Combactam® 0,5 g/1,0 g

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Combactam® 0,5 g
Combactam® 1,0 g

Wirkstoff: Sulbactam-Natrium

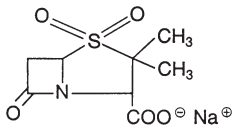
2. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung der Arzneimittel

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Betalaktamase-Inhibitor zur Kombination mit Betalaktam-Antibiotika. Sulbactam-Natrium ist chemisch ein Penicillansäuresulfon-Natriumsalz mit einem Molekulargewicht von 255,2 und folgender Strukturformel:



3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile

Combactam 0,5 g:
Eine Injektionsflasche enthält 547 mg Sulbactam-Natrium als Trockensubstanz, entspr. 500 mg Sulbactam.

Combactam 1,0 g:
Eine Injektionsflasche enthält 1094 mg Sulbactam-Natrium als Trockensubstanz, entspr. 1 g Sulbactam.

3.3 Sonstige Bestandteile

Keine.

4. Anwendungsgebiete

Combactam ist ein Betalaktamase-Inhibitor und geeignet zur Therapie von mittelschweren bis schweren bakteriellen Infektionen in Kombination mit bestimmten Betalaktam-Antibiotika (s. 13.1 Pharmakologische Eigenschaften). Die klinische Anwendung derartiger Kombinationen sollte erfolgen, wenn sie eine größere therapeutische Sicherheit bietet als die Gabe des jeweiligen Betalaktam-Antibiotikums in Monotherapie.

5. Gegenanzeigen

Combactam darf nicht bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Betalaktam-Antibiotika 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 Gebrauchsinformation bzw. Fachinformation des Antibiotikums, das mit Combactam kombiniert werden soll, ist zu beachten.

Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:

Bisherige Untersuchungsergebnisse ergaben keinen Anhalt für eine fruchtschädigende Wirkung. Allerdings konnte die Unbedenklichkeit eines Einsatzes von Combactam beim Menschen während der Schwangerschaft noch nicht abschließend gesichert werden. Daher soll Combactam während der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation gegeben werden.

Sulbactam geht nur in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da aber über den Einsatz von Sulbactam in der Stillzeit nicht genügend Erfahrungen vorliegen, sollte Combactam nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Was ist bei Kindern zu berücksichtigen?

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

6. Nebenwirkungen

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 von Combactam mit Mezlocillin, Piperacillin, Cefotaxim oder Penicillin G berichtet wurden, sind mögliche Nebenwirkungen der Antibiotikumkomponente.

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

Das Nebenwirkungsmuster der mit *Sulbactam kombinierbaren Betalaktam-Antibiotika* ist im Folgenden kurz zusammengefasst:

Blut, Blutkörperchen und Blutgerinnung:

In Einzelfällen sind Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie, Thrombozytose, Leukopenie, Leukozytose, Neutropenie, Anämie, Eosinophilie) beobachtet worden.

Bei hoch dosierter Mezlocillin- bzw. Piperacillin-Therapie sind in seltenen Fällen Funktionsstörungen der Blutplättchen beobachtet worden, die sich als Verlängerung der Blutungszeit und als kleinfleckige Blutungen in Haut oder Schleimhaut (Purpura) äußern. 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.

Überempfindlichkeitsreaktionen:

Gelegentlich sind allergische Reaktionen zu erwarten, meist in Form von Hautreaktionen. Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade — bis hin zum anaphylaktischen Schock — sind möglich. Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen erfordern unter Umständen entsprechende Notfallmaßnahmen.

Magen-Darm-Trakt:

Gelegentlich können Störungen in Form von Magendrücken, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Blähungen oder Durchfall auftreten. In Einzelfällen kann sich unter Therapie mit Combactam eine pseudomembranöse Enterokolitis entwickeln (s. a. Abschnitt Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel).

Nieren, Harnwege und Geschlechtsorgane:

In Einzelfällen kann es zu einem Anstieg der Serumkreatininkonzentrationen und zu einer interstitiellen Nephritis kommen.

Leber und Gallenwege:

Ein reversibler Anstieg der Leberenzyme sowie der Bilirubinkonzentration im Serum ist in seltenen Fällen beobachtet worden.

Nervensystem:

Gelegentlich können Schwindel und Kopfschmerzen auftreten. Bei bestimmten Risikokonstellationen sind in Einzelfällen Krampfanfälle beobachtet worden.

Lokale Reaktionen:

Schmerzen an der Injektionsstelle und Thrombophlebitiden können vorkommen.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei gleichzeitiger Gabe von Probenecid wird Sulbactam verzögert ausgeschieden.

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 Gebrauchsinformation bzw. Fachinformation des Antibiotikums, das mit Combactam kombiniert werden soll, ist zu beachten.

8. Warnhinweise

Keine

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibel und deshalb getrennt zu applizieren sind:

Aminoglykoside; Metronidazol; injizierbare Tetracyclin-Derivate wie Oxytetracyclin, Rolitetracyclin und Doxycyclin; ferner Thiopental-Na; Prednisolon; Procain 2 %; Suxamethoniumchlorid und Noradrenalin. Optische Zeichen der Inkompatibilität sind Ausfällung, Trübung, Verfärbung.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

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.

Dezember 2004 spcde-4v19cb-tz-0

Combactam® 0,5 g/1,0 g

Kinder, Kleinkinder und Säuglinge (siehe auch Gegenanzeigen) 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.

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 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.

11. Art und Dauer der Anwendung

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

Intramuskuläre Injektion:

Zur intramuskulären Applikation wird der Inhalt der Injektionsflasche 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 Injektion:

Zur intravenösen Injektion kann der Inhalt der Injektionsflasche 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.

Tabelle 1

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

Intravenöse Infusion:

Der Inhalt der Injektionsflasche Combactam 0,5 g bzw. Combactam 1,0 g wird wie für die intravenöse Injektion gelöst und 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 Injektion oder zur weiteren Verdünnung mit der Antibiotikuminfusionslösung muss innerhalb 24 Stunden nach Zubereitung verbraucht worden sein.

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.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome der Intoxikationen:

Sulbactam, 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 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.

Durch Hämodialyse kann die Ausscheidungsrate von Sulbactam erhöht werden.

Therapie der pseudomembranösen Enterokolitis:

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.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Sulbactam ist ein Inhibitor vieler Betalaktamasen. Es bindet außerdem an manche Penicillin-bindende Proteine, sodass die Empfindlichkeit der gegenüber dem Antibiotikum sensiblen Stämme erhöht werden 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 betalaktamaseproduzierenden 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_{90}-Werte für die meisten Isolate deutlich niedriger im Vergleich zu denen für das Antibiotikum allein.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

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

Neben Erhöhung 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 signifikanten Veränderung des Glucosestoffwechsels. Aufgrund der im Tierversuch erhobenen Daten sollte die maximale Tagesdosis von 4 g Sulbactam beim Menschen nicht überschritten werden.

Bei lokalen Verträglichkeitsstudien 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 Injektion bzw. Infusion 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.

13.3 Pharmakokinetik

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 mg/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 Gesamtclearance 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 Gesamtclearance 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 Std. bzw. 9,7 Std. Durch eine Hämodialyse werden die Halbwertszeit, die Gesamtclearance 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.

14. Sonstige Hinweise

Bei Patienten mit einzuhaltender Natriumrestriktion ist zu berücksichtigen, dass eine Injektionsflasche Combactam 0,5 g ca. 2,1 mmol und eine Injektionsflasche Combactam 1,0 g ca. 4,3 mmol Natrium enthält.

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

15. Dauer der Haltbarkeit

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

Nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums darf die Trockensubstanz 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 24 Stunden nach Zubereitung verbraucht worden sein.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Combactam 0,5 g (Injektionsflasche zu 10 ml mit 547 mg Trockensubstanz):
Klinikpackungen mit 25, 100, 250, 500 bzw. 1000 Injektionsflaschen.

Combactam 1,0 g (Injektionsflasche zu 10 ml mit 1094 mg Trockensubstanz):
Klinikpackungen mit 25, 100, 250, 500 bzw. 1000 Injektionsflaschen.

Alle Handelsformen sind mit oder ohne Lösungsmittel erhältlich.

18. Stand der Information

Dezember 2004

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

PFIZER PHARMA GmbH
Pfizerstr. 1
76139 Karlsruhe
Tel.: (07 21) 61 01-90 00
Fax: (07 21) 62 03-90 00

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf