



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Combactam® 0,5 g
Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Combactam® 1,0 g
Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Combactam 0,5 g:

1 Durchstechflasche enthält 547 mg Sulbactam-Natrium als Pulver, entspr. 500 mg Sulbactam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Der Natriumgehalt pro Durchstechflasche beträgt ca. 2,1 mmol.

Combactam 1,0 g:

1 Durchstechflasche enthält 1.094 mg Sulbactam-Natrium als Pulver, entspr. 1 g Sulbactam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Der Natriumgehalt pro Durchstechflasche beträgt ca. 4,3 mmol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Combactam ist ein Betalaktamase-Inhibitor und geeignet zur Therapie von mittelschweren bis schweren bakteriellen Infektionen in Kombination mit bestimmten Betalaktam-Antibiotika (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Anwendung derartiger Kombinationen sollte erfolgen, wenn sie eine größere therapeutische Sicherheit bietet als die Gabe des jeweiligen Betalaktam-Antibiotikums in Monotherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, beträgt die übliche Dosis für Erwachsene 0,5 bis 1 g Sulbactam alle 6, 8 oder 12 Stunden. Sie wird mit dem gleichzeitig verabreichten Antibiotikum intravenös oder intramuskulär gegeben. Die Tageshöchstdosis für Sulbactam beträgt 4,0 g, unabhängig von der Dosierung des gleichzeitig verabreichten Antibiotikums. Die Angaben zur empfohlenen Dosierung des gleichzeitig zu verabreichenden Antibiotikums sind den entsprechenden Gebrauchsinformationen bzw. Fachinformationen zu entnehmen.

Zur perioperativen Kurzzeitprophylaxe bei erhöhter Gefährdung des Patienten durch Infektionen sollte 0,5 bis 1 g Sulbactam mit dem gewählten Betalaktam-Antibiotikum kombiniert bei der Narkoseeinleitung gegeben werden. Die Dosis kann in der für das Betalaktam-Antibiotikum üblichen Weise wiederholt werden. Zu Penicillin G in Kombination mit Combactam im Rahmen der

Tabelle 1

Antibiotikum	Inhibitor	Lösungsmittelmenge	Mindestdauer der Kompatibilität bei 20 bis 25 °C
Mezlocillin 2 g oder 4 g	Sulbactam 1 g	in 100 ml	24 h
Piperacillin 2 g oder 4 g	Sulbactam 1 g	in 100 ml	24 h
Cefotaxim 2 g	Sulbactam 1 g	in 100 ml	24 h

perioperativen Prophylaxe liegen keine Erfahrungen vor.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) wird Sulbactam verzögert ausgeschieden. Die Dosierung von Combactam muss deshalb bei diesen Patienten angepasst werden: Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 15 und 30 ml/min beträgt die Tageshöchstdosis 2,0 g Sulbactam; bei einer Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min sollte max. 1 g Sulbactam pro Tag gegeben werden. Die Dosis sollte aufgeteilt in Einzeldosen, über den Tag verteilt, zusammen mit dem gewählten Antibiotikum verabreicht werden. Die Angaben zur Anwendung der Antibiotika bei eingeschränkter Nierenfunktion sind den entsprechenden Gebrauchsinformationen bzw. Fachinformationen zu entnehmen.

Sulbactam wird durch Hämodialyse aus dem Blutstrom eliminiert. Die Gabe von Combactam sollte deshalb unmittelbar im Anschluss an die Dialyse erfolgen und dann in 48-stündigen Intervallen bis zur folgenden Dialysebehandlung.

Kinder und Jugendliche

Kinder, Kleinkinder und Säuglinge (siehe Abschnitt 4.4) erhalten im Allgemeinen 50 mg Sulbactam pro kg Körpergewicht pro Tag, zusammen mit dem entsprechenden Antibiotikum, aufgeteilt in Einzeldosen alle 6, 8 oder 12 Stunden. Für Kinder beträgt die Tageshöchstdosis 80 mg Sulbactam pro kg Körpergewicht pro Tag.

Art der Anwendung

Bei Infektionen durch potenziell Betalaktamase-produzierende Erreger sind Monotherapien mit nicht Betalaktamase-stabilen Betalaktam-Antibiotika nur nach vorausgegangener Resistenzprüfung indiziert.

Intramuskuläre Anwendung

Zur intramuskulären Applikation wird der Inhalt der Durchstechflasche Combactam 0,5 g bzw. Combactam 1,0 g in 2 ml bzw. 4 ml Wasser für Injektionszwecke oder isotonischer Kochsalzlösung aufgelöst. Zur Vermeidung von Schmerzen bei der Injektion kann die Lösung mit 0,5%iger Lidocainhydrochlorid-Lösung zubereitet werden. Es wird empfohlen, Combactam als separate Injektion direkt vor dem Betalaktam-Antibiotikum zu applizieren.

Intravenöse Anwendung

Intravenöse Injektion

Zur intravenösen Injektion kann der Inhalt der Durchstechflasche Combactam 0,5 g bzw. Combactam 1,0 g mit mindestens 2 ml bzw. 4 ml Wasser für Injektionszwecke oder isotonischer Kochsalzlösung zubereitet und nach vollständigem Auflösen der Substanz direkt vor dem Antibiotikum injiziert

werden. Die entsprechende Dosis wird über 3 bis 5 Minuten verabreicht.

Intravenöse Infusion

Der Inhalt der Durchstechflasche Combactam 0,5 g bzw. Combactam 1,0 g wird wie für die intravenöse Injektion in mindestens 2 ml bzw. 4 ml Wasser für Injektionszwecke oder isotonischer Kochsalzlösung gelöst und anschließend zu 40 bis 100 ml einer der unten aufgeführten Infusionslösungen zugegeben, die eines der genannten Antibiotika enthalten kann. Die entsprechende Dosis wird als intravenöse Kurzinfusion über 15 bis 30 Minuten zusammen mit dem Antibiotikum verabreicht.

Intravenöse Infusion von Penicillin G

Die vorgesehene Einzeldosis von Penicillin G ist zusammen mit Combactam 0,5 g bzw. Combactam 1,0 g in 40 bis 100 ml Wasser für Injektionszwecke oder 5%iger Glucoselösung aufzulösen und sofort zu verbrauchen.

Die konzentrierte gebrauchsfertige Lösung von Combactam für die intramuskuläre oder intravenöse Anwendung oder zur weiteren Verdünnung mit der Antibiotikuminfusionslösung muss innerhalb 24 h nach Zubereitung verbraucht worden sein (siehe Abschnitt 6.3).

In Wasser für Injektionszwecke, isotonischer Kochsalzlösung, 5%iger Glucoselösung und Ringer-Lactat-Lösung ist Sulbactam mit dem entsprechenden Antibiotikum über den in Tabelle 1 angegebenen Zeitraum kompatibel bzw. stabil.

Die Behandlung mit Combactam sollte stets so lange fortgesetzt werden, wie das Antibiotikum noch gegeben wird.

4.3 Gegenanzeigen

Combactam darf nicht bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Betalaktam-Antibiotika oder Sulbactam-Natrium angewendet werden.

Die Anwendung von Combactam ohne die gleichzeitige Gabe eines Betalaktam-Antibiotikums ist nicht sinnvoll, da Combactam selbst keine nennenswerte antibakterielle Eigenwirkung besitzt.

Die Gebrauchs- und Fachinformation und insbesondere die Kontraindikationen des Antibiotikums, das mit Combactam kombiniert werden soll, sind zu beachten. Bei intramuskulärer Anwendung und gleichzeitiger Anwendung von Lidocain sind die Kontraindikationen von Lidocain zu beachten.

Eine mögliche Kreuzallergie zwischen Penicillinen und Cephalosporinen sollte berücksichtigt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Bronchialasthma, Urtikaria und Heuschnupfen sollten mit besonderer Vorsicht behandelt werden.

Bei mit Betalaktam-Antibiotika behandelten Patienten sind schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) mitunter mit letalem Ausgang beobachtet worden. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen gegen mehrere Allergene besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Reaktionen. Bei Auftreten von allergischen Reaktionen muss das Antibiotikum abgesetzt und entsprechende Therapiemaßnahmen müssen eingeleitet werden. Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen erfordern eine sofortige Notfallbehandlung mit Epinephrin, Sauerstoff, die intravenöse Verabreichung von Steroiden und Atemwegssicherung mit unter Umständen externer Beatmung durch Intubation (*airway management*).

Wie bei allen Antibiotika muss ständig auf Symptome einer Überwucherung durch nicht empfindliche Organismen, einschließlich Pilze, geachtet werden. Beim Auftreten einer Superinfektion sollte das Arzneimittel abgesetzt und/oder eine geeignete Therapie durchgeführt werden.

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Combactam, wurde über das Auftreten von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhoen (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 und eventuell eine Kolektomie notwendig machen können. Eine CDAD muss daher bei allen den Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen nach einer Antibiotika-Anwendung eine Diarrhoe auftritt. Hierbei ist eine sorgfältige medikamentöse Anamnese durchzuführen, da eine CDAD bis zu 2 Monate nach Durchführung einer Antibiotikatherapie auftreten kann.

Therapie der pseudomembranösen Kolitis
Hier ist eine Beendigung der Therapie in Abhängigkeit von der Indikation zu erwägen und ggf. sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten (z. B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.

Wie bei allen hochwirksamen systemischen Wirkstoffen ist es sinnvoll, während einer längeren Therapie in regelmäßigen Abständen die Organfunktionen zu überprüfen (einschließlich Nieren, Leber und blutbildenden Systems). Dies ist besonders wichtig bei

Neugeborenen (speziell bei Frühgeborenen) und Kindern.

Eine Durchstechflasche Combactam 0,5 g enthält ca. 2,1 mmol und eine Durchstechflasche Combactam 1,0 g enthält ca. 4,3 mmol Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät.

Kinder und Jugendliche

Die Wirkungen von Sulbactam bei Kindern unter 1 Jahr sind noch nicht vollständig geklärt. Daher sollte Combactam bei diesem Patientenkollektiv nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Probenecid

Oral verabreichtes Probenecid hemmt die tubuläre Sekretion von Sulbactam, wenn es kurz vor oder gleichzeitig mit Sulbactam angewendet wird. Dadurch kommt es zu höheren Serumkonzentrationen und verzögerter Ausscheidung von Sulbactam.

Die bisherigen Studien mit Sulbactam in Kombination mit Betalaktam-Antibiotika ergaben keinen Hinweis, dass durch den Zusatz von Sulbactam Wechselwirkungen auftreten, die mit dem Betalaktam-Antibiotikum ohne Sulbactam-Zusatz nicht beobachtet wurden. Alle Wechselwirkungen, die bei Kombination von Sulbactam mit Mezlocillin, Piperacillin, Cefotaxim oder Penicillin G berichtet wurden, sind mögliche Wechselwirkungen der Antibiotikumkomponente.

Die Gebrauchs- und Fachinformation und insbesondere die Wechselwirkungen des Antibiotikums, das mit Combactam kombiniert werden soll, sind zu beachten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien ergaben keinen Anhalt für eine Beeinträchtigung der Fertilität oder eine fruchtschädigende Wirkung. Allerdings konnte die Unbedenklichkeit eines Einsatzes von Combactam beim Menschen während der Schwangerschaft noch nicht abschließend gesichert werden. Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen für die sichere Anwendung von Sulbactam bei Schwangeren vor. Sulbactam geht leicht in die meisten Körpergewebe und -flüssigkeiten über und passiert die Plazentaschranke.

Daher soll Combactam während der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation gegeben werden.

Stillzeit

Während der Therapie mit Sulbactam sollte abgestillt 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. Gelegentliches Auftreten von Schwindel nach Anwendung von Antibiotika sollte berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien, bei denen Sulbactam zusammen mit anderen Betalaktam-Antibiotika gegeben wurde ($n = 483$), wurden die nachfolgend genannten Nebenwirkungen und Häufigkeiten beobachtet. Aufgeführt werden die Nebenwirkungen, bei denen ein Zusammenhang mit Sulbactam zumindest als „möglich“ eingestuft wurde.

Tabelle der Nebenwirkungen

Die Tabelle auf Seite 3 zeigt die Nebenwirkungen unterteilt in Systemorganklassen unter Angabe der Häufigkeiten. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die bisherigen Studien mit Combactam in Kombination mit Betalaktam-Antibiotika ergaben keinen Hinweis, dass durch den Zusatz von Combactam Nebenwirkungen auftreten, die mit dem Betalaktam-Antibiotikum allein nicht beobachtet wurden. Alle Nebenwirkungen, die bei Kombination mit Combactam berichtet wurden, sind mögliche Nebenwirkungen der Antibiotikumkomponente.

Die Gebrauchs- bzw. Fachinformation des Antibiotikums, das mit Combactam kombiniert werden soll, und die darin im Einzelnen aufgeführten Nebenwirkungen des Antibiotikums sind unbedingt zu beachten.

Bei hoch dosierter Mezlocillin- bzw. Piperacillin-Therapie sind in seltenen Fällen Funktionsstörungen der Blutplättchen beobachtet worden. Dies tritt vor allem bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion auf. Daher ist bei diesen Patienten auf eine entsprechende Dosisanpassung zu achten. Eine zusätzliche Beeinträchtigung der Blutgerinnung kann krankheitsbedingt oder durch Begleittherapie gegeben sein.

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

Symptome der Intoxikationen

Sulbactam und Betalaktam-Antibiotika wie z. B. Mezlocillin, Piperacillin, Cefotaxim und Penicillin G besitzen eine große therapeutische Breite. Intoxikationen im strengen Sinn sind nicht bekannt.

Bei bestimmten Risikokonstellationen und bei Gabe sehr hoher Dosen kann es zu zentralnervösen Erregungszuständen, Myoklonien und Krämpfen kommen, wie sie auch für andere Betalaktame beschrieben worden sind. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Epilepsie und Meningitis ist



Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pilzinfektionen der Mundschleimhaut/Stomatitis (siehe Abschnitt 4.4)	Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	Thrombozytopenie, Leukopenie	Thrombozytose, Leukozytose, Neutropenie, Anämie, Verlängerung der Blutungszeit, kleinleckige Blutungen in Haut oder Schleimhaut (Purpura)
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	Anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel		Kopfschmerzen, Krampfanfälle
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall	Erbrechen, Magendrücken	Gastrointestinale Störungen, Übelkeit, verringerter Appetit, Blähungen
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Transaminasen		Anstieg der Bilirubinkonzentration im Serum
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautreaktionen	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Anstieg der Serumkreatininkonzentration, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Thrombophlebitis	Schmerzen an der Injektionsstelle	

das Risiko des Auftretens dieser unerwünschten Wirkungen erhöht.

Notfallmaßnahmen

Bei zentralnervösen Nebenwirkungen, z. B. beim Auftreten von Krämpfen, empfiehlt sich die Sedierung mit Diazepam.

Bei anaphylaktischen Reaktionen sind die üblichen Sofortmaßnahmen, möglichst bei den ersten Anzeichen des Schocks, einzuleiten (siehe Abschnitt 4.4).

Durch Hämodialyse kann die Ausscheidungsrate von Sulbactam erhöht sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Betalaktamase-Inhibitoren
ATC-Code: J01CG01

Sulbactam-Natrium ist chemisch ein Penicillansäuresulfon-Natriumsalz mit einem Molekulargewicht von 255,22.

Sulbactam ist ein Inhibitor vieler Betalaktamasen. Es bindet außerdem an manche Penicillin-bindende Proteine, sodass die Empfindlichkeit der gegenüber dem Antibiotikum sensiblen Stämme erhöht sein kann.

Sulbactam wird nur in Kombination mit Betalaktam-Antibiotika eingesetzt.

Gut dokumentiert ist der therapeutische Einsatz der Kombination von Sulbactam mit Mezlocillin, Piperacillin und Cefotaxim. Darüber hinaus liegen begrenzte therapeutische Erfahrungen zur Kombination von Sulbactam mit Penicillin G bei Haut-/Weichteilinfektionen und Infektionen im HNO-Bereich vor, die unter anderem auch durch Betalaktamase-produzierende Staphylokokken oder Betalaktamase-bildende gramnegative Anaerobier (z. B. Bacteroides- und

Prevotella-Spezies) verursacht sein können. Methicillin-resistente Staphylokokken sind gegenüber den oben genannten Kombinationen als resistent zu betrachten.

Durch den Zusatz von Sulbactam wird das gewählte Betalaktam-Antibiotikum vor der Zerstörung durch Betalaktamasen geschützt und somit das Wirkspektrum dieses Antibiotikums erweitert und dessen bakterizide Wirksamkeit gegen die meisten Betalaktamase-produzierenden Erreger erhöht. Das Wirkspektrum der Inhibitor-Antibiotikum-Kombination ist abhängig von der Wahl der Antibiotikumkomponente. Das Wirkspektrum der Kombination von Sulbactam mit Mezlocillin, Piperacillin und Cefotaxim umfasst Keime wie Staphylokokken, Enterobakterien, Haemophilus-Spezies, Neisserien, Moraxella catarrhalis, Acinetobacter-Spezies, Bacteroides-Spezies und manche Pseudomonas-Spezies. Bei Anwesenheit von Sulbactam sind die MHK_{50} -Werte für die meisten Isolate deutlich niedriger im Vergleich zu denen für das Antibiotikum allein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sowohl nach intravenöser als auch nach intramuskulärer Applikation von Combactam werden hohe Serumspiegel erreicht, wobei die Bioverfügbarkeit nach intramuskulärer Gabe praktisch vollständig ist. Die mittleren Serumspitzenkonzentrationen nach 15-minütiger intravenöser Infusion von 1 g Sulbactam liegen bei etwa 60 bis 70 µg/l.

Die Halbwertszeit für Sulbactam beträgt ca. 1 bis 2 Stunden. 75 bis 85 % der Dosis von Sulbactam werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Sulbactam hat ein scheinbares Verteilungsvolumen von ca. 15 l, und die Gesamtklearance liegt bei ca. 270 ml/min. Die Plasmaproteinbindung von Sulbactam beträgt 38 %.

Die gleichzeitige Verabreichung von Sulbactam mit Mezlocillin, Piperacillin, Cefotaxim oder Penicillin G beeinflusst die Pharmakokinetik der beiden Einzelkomponenten nicht. Es treten keine klinisch relevanten Wechselwirkungen auf.

Die Angaben zur Pharmakokinetik der Kombinationspartner von Combactam sind den entsprechenden Gebrauchsinformationen bzw. Fachinformationen zu entnehmen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unterschiedlichen Schweregrades korreliert die Gesamtklearance von Sulbactam gut mit der Kreatinin-Clearance. Bei anurischen Patienten ist die Halbwertszeit von Sulbactam deutlich verlängert; sie lag in 2 verschiedenen Studien im Mittel bei 6,9 Stunden bzw. 9,7 Stunden. Durch eine Hämodialyse werden die Halbwertszeit, die Gesamtklearance und das Verteilungsvolumen von Sulbactam deutlich verändert.

Sulbactam penetriert schnell in zahlreiche Gewebe und Körperflüssigkeiten. Es ist plazentagängig und tritt nur in geringem Ausmaß in das Gehirn bzw. den Liquor cerebrospinalis über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die LD_{50} von Sulbactam bei der Maus beträgt nach oraler Gabe mehr als 10 g pro kg Körpergewicht, nach intravenöser Gabe ca. 3,6 g pro kg Körpergewicht. Die entsprechenden Werte bei der Ratte liegen bei mehr als 4 g pro kg Körpergewicht bzw. mehr als 3,4 g pro kg Körpergewicht.

Untersuchungen zur subakuten Toxizität von Sulbactam wurden an Ratten und Hunden durchgeführt; die Sulbactam-Gabe erfolgte dabei intravenös, subkutan oder oral über 17 Tage bis 10 Wochen. Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Sulbactam wurden ebenfalls an Ratten und Hunden durchgeführt. Die Sulbactam-Gabe erfolgte subkutan über einen Zeitraum von 6 Mona-

Combactam® 0,5 g/Combactam® 1,0 g



ten. Auswirkungen einer Sulbactam-Gabe wurden an der Leber festgestellt.

Neben Erhöhung der Leberenzymwerte (ASAT, ALAT, LDH) zeigte sich eine dosis- und geschlechtsabhängige Glykogenablagerung in der Leber, die sich als reversibel nach Absetzen des Medikaments erwies.

Diese Glykogenablagerung konnte keiner der bekannten Glykogenspeicherkrankheiten zugeordnet werden. Sulbactam verursachte bei diesen Versuchen keine signifikante Veränderung des Glucosestoffwechsels. Aufgrund der im Tierversuch erhobenen Daten sollte die maximale Tagesdosis von 4 g Sulbactam beim Menschen nicht überschritten werden.

Bei Studien zur lokalen Verträglichkeit an Kaninchen traten nach intravenöser Anwendung der Kombination von Sulbactam mit Mezlocillin, Piperacillin oder Cefotaxim keine wesentlichen Irritationen im Bereich der Injektionsstelle auf. Die intraarterielle bzw. extravaskuläre Gabe führte jedoch zu mäßigen, größtenteils reversiblen Gewebeveränderungen. Eine intraarterielle Anwendung sollte daher unbedingt vermieden werden.

Bei einigen Kaninchen wurde nach der Gabe der Kombination von Sulbactam mit Mezlocillin oder Piperacillin das Auftreten von orange verfärbtem Urin beobachtet; derartige Veränderungen traten beim Mensch bisher nicht auf. Die klinische Relevanz dieses Phänomens ist nicht geklärt.

Die zur Teratogenität an Mäusen, Ratten und Kaninchen durchgeführten Versuche ergaben keinen Hinweis auf medikamentenbedingte Missbildungen. Die Fertilität von Elterntieren und Nachkommen sowie die Postnatalentwicklung wurden bei Ratten nicht beeinträchtigt.

In einer Vielzahl von Versuchen zeigte Sulbactam keine signifikante mutagene Aktivität sowohl auf chromosomaler als auch auf subchromosomaler Ebene.

Langzeituntersuchungen zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibel und deshalb getrennt zu applizieren sind:

Aminoglykoside; Metronidazol; injizierbare Tetracyclin-Derivate wie Oxytetracyclin, Rolitetracyclin und Doxycyclin; Thiopental-Natrium; Prednisolon; Procain 2 %; Suxamethoniumchlorid und Noradrenalin.

Optische Zeichen der Inkompatibilität sind Ausfällung, Trübung, Verfärbung.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit des Pulvers bei Lagerung unter 30 °C beträgt 5 Jahre.

Nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfalldatums darf das Pulver nicht mehr verwendet werden.

Die konzentrierte gebrauchsfertige Lösung von Combactam für die intramuskuläre oder

intravenöse Injektion oder zur weiteren Verdünnung mit der Antibiotikuminfusionslösung muss innerhalb von 24 Stunden nach Zubereitung verbraucht worden sein. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Injektions- bzw. Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Combactam 0,5 g (Durchstechflasche zu 10 ml mit 547 mg Pulver):
Klinikpackungen mit 25, 100, 250, 500 bzw. 1.000 Durchstechflaschen

Combactam 1,0 g (Durchstechflasche zu 10 ml mit 1094 mg Pulver):
Klinikpackungen mit 25, 100, 250, 500 bzw. 1.000 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Etikett auf der Combactam Durchstechflasche ist doppelt ausgeführt: Das obere Exemplar lässt sich leicht abziehen und soll auf die Flasche aufgeklebt werden, der Combactam zugegeben wird.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGNUMMERN

Combactam 0,5 g: 23353.00.00
Combactam 1,0 g: 23353.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
31. Januar 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
07. Februar 2001

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt