

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sulbactam Eberth 1000 mg
Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff:
Sulbactam-Natrium

Arzneilich wirksamer Bestandteil

1 Durchstechflasche mit 1094 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung enthält:
1094 mg Sulbactam-Natrium entspr. 1000 mg Sulbactam

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Durchstechflasche enthält 4,2 mmol Natrium.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sulbactam Eberth ist ein Beta-Laktamase-Inhibitor und geeignet zur Therapie von mittelschweren bis schweren bakteriellen Infektionen in Kombination mit bestimmten Beta-Laktam-Antibiotika (s. Abschnitt 5. „Pharmakologische Eigenschaften“). Die klinische Anwendung derartiger Kombinationen sollte erfolgen, wenn sie eine größere therapeutische Sicherheit bietet als die Gabe des jeweiligen Beta-Laktam-Antibiotikums in Monotherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt für Erwachsene 0,5 – 1,0 g Sulbactam alle 6, 8 oder 12 Stunden. Sie wird mit dem gleichzeitig verabreichten Antibiotikum intravenös oder intramuskulär gegeben. Die Tageshöchstdosis für Erwachsene beträgt 4,0 g unabhängig von der Dosierung des gleichzeitig verabreichten Antibiotikums. Die

Angaben zur empfohlenen Dosierung des gleichzeitig verabreichten Antibiotikums sind den entsprechenden Gebrauchsinformationen bzw. Fachinformationen zu entnehmen.

Kinder, Kleinkinder und Säuglinge erhalten im Allgemeinen eine Tagesdosis von 50 mg Sulbactam pro kg Körpergewicht zusammen mit dem entsprechenden Antibiotikum, aufgeteilt in Einzeldosen alle 6, 8 oder 12 Stunden. Für Kinder beträgt die Tageshöchstosis 80 mg Sulbactam pro kg Körpergewicht pro Tag. Sulbactam sollte bei Kindern unter einem Jahr nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und auch Abschnitt 4.9 „Spezielle Patientengruppen“).

Zur perioperativen Kurzzeitprophylaxe bei erhöhter Gefährdung des Patienten durch Infektionen sollte 0,5 bis 1 g Sulbactam mit dem gewählten Beta-Laktam-Antibiotikum kombiniert bei der Narkoseeinleitung gegeben werden. Die Dosis kann in der für das Beta-Laktam-Antibiotikum üblichen Weise wiederholt werden. Zu Penicillin G in Kombination mit Sulbactam 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 Sulbactam muss deshalb bei diesen Patienten angepasst werden: Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 15 und 30 ml/min beträgt die Tageshöchstosis 2,0 g Sulbactam; bei einer Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min sollte max. 1,0 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 Sulbactam sollte deshalb unmittelbar im Anschluss an die Dialyse erfolgen und dann in 48-stündigen Intervallen bis zur folgenden Dialysebehandlung.

Art und Dauer der Anwendung

Intravenöse und intramuskuläre Anwendung:

Bei Infektionen durch potenziell Beta-Laktamase-produzierende Erreger sind Monotherapien mit nicht Beta-Laktamase-stabilen Beta-Laktam-Antibiotika nur nach vorausgegangener Resistenzprüfung indiziert.

Intramuskuläre Injektion:

Der Inhalt einer Durchstechflasche Sulbactam Eberth 1000 mg wird in 4 ml Wasser für Injektionszwecke oder isotonischer Kochsalzlösung gelöst.

Zur Vermeidung von Schmerzen bei der Injektion kann die Lösung mit 0,5%iger Lidocainhydrochlorid-Lösung zubereitet werden. Es wird empfohlen, Sulbactam als separate Injektion direkt vor dem Beta-Laktam-Antibiotikum zu applizieren.

Intravenöse Injektion:

Zur intravenösen Injektion kann der Inhalt einer Durchstechflasche Sulbactam Eberth 1000 mg mit mindestens 4 ml Wasser für Injektionszwecke oder isotonischer Kochsalzlösung zubereitet und nach vollständiger Auflösung der

Substanz direkt vor dem Antibiotikum injiziert werden. Die entsprechende Dosis wird über 3 – 5 Minuten verabreicht.

Intravenöse Kurzinfusion:

Der Inhalt einer Durchstechflasche Sulbactam Eberth 1000 mg wird wie für die intravenöse Injektion in mindestens 4 ml Wasser für Injektionszwecke oder isotonischer Kochsalzlösung gelöst und anschließend mit 40 - 100 ml einer der folgenden Infusionslösungen, die eines der genannten Antibiotika enthalten kann, weiterverdünnt: isotonische Kochsalzlösung, 5%ige Glucoselösung. Die fertige Lösung wird während 15 - 30 Minuten zusammen mit dem Antibiotikum intravenös verabreicht.

Intravenöse Infusion von Penicillin G:

Die vorgesehene Einzeldosis von Penicillin G ist zusammen mit Sulbactam Eberth 1000 mg in 40 - 100 ml Wasser für Injektionszwecke oder 5%iger Glucoselösung aufzulösen und sofort zu verbrauchen.

Tabelle 1:

Antibiotikum	Inhibitor	Lösungsmittel- menge	Minstdauer der Kompatibilität bei 20 - 25 °C
Ampicillin 0,5 g – 8 g	Sulbactam 0,25 – 4 g	in 100 ml	8 h
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

Die konzentrierte gebrauchsfertige Lösung von Sulbactam für die intramuskuläre oder intravenöse Injektion oder zur weiteren Verdünnung mit der Antibiotikum-Infusionslösung muss innerhalb 24 Stunden nach Zubereitung verbraucht worden sein.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Sulbactam darf nicht angewendet werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegen Sulbactam, eines in Kombination verabreichten Beta-Laktam-Antibiotikums oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile bekannt ist.

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

Eine mögliche Kreuzallergie zwischen Penicillinen und Cephalosporinen sollte beachtet werden.

Die Gebrauchsinformation bzw. Fachinformation des Antibiotikums, das mit Sulbactam kombiniert werden soll, ist zu beachten. Des Weiteren müssen die Kontraindikationen des in Kombination verabreichten Antibiotikums beachtet werden.

Im Falle einer intramuskulären Injektion sollten die Kontraindikationen von Lidocain gegebenenfalls berücksichtigt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Elektrolytgehalt der Lösung:

Bei Patienten mit einzuhaltender Natrium-Restriktion ist zu berücksichtigen, dass eine Durchstechflasche Sulbactam Eberth 1000 mg 4,2 mmol Natrium enthält.

Da Sulbactam als Natriumsalz vorliegt, ist bei Patienten mit Elektrolytstörungen grundsätzlich auf den Natriumgehalt zu achten. Dieser ist sowohl pro Dosis wie auch im Rahmen der Gesamttherapie und bei speziellen Bilanzüberprüfungen zu berücksichtigen. Insbesondere ist dies zu beachten bei

Nierenausscheidungsstörungen, Ödemen und Ergüssen verschiedener Genese (z. B. bei Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, rezidivierender Pleura- oder Peritonealergüssen), Kreislaufauffüllungen im Rahmen einer Schocktherapie oder einer künstlichen Ernährung bei Erwachsenen, Kindern und in der Neonatalperiode.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Asthma bronchiale, Urtikaria und Heuschnupfen.

Schwerwiegende und gelegentlich tödlich endende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) wurden bei Patienten unter Therapie mit Beta-Laktam-Antibiotika berichtet. Diese Reaktionen treten vorwiegend bei Patienten auf, die in der Vorgeschichte bereits an Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber verschiedenen Allergenen litten. Wenn dieser Fall eintritt, sollte das Antibiotikum sofort abgesetzt und geeignete Notfallmaßnahmen sollten eingeleitet werden. Schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen erfordern umgehend eine Notfalltherapie mit Epinephrin. Sofern notwendig, sollten Sauerstoff, intravenös verabreichte Steroide mit Beatmung einschließlich Intubation zum Einsatz kommen.

Wie bei allen Antibiotika ist eine ständige Überwachung auf Anzeichen einer Überwucherung mit nicht empfindlichen Organismen, einschließlich Pilzbefall, notwendig. Sollte eine Superinfektion auftreten, sollte das Antibiotikum abgesetzt und / oder eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Über *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde bei nahezu allen Antibiotika, einschließlich Sulbactam-Natrium, berichtet und reicht von einer milden Diarrhö bis hin zu einer schwerwiegenden Kolitis mit letalem Ausgang. Behandlungen mit Antibiotika verändern die normale Darmflora und können zu einer Überwucherung mit *C. difficile* führen.

C. difficile produziert die Toxine A und B, welche einen Beitrag zur Entwicklung von CDAD leisten. Hypertoxin produzierende Stämme von *C. difficile* sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, da derartige Infektionen therapieresistent gegenüber einer antibiotischen Therapie sind. Eine CDAD muss bei allen Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen eine Diarrhö nach einer Antibiotikum-Therapie auftritt. Eine sorgfältige medikamentöse Anamnese ist notwendig seit berichtet wurde, dass CDAD über zwei Monate nach einer Antibiotikum-Therapie auftreten kann.

Wie mit anderen hochwirksamen systemischen Mitteln ist es bei einer Langzeit-Therapie empfehlenswert, regelmäßig organische Fehlfunktionen zu überprüfen. (Dies beinhaltet auch das renale, hepatische und das hämatopoetische System.) Besonders wichtig ist dies bei Neugeborenen (besonderes Frühgeborenen) und anderen Kindern.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Probenecid:

Die orale Gabe von Probenecid kurz vor oder zusammen mit Sulbactam-Natrium hemmt die renale tubuläre Sekretion von Sulbactam kompetitiv, wodurch höhere und längere Serumkonzentrationen des Wirkstoffes erreicht werden.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In tierexperimentellen Studien mit Sulbactam zur Untersuchung der Reproduktion wurden keine eingeschränkte Fruchtbarkeit und keine teratologischen Effekte beobachtet.

Sulbactam diffundiert in verschiedene Körpergewebe und –flüssigkeiten des Menschen und ist auch plazentagängig. Allerdings liegen keinerlei geeignete und kontrollierte Studien mit Schwangeren vor.

Sulbactam sollte während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verordnet und nur bei Überwiegen des Nutzens angewendet werden.

Stillzeit

Während der Therapie unter Sulbactam sollte nicht weiter gestillt werden.

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

Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen liegen nicht vor. Es ist zu beachten, dass es nach der Verabreichung von Antibiotika gelegentlich zu Schwindel kommen kann.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien, bei denen Sulbactam zusammen mit anderen Beta-Laktam-Antibiotika gegeben wurde (n = 483), wurden die nachfolgend genannten Nebenwirkungen und Häufigkeiten beobachtet.

Sehr häufig ($\geq 1 / 10$)

Häufig ($\geq 1 / 100$ bis $< 1 / 10$)

Gelegentlich ($\geq 1 / 1000$ bis $< 1 / 100$)

Selten ($\geq 1 / 10.000$ bis $< 1 / 1000$)

Sehr selten ($< 1 / 10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pilzinfektionen / Stomatitis (siehe Abschnitt 4.4)	Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	Thrombozytopenie, Leukopenie	Thrombozytose, Leukozytose, Neutropenie, Anämie, verlängerte Blutungszeit, Purpura
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	Anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel		Kopfschmerzen, Krampfanfälle
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Erbrechen, Magendrücken	Gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit, verminderter Appetit,

			Flatulenz
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Transaminase		Anstieg der Bilirubinkonzentration im Blut
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 Kreatininkonzentration im Blut, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Thrombophlebitis	Schmerzen an der Injektionsstelle	

Die bisherigen Studien mit Sulbactam in Kombination mit Beta-Laktam-Antibiotika ergaben keinen Hinweis, dass durch den Zusatz von Sulbactam Nebenwirkungen auftreten, die mit dem Beta-Laktam-Antibiotikum allein nicht beobachtet wurden. Alle Nebenwirkungen, die bei Kombination von Sulbactam mit Ampicillin, Mezlocillin, Piperacillin, Cefotaxim oder Penicillin G berichtet wurden, sind mögliche Nebenwirkungen der Antibiotikum-Komponente.

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

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

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

Spezielle Patientengruppen:

Bei Neugeborenen ist wegen der unreifen Nierenfunktion die Halbwertszeit von Sulbactam verlängert.

Bei Kindern unter einem Jahr sind die Wirkungen von Sulbactam noch nicht vollständig geklärt.

Um eine Überdosierung zu vermeiden, sollte Sulbactam bei Kindern unter einem Jahr nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Im Fall einer Überdosierung kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durch Hämodialyse eine höhere Elimination erreicht werden, da eine Hämodialyse die Ausscheidung von Sulbactam beschleunigen könnte.

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.

Bei bestimmten Risikokonstellationen und bei Gabe sehr hoher Dosen kann es zu zentralnervösen Erregungszuständen, Myoklonien und Krämpfen kommen, wie sie auch für andere Beta-Laktame beschrieben worden sind. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Epilepsie und Meningitis ist das Risiko des Auftretens dieser unerwünschten Wirkungen erhöht.

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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Laktamase Inhibitoren
ATC-Code: J01CG01

Wirkmechanismus

Sulbactam ist ein Inhibitor der folgenden Beta-Laktamasen: Beta-Laktamasen des Richmond Typs II, III, IV und V (Plasmid oder chromosomal vermittelt), die von Gram-positiven, Gram-negativen und anaeroben Bakterien produziert werden. Es bindet außerdem an manche Penicillin-bindende Proteine, so dass die Empfindlichkeit der gegenüber dem Antibiotikum sensiblen Stämme erhöht werden kann.

Sulbactam wird nur in Kombination mit Beta-Laktam-Antibiotika eingesetzt. Die möglichen Kombinationspartner sind: Ampicillin, Mezlocillin, Piperacillin, Cefotaxim oder Penicillin G.

Gut dokumentiert ist der therapeutische Einsatz der Kombination von Sulbactam mit Ampicillin, 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 Beta-Laktamase-produzierende Staphylokokken oder Beta-Laktamase-bildende Gram-negative 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 Beta-Laktam-Antibiotikum vor der Zerstörung durch Beta-Laktamasen geschützt und somit das Wirkspektrum dieses Antibiotikums erweitert und dessen bakterizide Wirksamkeit gegen die meisten Beta-Laktamase-produzierenden Erreger erhöht. Demgegenüber ist Sulbactam nicht geeignet, wenn eine Infektion durch Erreger verursacht wird, die gegenüber dem Kombinationspartner allein schon voll sensibel sind.

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 wünschenswert. Sollte auf Grund der lokalen Prävalenz der Resistenz die Anwendung von Sulbactam Eberth 1000 mg zumindest bei einigen Infektionen bedenklich erscheinen, sollte eine Beratung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Sulbactam anzustreben.

Das Wirkungsspektrum der Inhibitor-Antibiotikum-Kombination ist abhängig von der Wahl der Antibiotikum-Komponente. Soweit das jeweilige Antibiotikum gegen die entsprechende Spezies in Abwesenheit von Beta-Laktamasen wirksam ist, kann bei folgenden Spezies die Wirksamkeit trotz Anwesenheit von Beta-Laktamasen der Typen II, III, IV und V erhalten bleiben:

Gram-positive Aerobier

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Gram-negative Aerobier

Acinetobacter baumannii

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa

Anaerobier

Bacteroides fragilis

Liegen der Resistenz gegen die Antibiotikum-Komponente andere Resistenzmechanismen wie die genannten Beta-Laktamasen zugrunde, so ist die Kombination mit Sulbactam ebenfalls nicht wirksam.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sowohl nach intravenöser als auch nach intramuskulärer Applikation von Sulbactam werden hohe Serumspiegel erreicht, wobei die Bioverfügbarkeit nach intramuskulärer Gabe praktisch vollständig ist. Die mittleren Serumspitzenkonzentrationen nach 15-minütiger intravenöser Infusion von 1000 mg Sulbactam liegen bei etwa 60 - 70 µg/l.

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Sulbactam mit Ampicillin, 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 Sulbactam sind den entsprechenden Gebrauchsinformationen bzw. Fachinformationen zu entnehmen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unterschiedlichen Schweregrades korreliert die Gesamt-Clearance 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 Gesamt-Clearance 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

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 signifikante 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-vivo- und *In-vitro*-Untersuchungen zum Nachweis von Gen- und Chromosomenmutationen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

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

3 Jahre

Nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfalldatums darf das Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung nicht mehr verwendet werden.

Die konzentrierte gebrauchsfertige Lösung von Sulbactam für die intramuskuläre oder intravenöse Injektion oder zur weiteren Verdünnung mit der Antibiotikum-Infusionslösung muss innerhalb 24 Stunden nach Zubereitung verbraucht worden sein.

Haltbarkeit der gebrauchsfertig hergestellten Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 24 Stunden bei 25 °C bzw. bei 4 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 - 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C aufbewahren.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche mit 1094 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

Originalpackungen mit 5 und 10 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 Sulbactam Eberth 1000 mg Durchstechflasche ist doppelt ausgeführt. Ein Teil lässt sich leicht abziehen und soll auf die Flasche aufgeklebt werden, der Sulbactam Eberth 1000 mg zugegeben wird.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Deutschland
Tel.: +49 9628 92 37 67-0
Fax: +49 9628 92 37 67-99
info@eberth.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

62812.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

07.02.2008 / 29.08.2013

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig