

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Sultamicillin-ratiopharm®
375 mg Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 506,3 mg Sultamicillinosilat 2 H₂O, entsprechend 375 mg Sultamicillin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 61,5 mg Lactose. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weißerunde bikonvexe Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Sultamicillin-ratiopharm® 375 mg Filmtabletten sind geeignet zur Behandlung von Infektionen, die durch Sultamicillin-empfindliche Erreger verursacht werden, z. B.

- Akute bakterielle Sinusitis (nach adäquater Diagnosestellung)
- Ambulant erworbene Pneumonie
- Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (nach adäquater Diagnosestellung)
- Akute Otitis media
- Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege wie Urozystitis und Pyelonephritis
- Infektionen der Haut und Weichteilgewebe
- unkomplizierte Gonorrhoe
- Tierbisse

Ferner ist *Sultamicillin-ratiopharm® 375 mg Filmtabletten* bei Patienten, die einer Nachbehandlung mit Sultamicillin im Anschluss an eine intravenöse oder intramuskuläre Therapie mit Sulbactam/Ampicillin bedürfen, indiziert.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt für Erwachsene und Kinder mit einem Körpergewicht über 30 kg 375 bis 750 mg Sultamicillin (1 bis 2 Filmtabletten) 2 × täglich.

Zur Behandlung einer unkomplizierten Gonorrhoe kann Sultamicillin als orale Einzeldosis von 2,25 g (= 6 Filmtabletten *Sultamicillin-ratiopharm® 375 mg*) gegeben werden. Zusätzlich sollte hier 1 g Probenecid eingenommen werden, um länger anhaltende Serumspiegel der Wirkstoffe zu erreichen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wird die Ausscheidung von Sulbactam und Ampicillin in gleicher Weise verzögert. Die Dosierungsintervalle von

Sultamicillin sollten bei solchen Patienten in Übereinstimmung mit dem üblichen Vorgehen bei Ampicillin-Therapie verlängert werden.

Dosierungsempfehlungen bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance	Dosierungsintervall
5–14 ml/min	24 Stunden
< 5 ml/min	48 Stunden

Kinder

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.

Art und Dauer der Anwendung

Sultamicillin-ratiopharm® 375 mg Filmtabletten 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 -hämolisierenden Streptokokken ist aus Sicherheitsgründen eine Ausdehnung der Therapie auf mindestens 10 Tage angezeigt, um Spätkomplikationen vorzubeugen (rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis).

Die *Sultamicillin-ratiopharm® 375 mg Filmtabletten* sind möglichst in aufrechter Körperhaltung mit Flüssigkeit einzunehmen, um eventuelle Läsionen der Speiseröhre bei zu langer Verweildauer zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wegen der Gefahr eines anaphylaktischen Schocks darf Sultamicillin bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen nicht gegeben werden. Vor Beginn einer Therapie mit Sultamicillin sollten auch sorgfältig Überempfindlichkeitsreaktionen auf Cephalosporine und andere Allergene erfragt werden, da bei diesen Patienten eher mit allergischen Reaktionen nach einer Gabe von Sultamicillin zu rechnen ist. Wenn eine allergische Reaktion auftritt ist das Medikament abzusetzen und eine entsprechende Therapie einzuleiten.

Bei schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktionen kann eine sofortige Notfallbehandlung mit Adrenalin erforderlich sein.

Sauerstoff, intravenöse Steroide und Beatmung, einschließlich einer Intubation, können ebenfalls erforderlich sein.

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.

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Sultamicillin, wurde über das Auftreten von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen (CDAD) berichtet. Von der Ausprägung her reichen diese von leichtem Durchfall bis hin zu einer Kolitis mit letalem Ausgang. Eine Therapie mit Antibiotika verändert die normale Darmflora, was zu einer Überwucherung mit C. difficile führen kann.

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 Diarrhöe auftritt. Hierbei ist eine sorgfältige medikamentöse Anamnese durchzuführen, da eine CDAD bis zu 2 Monaten nach Durchführung einer Antibiotikatherapie auftreten kann.

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

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

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

Sultamicillin wird nach oraler Gabe hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Das sollte in Neugeborenen berücksichtigt werden, da die Elimination über die Niere noch nicht vollständig ausgebildet ist.

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

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Sultamicillin-ratiopharm® 375 mg Filmtabletten* nicht einnehmen.

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
Sultamicillin 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 Sultamicillin die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Hautreaktionen erhöht.

Antikoagulationen

Die bei Penicillinen auftretenden Veränderungen der Thrombozytenaggregation und Prothrombinzeit können sich bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulationen 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 Leukovorin 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.

Hormonale Kontrazeptiva

Unter der Therapie mit Aminopenicillinen wie Ampicillin kann in seltenen Fällen die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung von hormonalen Kontrazeptiva in Frage gestellt sein. Es empfiehlt sich deshalb, nichthormonale empfängnisverhütende Maßnahmen zusätzlich anzuwenden.

Nichtsteroidale Antirheumatika

Acetylsalicylsäure, Indomethacin und Phenylbutazon können die Ausscheidung von Penicillinen verzögern.

Laboruntersuchungen

Durch die Behandlung mit Sultamicillin 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 Sultamicillin auftreten.

4.6 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 gesehen. Vorsichtshalber sollte eine

Anwendung in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt erfolgen.

Stillzeit

Geringe Konzentrationen von Ampicillin und Sulbactam gehen in die Muttermilch über. Beim gestillten Säugling können deshalb Durchfälle und Sprossspilzbesiedlung der Schleimhäute auftreten. An die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte gedacht werden. Wenn eine Behandlung der Mutter mit Ampicillin/Sulbactam für dringend notwendig erachtet wird, sollte die Patientin ihr Kind vorsichtshalber nicht stillen.

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

Da gelegentlich Schwindel nach der Einnahme von Sultamicillin auftreten kann, sollten Patienten wissen, wie sie auf das Arzneimittel reagieren, bevor sie ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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)

Allergische Reaktionen (z. B. Ausschlag, Juckreiz, urtikarielles Exanthem, makulopapulöse, morbilliforme Exantheme) sind möglich. Wenn derartige Symptome auftreten, ist das Medikament abzusetzen. Eine Sofortreaktion an der Haut in Form eines urtikariellen Exanthems deutet meist auf eine echte Penicillin-Allergie hin und zwingt zum Therapieabbruch.

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

Schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen können auftreten und äußern sich als: Angioödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, schwere Hautreaktionen Herzjagen, Atemnot, Arzneimittelfieber, Serumkrankheit und Nephritis, Blutdruckabfall, anaphylaktoide Reaktion, anaphylaktischer Schock. Beim Auftreten dieser Erscheinungen ist unter Umständen sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden beobachtet:

Siehe Tabelle auf Seite 3

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine antibiotikabedingte, pseudomembranöse Kolitis zu denken, die selten auftritt und lebensbedrohlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen Sultamicillin sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie (z. B. Vancomycin oral, 4 × 250 mg täglich) ein-

zuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

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

Wie bei vielen anderen Antibiotika ist eine Überwucherung durch unempfindliche Organismen inklusive Pilzen möglich. Deshalb ist auf solche Zeichen zu achten und gegebenenfalls eine geeignete Therapie einzuleiten.

Es ist zu erwarten, dass die unter einer Ampicillin-Therapie beobachteten Nebenwirkungen auch unter Therapie mit Sultamicillin 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 Sultamicillin auftreten. Diese beschriebenen Nebenwirkungen können in solchen Fällen möglicherweise häufiger und in stärkerer Ausprägung beobachtet werden. In sehr hohen Dosen können Betalaktam-Antibiotika zu zerebralen (epileptischen) Krämpfen führen. Eine Sedierung mit Diazepam wird empfohlen, wenn Krämpfe durch Überdosierung auftreten. Da Ampicillin und Sulbactam hämodialysierbar sind, kann im Falle einer Überdosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durch Hämodialyse eine höhere Elimination erreicht werden.

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

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.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Selten: – pseudomembranöse Kolitis Nicht bekannt: – Candidiasis, Pathogenresistenz
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich: – Thrombozytopenie* Nicht bekannt: – Panzytopenie, Verlängerung der Blutungs- und Prothrombinzeit – Agranulozytose, Leukopenie, Neutropenie, hämolytische Anämie, Anämie, Eosinophilie, thrombozytopenische Purpura*
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt: – Anaphylaktoide Reaktionen, anaphylaktischer Schock, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt: – Anorexie
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich: – Kopfschmerzen, Müdigkeit Selten: – Schwindel, zerebrale Krampfanfälle* Nicht bekannt: – Neurotoxische Erscheinungen
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt: – allergische Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt: – Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: – Diarrhoe Häufig: – Übelkeit, Bauchschmerzen Gelegentlich: – Erbrechen, Glossitis* Selten: – Enterokolitis Nicht bekannt: – Meteorismus, Oberbauchbeschwerden, trockener Mund, Melaena, Dysgeusie, hämorrhagische Enterokolitiden, – Stomatitis, schwarze Haarzunge*
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich: – Hyperbilirubinämie* Nicht bekannt: – Erhöhungen der Leberenzymwerte (SGPT, SGOT), Ikterus, Leberfunktionsstörungen*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten: – Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Erythema exsudativum multiforme, exfoliative Dermatitis* Nicht bekannt: – Rash, Juckreiz, Hautreaktionen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Nicht bekannt: – Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten: – interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich: – Erschöpfung Nicht bekannt: – Schleimhautentzündungen

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

In Kombination mit Sulbactam wird die Inaktivierung von Ampicillin durch bestimmte Betalaktamasen gehemmt. Sulbactam schützt Ampicillin vor dem Abbau durch die meisten Betalaktamasen von Staphylokok-

ken 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, ab.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Ampicillin/Sulbactam kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Ampicillin/Sulbactam besitzt keine ausreichende Aktivität gegen Betalaktamase-bildende Bakterien, deren Betalaktamasen durch Sulbactam nicht gehemmt werden.
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Ampicillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken gegenüber Ampicillin/Sulbactam beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Methicillin (Oxacillin)-resistente Staphylokokken sind aufgrund der Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Ampicillin und allen anderen Betalaktam-Antibiotika resistent.
- Unzureichende Penetration von Ampicillin durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Ampicillin aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Ampicillin/Sulbactam besteht mit Penicillinen, Cephalosporinen sowie anderen Betalaktam/Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen.

Grenzwerte

Die Testung von Ampicillin/Sulbactam erfolgt unter Verwendung einer Verdünnungsreihe von Ampicillin in Anwesenheit einer konstanten Konzentration von 4 mg/L Sulbactam.

Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8 mg/l ^N	> 8 mg/l ^N
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	– 1)	– 1)
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ²⁾	– 2)	– 2)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²⁾	– 2)	– 2)

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Gram-negative Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Gram-positive Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Nicht spezie-spezifische Grenzwerte*	≤ 2 mg/l	> 8 mg/l

^N Das Nationale Antibiotika-Sensitivitäts-test-Komitee für Deutschland hat für Enterobakterien ohne Resistenzmechanismus (Wildtyp) einen Grenzwert für den intermediären Bereich festgelegt:

I : > 0,5 ≤ 8 mg/l.

D.h., dass eine Therapie von systemischen Infektionen durch Enterobakterien mit Ampicillin/Sulbactam einer höheren Dosis (z.B. 3 × 3 g bei Patienten ohne modifizierende Faktoren) bedarf.

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 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: Januar 2015):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i> ^o
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^o
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^o
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ^{o,†}

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

^o 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.

^o 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 Resorptionsvorganges hydrolysiert, so dass Sulbactam und Ampicillin in einem molaren Verhältnis von 1 : 1 im Blutkreislauf erscheinen (375 mg Sultamicillin entsprechen 147 mg Sulbactam und 220 mg Ampicillin). Durch die Veresterung wird eine hohe orale Bioverfügbarkeit beider Stoffe ermöglicht.

Die Serumspiegelspitzenkonzentrationen von Ampicillin nach Verabreichung von Sultamicillin 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 1 zu entnehmen.

Tabelle 1:

Pharmakokinetische Parameter nach Gabe von Sultamicillin-Einzeldosen an gesunden 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

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 Sulbactam und Ampicillin wird aber in gleicher Weise verzögert, so dass 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

Potentials. Langzeitstudien zum tumor-
zeugenden Potential liegen nicht vor.
Embryotoxizitätsstudien nach i. v. Gabe an
Ratten und Kaninchen ergaben keine An-
haltspunkte für ein teratogenes Potential
oder andere pränatale Effekte. Bei Mehr-
fachdosisstudien bis zu 13 Wochen an
Ratten und Hunden (2 mg/kg/Tag) traten
keine Auswirkungen auf die Eierstock- und
Hodenhistologie auf. Reversible Spermato-
genese-Störungen sind bei Hunden nach
oraler Gabe von 200 mg/Tag über 4 Wo-
chen beschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Croscarmellose-Natrium
Crospovidon Typ A
Hyprolose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Talkum
Lactose
Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Macrogolstearat 2000 Typ I
Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Ablauf des auf der Packung angege-
benen Verfallsdatums darf *Sultamicillin-
ratiopharm® 375 mg Filmtabletten* nicht
mehr verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalpackung aufbewahren, um
den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Nicht über 25 °C lagern.

Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf-
bewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (Aluminium Folie und OPA/
ALU/PVC)

Packung mit 10 Filmtabletten
Packung mit 20 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Pa-
ckungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall-
material ist entsprechend den nationalen
Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

76292.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
9. September 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-
sung: 27. April 2016

10. STAND DER INFORMATION

April 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt