14 Tagen auf], Nephritis, Blutdruckabfall, Kounis-Syndrom, anaphylaktoide Reaktion bis hin zum anaphylaktischen Schock), schweren Hautreaktionen, schweren und anhaltenden Durchfällen, Auftreten einer antibiotikabedingten pseudomembranösen Kolitis, die selten auftritt und lebensbedrohlich sein kann, sollte die Behandlung mit Unacid PD oral abgebrochen und eine entsprechende Therapiemaßnahme eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Siehe Tabelle

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe
Sultamicillin ist ein oral applizierbarer Ester aus Ampicillin und dem Betalaktamase-Inhibitor Sulbactam, der im Körper schnell in seine beiden Komponenten gespalten wird. Ampicillin ist ein halbsynthetisches, nicht Betalaktamase-festes Aminopenicillin. Sulbactam ist ein in seiner Struktur dem Ampicillin und anderen Penicillinen verwandter Betalaktamase-Inhibitor.

ATC-Code: J01CR04

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

Organsystem	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candidiasis				Pathogenresistenz
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie		Myelosuppression	*Agranulozytose** *hämolytische Anämie** *thrombozytopenische Purpura** Panzytopenie Leukopenie *Neutropenie** *Eosinophilie** *Anämie** Verlängerung der Blutungszeit° Verlängerung der Prothrombinzeit°

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Organsystem	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems						anaphylaktischer Schock *anaphylaktoider Schock** anaphylaktoide Reaktion Hypersensitivität Larynxödem Angioödem Zungenschwellung Arzneimittelfieber Serumkrankheit
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen						Anorexie
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindel	*Krampfanfälle**		neurotoxische Erscheinungen
Herzerkrankungen						Kounis-Syndrom Palpitationen
Gefäß-erkrankungen						allergische Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Durchfall lockere Stühle	Erbrechen Bauchschmerzen Übelkeit	Meläna *Glossitis**	Enterokolitis Pseudomem-branöse Kolitis		hämorrhagische Enterokolitis Oberbauchbeschwerden schwarze Haarzunge (Zungenverfärbung) Blähungen Dysgeusie *Stomatitis** trockener Mund
Leber- und Gallen-erkrankungen			*Hyperbilirubin-ämie**			*cholestatische Hepatitis** *Cholestase** *hepatische Cholestase** Leberfunktionsstörungen Gelbsucht Aspartataminotransferase er-höht Alaninaminotransferase erhöht (s. Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes		Hautausschlag (Exanthem) Pruritus	Dermatitis Urtikaria Hautreaktionen	Stevens-John-son-Syndrom toxisch epider-male Nekrolyse Erythema multiforme *exfoliative Dermatitis**		*akute generalisierte exanthe-matische Pustulose (AGEP)** urtikarielles Exanthem makulopapulöse Exantheme morbilliforme Exantheme (s. Abschnitt 4.4.)
Skelettmuskula-tur-, Bindegewebs- und Knochener-krankungen			Arthralgie			
Erkrankungen der Nieren und Harn-wege				*tubulointerstitielle Nephritis**		Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Erschöpfung Müdigkeit Malaise			Schleimhautentzündungen
Untersuchungen						*Thrombozytenaggregation anomal** Blutdruckabfall

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

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 für Ampicillin/ Sulbactam i. v. (v. 12.0)

Erreger	S	R
Enterobacterales [1]	≤ 8 mg/l [2]	> 8 mg/l [2]
Staphylococcus spp.[3]	–[3]	–[3]
Enterococcus spp.	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) [4]	–[4]	–[4]
Streptococcus pneumoniae [5]	–[5]	–[5]
Haemophilus influenzae	≤ 1 mg/l [2]	> 1 mg/l [2]
Moraxella catarrhalis	≤ 1 mg/l [2]	> 1 mg/l [2]
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte[1]*	≤ 2 mg/l [2]	> 8 mg/l [2]

[1] Die Grenzwerte von *Enterobacterales* für Aminopenicilline basieren auf der intravenösen Gabe. Bei oraler Gabe sind die Grenzwerte nur für unkomplizierte Harnwegsinfektionen gültig. Die Grenzwerte für andere Infektionsarten werden zurzeit überprüft.

[2] Die angegebenen Grenzwerte gelten für die Ampicillin-Konzentration. Zum Zwecke von Empfindlichkeitstests wurde die Sulbactam-Konzentration auf 4 mg/l festgelegt.

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

[4] Für *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

[5] Für *Streptococcus pneumoniae* wird das Testergebnis von Ampicillin übernommen.

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik (siehe www.nak-deutschland.org)

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

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

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2022)

Üblicherweise empfindliche Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis°
Staphylococcus aureus#
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)£
Streptococcus agalactiae°
Streptococcus pneumoniae (inkl. Stämme mit verminderter Penicillin-Empfindlichkeit)
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°
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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten könnten.
Die Genotoxizitätsprüfungen zu Ampicillin ergaben keine relevanten Anhaltspunkte hinsichtlich eines mutagenen oder klastogenen Potenzials. Langzeitstudien zum tumorerzeugenden Potenzial liegen nicht vor. Embryotoxizitätsstudien nach i.v.-Gabe an Ratten und Kaninchen ergaben keine Anhaltspunkte für ein teratogenes Potenzial oder andere pränatale Effekte. Bei Mehrfachdosisstudien bis zu 13 Wochen an Ratten und Hunden (2 mg/kg/Tag) traten keine Auswirkungen auf die Eierstock- und Hodenhistologie auf. Reversible Spermatogenesestörungen sind bei Hunden nach oraler Gabe von 200 mg/Tag über 4 Wochen beschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid, Sucrose, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat, Kirscharoma, Vanillin

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

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

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C aufbewahren. Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus hochdichtem Polyethylen

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitutionsanweisungen für Unacid PD oral, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Die Einnahme darf nur nach Herstellung einer Suspension erfolgen. Hierzu wird die Flasche mit dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bis zum roten Markierungsstrich mit Wasser aufgefüllt und sofort kräftig geschüttelt, bis der Inhalt gleichmäßig gemischt ist; anschließend noch einmal bis zur Markierungslinie auffüllen und gut durchmischen. Die jetzt gebrauchsfertige Suspension kann bei Aufbewahrung im Kühlschrank 14 Tage lang verwendet werden.

Vor jedem Gebrauch schütteln!

Zur Verwendung des doppelseitigen Multidosierlöffels siehe Abschnitt 4.2.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

10057.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
25. April 1990
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 11. Oktober 2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt