Unasyn 1,5 g-Trockenstechampullen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Durchstechflasche enthält 500 mg Sulbactam (als Natriumsalz) und 1000 mg Ampicillin (als Natriumsalz). Der gesamte Natriumgehalt beträgt etwa 115 mg oder 5 mmol.

3. Darreichungsform

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Infektionen durch Sulbactam/Ampicillin-empfindliche Bakterien (siehe Abschnitt 5.1) wie z.B.:

- Infektionen der oberen und unteren Atemwege, einschließlich Sinusitis (nach adäquater Diagnosestellung), Otitis media, Epiglottitis und bakterieller Pneumonie
- Harnwegsinfektionen (Pyelonephritis)
- Intraabdominelle Infektionen, einschließlich Peritonitis, Cholecystitis, Endometritis und bakterieller Entzündungen des kleinen Beckens
- Bakterielle Sepsis bei Komplikationen nach Behandlung von primären Infektionen durch Sulbactam/Ampicillin-empfindliche Bakterien
- Haut-, Weichteil-, Knochen- und Gelenksinfektionen
- Alternative Therapie von durch Gonokokken verursachten Infektionen

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

Zur Beachtung: Gegen Pseudomonas aeruginosa ist Sulbactam/Ampicillin nicht wirksam.
Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Unasyn zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung
i.m.-, i.v.-Injektion, i.v.-Infusion

Anwendungshinweise

Intramuskuläre Injektion:
Unasyn 1,5 g wird in 3,2 ml Wasser für Injektionszwecke oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel (z.B. isotonische Kochsalzlösung, 5 % Dextroselösung) gelöst. Zur Vermeidung von Schmerzen sollte die Injektionslösung mit 0,5%iger Lidocainhydrochlorid-Lösung zubereitet werden.

Intravenöse Injektion:
Unasyn 1,5 g in mindestens 3,2 ml Wasser für Injektionszwecke oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel lösen und langsam (mindestens 3 Minuten) injizieren.

Intravenöse Infusion:
Unasyn 1,5 g in mindestens 3,2 ml Wasser für Injektionszwecke (oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel) lösen, mit geeignetem Lösungsmittel (aber nicht mit Wasser für Injektionszwecke) zum Endvolumen der Infusion rekonstituieren und über 15 – 30 Minuten intravenös infundieren.
Nach Zugabe des Lösungsmittels einige Minuten stehen lassen, bis die Wirkstoffe gelöst sind und der Schaum verschwunden ist.
Die Lösung für die intramuskuläre Verabreichung soll innerhalb einer Stunde nach der Zubereitung verabreicht werden. Die Fristen, innerhalb derer bei Verwendung verschiedener Lösungsmittel zur intravenösen Infusion die Verabreichung begonnen werden soll, sind aus der folgenden Tabelle zu entnehmen:

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

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

Behandlung von Infektionen durch Sulbactam/Ampicillin-empfindliche Bakterien:
Erwachsene:
Tagesdosis 1,5 bis 12 g Unasyn je nach Schweregrad der Infektion, aufgeteilt in entsprechende Einzeldosen alle 6 - 8 Stunden, bei weniger schweren Infektionen alle 12 Stunden verabreichen; eine Tagesdosis von 12 g soll nicht überschritten werden.
Für die angegebene höhere Dosierung stehen die Darreichungsformen zu 3 g zur Verfügung.
Kinder, Kleinkinder und Neugeborene:
Kinder, Kleinkinder und Neugeborene ab der 2. Lebenswoche erhalten im Allgemeinen eine Tagesdosis von 150 mg/kg Körpergewicht (entsprechend 100 mg/kg KG/Tag Ampicillin und 50 mg/kg KG/Tag Sulbactam), aufgeteilt in Einzeldosen alle 6 oder 8 Stunden.
Bei Neugeborenen in der ersten Lebenswoche (vor allem Frühgeburten) beträgt die empfohlene Tagesdosis 75 mg/kg Körpergewicht (entsprechend 25 mg/kg KG/Tag Sulbactam und 50 mg/kg KG/Tag Ampicillin) in 2 getrennten Gaben im Abstand von 12 Stunden.
Prophylaxe von chirurgischen Infektionen:
Zur Prophylaxe chirurgischer Infektionen werden 1,5 - 3 g Unasyn bei Einleitung der Narkose verabreicht. Diese Dosen können in Abständen von 6 - 8 Stunden wiederholt werden; nach 24 Stunden wird das Präparat abgesetzt, es sei denn, es ergibt sich eine therapeutische Indikation für Unasyn.
Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoe:
Unasyn wird als intramuskuläre oder intravenöse Einzeldosis von 3 g gegeben. Hierfür stehen auch Unasyn 3 g – Trockenstechampullen zur Verfügung. 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.) verhält sich die Ausscheidung von Sulbactam und Ampicillin gleich. Die Dosierungsintervalle von Unasyn sollten bei solchen Patienten in Übereinstimmung mit dem üblichen Vorgehen bei Ampicillin-Therapie verlängert werden.
Dosierungsempfehlung:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	***Dosierungsintervall***
> 30	6 - 8 Stunden
15 - 29	12 Stunden
5 - 14	24 Stunden
< 5	48 Stunden

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.
Dialysepatienten:
Sulbactam und Ampicillin werden beide gleichermaßen durch Hämodialyse-Behandlung aus dem Blutstrom eliminiert. Die Unasyn-Gabe sollte deshalb unmittelbar im Anschluss an die Dialyse erfolgen und dann in 48stündigen Intervallen bis zur folgenden Dialyse-Behandlung.
Ältere Patienten:
Sofern keine Niereninsuffizienz vorliegt, ist eine Dosisanpassung von Unasyn bei älteren Patienten nicht erforderlich.
Dauer der Therapie:
Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Verlauf der Infektion; in der Regel wird 5 bis 14 Tage behandelt, die Therapie kann aber auch länger durchgeführt werden. Nach dem Abfiebern und dem Abklingen anderer klinischer Symptome einer bakteriellen Entzündung soll Unasyn noch 2 Tage verabreicht werden.
Die Behandlung einer Infektion mit hämolysierenden Streptokokken ist mindestens 10 Tage durchzuführen, um akutes rheumatisches Fieber und Glomerulonephritis zu verhindern.

4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen Sulbactam-Natrium/Ampicillin-Natrium sowie gegen Penicilline; es ist zu beachten, dass eine Kreuzallergie auch gegen Cephalosporine bestehen kann.
Bei infektiöser Mononukleose und lymphatischer Leukämie ist Unasyn ebenfalls kontraindiziert, da diese Patienten häufiger zu masernähnlichen Hautreaktionen neigen.
Bei i.m. Gabe sind gegebenenfalls die Gegenanzeigen von Lidocain zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Bei Patienten mit bekannten allergischen Erkrankungen, wie Heuschnupfen, Urtikaria oder Asthma bronchiale erhöht sich das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen.

Unter einer Therapie mit Unasyn kann es, wie bei anderen Penicillinen, vereinzelt zu einem anaphylaktischen Schock kommen. Die Gefahr einer derartigen Reaktion besteht vor allem bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Penicillin oder anderen allergischen Erkrankungen. Vor Beginn einer Behandlung mit Unasyn soll daher geklärt werden, ob eine Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen, Cephalosporinen oder anderen Substanzen besteht.
Beim Auftreten allergischer Reaktionen ist Unasyn abzusetzen. Schwere anaphylaktische Reaktionen erfordern eine Behandlung mit Adrenalin. Sauerstoff, eventuell nach Intubation, und i.v. Glucocorticoide sind bei Bedarf zu verwenden.
Eine genaue Überwachung in Bezug auf einen Befall mit resistenten Keimen, einschließlich Pilzen, ist unerlässlich.
Vorsicht bei gleichzeitiger Behandlung mit Antibiotika und Glucocorticoiden wegen der Möglichkeit einer Superinfektion aufgrund der verminderten Infektionsabwehr.
Clostridium difficile-assoziierte Durchfälle (CDAD) werden bei nahezu jeder Antibiotikatherapie, einschließlich Sulbactam/Ampicillin, berichtet und deren Schweregrad kann von einer leichten Diarrhoe bis zu einer lebensbedrohlichen Colitis reichen. Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora und kann zu einem Überwuchern von Clostridium difficile führen.
Clostridium difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung einer CDAD beitragen. Hypertoxinproduzierende 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 4 x 250 mg täglich). Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.
Bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern unter 2 Jahren sollte eine intramuskuläre Verabreichung nur dann in Betracht gezogen werden, wenn andere Verabreichungswege nicht das gewünschte Ergebnis erwarten lassen.
Bei der Behandlung einer Gonorrhoe bei gleichzeitigem Luesverdacht sollte vor Behandlungsbeginn eine Dunkelfelduntersuchung vorgenommen werden; während der Behandlung sollten monatlich serologische Tests durch mindestens 4 Monate durchgeführt werden.
Medikamenteninduzierte Leberschädigungen einschließlich einer cholestatischen Hepatitis mit Gelbsucht wurden mit der Anwendung von Ampicillin/Sulbactam in Verbindung gebracht. Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Anzeichen und Symptomen einer beginnenden Lebererkrankung ihren Arzt zu kontaktieren.
Während einer langdauernden Behandlung empfiehlt es sich, die Funktion von Leber, Niere und des hämatopoetischen Systems zu kontrollieren, insbesondere bei Früh- und Neugeborenen sowie Kleinkindern.
Um die Entwicklung von Resistenzen und das Auftreten von Nebenwirkungen zu vermeiden, soll die Kombination von Ampicillin und Sulbactam nur angewendet werden, wenn die Wirksamkeit einer einzelnen Substanz nicht ausreichend ist.
Bei Patienten mit einzuhaltender Natrium-Restriktion ist zu beachten, dass eine Durchstechflasche Unasyn 1,5 g etwa 115 mg (5 mmol) Natrium enthält.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung von Unasyn beeinträchtigen, wenn sie gleichzeitig angewendet werden, oder Unasyn kann deren Wirkung beeinträchtigen:
Acetylsalicylsäure, Indometacin und Phenylbutazon verzögern die Ausscheidung von Penicillinen.
Probenecid: Die renale Ausscheidung von Ampicillin und Sulbactam wird durch Probenecid vermindert; bei gemeinsamer Gabe führt dies zu einer Erhöhung und Verlängerung der Serumspiegel, einer Verlängerung der Eliminationshalbwertzeit und einem erhöhten Risiko von toxischen Reaktionen. Dieser Effekt kann aber auch in der Behandlung einiger Erkrankungen (z.B. Gonorrhoe) genützt werden, um die Serumspiegel bzw. die Wirksamkeit der Wirkstoffe zu verlängern.
Antikoagulanzien: Parenteral verabreichte Penicilline können Veränderungen in Thrombozytenaggregations- oder Gerinnungstests bewirken. Diese Wirkungen können in Verbindung mit Antikoagulanzien additiv sein.
Östrogenhaltige orale Kontrazeptiva: Unter einer Behandlung mit Ampicillin wurde über eine verminderte Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva berichtet, die zu einer ungeplanten Schwangerschaft führte. Obwohl die Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang beschränkt sind, sollten die betroffenen Frauen auf die Möglichkeit verwiesen 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, was toxische Reaktionen von Methotrexat bewirkte. Die Patienten sollten in solchen Fällen engmaschig überwacht werden und Leucovorin muss unter Umständen in höheren Dosen und über längere Zeiträume verabreicht werden.
Allopurinol: Die gleichzeitige Gabe von Allopurinol und Ampicillin führt zu einer deutlichen Erhöhung der Häufigkeit von Hautausschlägen im Vergleich zu jener bei alleiniger Gabe von Ampicillin.

Aminoglykoside: In-vitro Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Mischung von Ampicillin mit Aminoglykosiden zu einer erheblichen gegenseitigen Inaktivierung führt; bei gemeinsamer Gabe dieser beiden Arzneimittelgruppen sollten diese daher an unterschiedlichen Stellen und in einem zeitlichen Abstand von mindestens 1 Stunde verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.2).
Bakteriostatisch wirkende Arzneimittel: Eine Kombination mit bakteriostatisch wirkenden Chemotherapeutika (z.B. Tetracycline, Erythromycin, Chloramphenicol bzw. Sulfonamide) kann zu antibiotischem Antagonismus führen, eine gemeinsame Therapie sollte daher nach Möglichkeit vermieden werden.
Beeinflussung von Labortests: Falsch positive nicht-enzymatische Glukose-Tests im Harn (Fehling-Probe, Benedict-Glukoseprobe, Clinitest®). In diesen Fällen soll der Glukose-Nachweis enzymatisch erfolgen. Auch der Urobilinogennachweis kann gestört sein.
Nach der Gabe von Ampicillin an schwangere Frauen wurden vorübergehende Senkungen der Plasmaspiegel von konjugierten Östrogenen, Östriol-Glukuronid, konjugierten Östron und Östradiol beobachtet. Dieser Effekt kann auch in Verbindung mit Sulbactam/Ampicillin auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:
Es liegen keine ausreichenden Daten für die Verwendung von Sulbactam/Ampicillin bei Schwangeren vor.
Obwohl sich keine Hinweise auf Missbildungen oder eine fruchtschädigende Wirkung im Tierversuch gezeigt haben, sollte Unasyn während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung eingesetzt werden. Sulbactam passiert die Plazentaschranke.
Stillzeit:
Sowohl Ampicillin als auch Sulbactam gehen in geringem Ausmaß in die Muttermilch über. Auch über den Einsatz von Unasyn in der Stillzeit liegen keine ausreichenden Daten vor. Daher sollte unter einer Behandlung mit Unasyn nicht gestillt werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.
Die Patienten müssen aber darauf hingewiesen werden, dass durch das mögliche Auftreten von seltenen Nebenwirkungen, wie Schwindel, Müdigkeit oder Benommenheit, das Reaktionsvermögen vermindert sein kann.

4.8 Nebenwirkungen

Da Unasyn Ampicillin und Sulbactam enthält, können Nebenwirkungen in solcher Art und Frequenz auftreten, wie sie für beide Substanzen bekannt sind.
Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeiten entsprechend folgender Kategorien aufgelistet:
Sehr häufig (≥1/10), Häufig (≥1/100, <1/10), Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), Selten (≥1/10.000, <1/1.000), Sehr selten (<1/10.000), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorgankalsse	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					Überwucherung durch unempfindliche Organismen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie Thrombozytopenie Eosinophilie	Leukopenie Neutropenie		Beeinträchtigung der Blutgerinnung	Hämolytische Anämie Agranulozytose Thrombozytopenische Purpura
Erkrankung des Immunsystems					Anaphylaktischer Schock Anaphylaktoide Reaktionen Angioödem
Erkrankungen des Nervensystems			Schwindel Benommenheit Kopfschmerzen Müdigkeit		Krampfanfälle
Gefäßerkrankungen	Phlebitis (nach introvenöser Verabreichung)				
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Diarrhoe Magendrücken Appetitlosigkeit Blähungen	Erbrechen	Übelkeit Glossitis		Pseudomembranöse Colitis Enterocolitis Stomatitis

					Verfärbung der Zunge
Leber- und Gallenerkrankungen	Hyperbilirubinämie				Cholestatische Hepatitis Cholestase Leberfunktionsstörung Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautauschlag Juckreiz Andere Hautreaktionen			Stevens-Johnson- Syndrom Toxische epidermale Nekrolyse Erythema multiforme Akute generalisierte exanthemische Pustulosis Exfoliative Dermatitis Angioödem Erythem Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Gelenkschmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Tubulointerstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle				Reaktionen an der Injektionsstelle
Untersuchungen	Erhöhung der Transaminasen (ALT, AST)				Vorübergehende und geringfühgige Erhhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung
Über die akute Toxizität von Ampicillin und Sulbactam beim Menschen liegen nur beschränkte Daten vor. Im Falle einer Überdosierung von Ampicillin/Sulbactam ist prinzipiell mit einem verstärkten Auftreten jener Effekte zu rechnen, die im Abschnitt 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: Antiinfektiva zur systemischen Anwendung
ATC-Code: J01C R01
Wirkungsweise
Der Wirkungsmechanismus von Ampicillin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in

der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.
In Kombination mit Sulbactam wird die Inaktivierung von Ampicillin durch bestimmte Betalactamasen gehemmt. Sulbactam schützt Ampicillin vor dem Abbau durch die meisten Betalactamasen von Staphylokokken sowie einigen plasmidkodierten Betalactamasen (z. B. TEM, OXA, SHV, CTX-M) und bestimmten chromosomal kodierten Betalactamasen von Gram-negativen Bakterien. Diese Betalactamasen kommen z. B. bei Escherichia coli, Klebsiella spp., Proteus mirabilis und Haemophilus influenzae vor. Das antibakterielle Wirkungsspektrum von Ampicillin wird um Bakterien erweitert, deren Betalactamasen 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 Betalactamasen: Ampicillin/Sulbactam besitzt keine ausreichende Aktivität gegen Betalactamase-bildende Bakterien, deren Betalactamasen 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 Betalactam/Betalactamase-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***
Enterobacteriaceae	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
Staphylococcus spp. 1)	- 1)	- 1)
Enterococcus spp.	4 mg/l	> 8 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) 2)	- 2)	- 2)
Streptococcus pneumoniae 2)	- 2)	- 2)
Haemophilus influenzae	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤ 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*	≤ 2 mg/l	> 8 mg/l

1) Für Staphylococcus spp. wird das Testergebnis von Oxacillin bzw. Cefoxitin übernommen. Methicillin (Oxacillin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gewertet.
2) Für Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) und Streptococcus pneumoniae wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.
* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

Prävalenz der erworbenen Resistenz

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: Dezember 2012):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
Streptococcus agalactiae °
Streptococcus pneumoniae (inkl. Penicillin-intermediärer Stämme) °

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

° 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.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption/Verteilung:

Sowohl nach intravenöser als auch nach intramuskulärer Applikation von Sulbactam/Ampicillin werden hohe Serumspiegel erreicht. Durch intravenöse Applikation von Sulbactam/Ampicillin werden höhere Serumspiegelspitzenwerte erreicht als nach intramuskulärer Gabe, wobei die Bioverfügbarkeit von Sulbactam/Ampicillin nach intramuskulärer Gabe praktisch vollständig ist. Außerdem verteilen sich Ampicillin und Sulbactam schnell in eine Vielzahl von Geweben, Körperflüssigkeiten und Sekreten.

Biotransformation:

Von Sulbactam und Ampicillin wurden bislang keine Metaboliten bestimmt.

Elimination:

Die Halbwertzeit sowohl für Sulbactam als auch für Ampicillin beträgt ca. 1 Stunde bei jungen Erwachsenen.

Bei Patienten über 65 Jahre beträgt die Halbwertzeit ca. 2 – 3 Stunden. Die Eliminationshalbwertzeit bei Kindern von 1 – 1½ Jahren ist nur unwesentlich verkürzt (ca. 50 Minuten), bei Neugeborenen und Frühgeborenen ist sie jedoch wesentlich verlängert (8 – 9 Stunden). Ca. 80% beider Substanzen werden unverändert innerhalb von 8 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis Sulbactam/Ampicillin über die Niere ausgeschieden.
Die gleichzeitige Verabreichung von Sulbactam und Ampicillin bewirkt keine klinisch relevanten Abweichungen von den kinetischen Parametern beider Substanzen bei Einzelgabe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zur subakuten Toxizität von Sulbactam bzw. Sulbactam/Ampicillin wurden an Ratten und Hunden durchgeführt; die Sulbactam- bzw. Sulbactam/Ampicillin-Gabe erfolgte intravenös, subkutan oder oral über 17 Tage bis 10 Wochen. Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Sulbactam bzw. Sulbactam/Ampicillin wurden ebenfalls an Ratten und Hunden durchgeführt. Die Sulbactam- bzw. Sulbactam/Ampicillin-Gabe erfolgte subkutan über einen Zeitraum von 6 Monaten. Auswirkungen einer Sulbactam-Gabe wurden an der Leber festgestellt. Neben Erhöhungen der Leberenzymwerte (GOT, GPT, LDH) zeigte sich eine dosis- und geschlechtsabhängige Glykogenablagerung in der Leber, die sich als reversibel nach Absetzen des Medikamentes erwies. Diese Glykogenablagerung konnte keiner der bekannten Glykogenspeicherkrankheiten zugeordnet werden.
Sulbactam verursachte bei diesen Versuchen keine signifikante Veränderung des Glukosestoffwechsels. Auch bei der Anwendung von Sulbactam/Ampicillin bei Patienten mit Diabetes mellitus zeigte sich bei einer Behandlungsdauer von über 2 Wochen kein klinisch relevanter Effekt auf die Glukoseverfügbarkeit. Aufgrund der im Tierversuch erhobenen Daten sollte die maximale Tagesdosis beim Menschen 12 g Unasyn, d.h. 4 g Sulbactam, nicht überschreiten.
Die zur Teratogenität an Mäusen, Ratten und Kaninchen durchgeführten Versuche ergaben keinen Hinweis auf medikamentenbedingte Missbildungen.
Sowohl Sulbactam als auch Ampicillin zeigten keine signifikante mutagene Aktivität in einer Vielzahl von Versuchen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Da Aminoglykoside in vitro durch Aminopenicilline inaktiviert werden, sollten Sulbactam/Ampicillin und Aminoglykoside getrennt zubereitet und verabreicht werden.
Unasyn ist wegen des Gehalts an Ampicillin in gelöster Form mit folgenden Arzneimitteln inkompatibel (physikalisch-chemische Unverträglichkeit, Trübungen oder Ausfällung): Gentamicin, Kanamycin, Chlorpromazin, Hydralazin. Aufgrund von Inkompatibilität sollte Unasyn auch getrennt von den folgenden Arzneimitteln verabreicht werden: injizierbares Metronidazol, injizierbare Tetracycline, Thiopental-Natrium, Prednisolon, Procain 2 %, Suxamethoniumchlorid und Noradrenalin. Ampicillin ist weniger stabil in Lösungen, die Dextrose und andere Kohlehydrate enthalten, ferner soll Ampicillin nicht mit Blut oder Blutbestandteilen, Proteinhydrolysaten oder Aminosäuren gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Die gebrauchsfertige Lösung für die intramuskuläre oder intravenöse Injektion muss innerhalb einer Stunde nach der Zubereitung verabreicht werden.
Die Fristen, innerhalb derer bei Verwendung verschiedener Lösungsmittel zur intravenösen Infusion die Verabreichung begonnen werden soll, sind der Tabelle im Abschnitt 4.2 zu entnehmen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen zu 20 ml aus klarem, farblosem Typ-III-Glas mit Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Nach Rekonstitution ergibt sich eine klare Lösung.
Packung mit 1 Durchstechflasche.
Bündelpackung mit 5 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Warnhinweise für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.
Nur klare Lösungen verwenden.
Nur zur einmaligen Entnahme.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

1–18599

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

9. März 1989 / 21. November 2012

10. Stand der Information

Februar 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten