



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Piperacillin/Tazobactam IBISQUS 4 g/0,5 g
Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitäts- und mengenmäßige Zusammensetzung

Jede Flasche enthält Piperacillin (als Natriumsalz) entsprechend 4 g und Tazobactam (als Natriumsalz) entsprechend 0,5 g.

Jede Flasche enthält 9,39 mmol (216 mmg) Natrium.

Hilfsstoffe:

Die vollständige Liste der Hilfsstoffe ist Abschnitt 6.1 zu entnehmen.

3. Pharmazeutische Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.
Weißes bis weißliches Pulver.

4. Klinische Details

4.1 Anwendungsgebiete

Piperacillin/Tazobactam IBISQUS 4 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung ist zur Behandlung folgender Infektionen bei Erwachsenen und Kindern über 2 Jahren angezeigt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1):

Erwachsene und Jugendliche

- Schwere Pneumonie, auch im Krankenhaus erworbene und Ventilator-assoziierte Pneumonie
- Komplizierte Infektionen des Harntrakts (einschließlich Nierenbeckenentzündung)
- Komplizierte Infektionen im Bauchraum
- Komplizierte Infektionen der Haut und der Weichgewebe (einschließlich diabetische Fußinfektion)

Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die in Verbindung mit einer der oben aufgeführten Infektionen auftritt oder bei der der Verdacht besteht, dass sie mit dieser in Verbindung steht.

Piperacillin/Tazobactam kann bei der Behandlung neutropenischer Patienten mit Fieber verwendet werden, bei denen der Verdacht besteht, dass es auf eine Bakterieninfektion zurückzuführen ist.

Kinder zwischen 2 und 12 Jahren

- Komplizierte Infektionen im Bauchraum

Piperacillin/Tazobactam kann bei der Behandlung neutropenischer Kinder mit Fieber verwendet werden, bei denen der Verdacht besteht, dass es auf eine Bakterieninfektion zurückzuführen ist.

Der offizielle Leitfaden zur angemessenen Verwendung antibakterieller Substanzen sollte berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Verabreichung

Dosierung

Die Dosierung und die Häufigkeit der Gabe von Piperacillin/Tazobactam hängt vom Schweregrad und von der Lokalisierung der Infektion und der erwarteten Krankheitserreger ab.

Erwachsene und jugendliche Patienten Infektionen

Die übliche Dosis beträgt 4 g Piperacillin/0,5 g Tazobactam alle 8 Stunden.

Bei nosokomialer Pneumonie und Bakterieninfektionen bei neutropenischen Patienten beträgt die empfohlene Dosis 4 g Piperacillin/0,5 g Tazobactam alle 6 Stunden. Diese Art der Gabe kann auch bei der Behandlung von Patienten mit anderen angegebenen Infektionen angewendet werden, wenn diese besonders schwerwiegend sind.

In der unten stehenden Tabelle sind die Behandlungshäufigkeit und die empfohlene Dosis für Erwachsene und jugendliche Patienten nach Anwendungsgebiet oder Zustand zusammengefasst:

Behandlungshäufigkeit	Piperacillin/Tazobactam 4 g/0,5 g
Alle 6 Stunden	Schwere Pneumonie
	Neutropenische Erwachsene mit Fieber, bei denen vermutet wird, dass es durch eine Bakterieninfektion ausgelöst wurde
Alle 8 Stunden	Komplizierte Infektionen der Harnwege (einschließlich Pyelonephritis)
	Komplizierte intraabdominale Infektionen
	Infektionen der Haut und der Weichgewebe (einschließlich Infektionen bei diabetischem Fuß)

Nierenfunktionsstörungen

Die intravenöse Dosis sollte gemäß dem aktuellen Grad der Nierenfunktionsstörung wie folgt angepasst werden (jeder Patient muss engmaschig auf Anzeichen für Arzneimitteltoxizität überwacht werden; Arzneimitteltoxizität und Intervall müssen dementsprechend angepasst werden):

Creatinin-Clearance (ml/min)	Empfohlene Dosis
>40	Keine Dosisanpassung erforderlich
20–40	Empfohlene Höchstdosis: 4 g/0,5 g alle 8 Stunden
<20	Empfohlene Höchstdosis: 4 g/0,5 g alle 12 Stunden

Bei hämodialysierten Patienten sollte eine zusätzliche Dosis Piperacillin/Tazobactam 2 g/0,25 g nach jeder Dialyseperiode gegeben werden, denn die Hämodialyse eliminiert 30–50% Piperacillin in 4 Stunden.

Leberfunktionsstörungen

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Dosis bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion bzw. Creatinin-Clearance-Werten über 40 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Pädiatrische Population (im Alter von 2–12 Jahren)

Infektionen

In der folgenden Tabelle sind die Behandlungshäufigkeit und die Dosis nach Körpergewicht für Patienten im Alter von 2–12

Jahren nach Indikation oder Zustand angegeben:

Dosis nach Gewicht und Behandlungshäufigkeit	Indikation/Zustand
80 mg Piperacillin/10 mg Tazobactam pro kg Körpergewicht/alle 6 Stunden	Neutropenische Kinder mit Fieber, bei denen der Verdacht besteht, dass es durch Bakterieninfektionen ausgelöst wurde*
100 mg Piperacillin/12,5 mg Tazobactam pro kg Körpergewicht/alle 8 Stunden	Komplizierte intraabdominale Infektionen*

* Das Maximum von 4 g/0,5 g pro Dosis innerhalb eines Zeitraums von 30 Minuten darf nicht überschritten werden.

Nierenfunktionsstörungen

Die intravenöse Dosis sollte gemäß dem aktuellen Grad der Nierenfunktionsstörung wie folgt angepasst werden (jeder Patient muss engmaschig auf Anzeichen für Arzneimitteltoxizität überwacht werden; Arzneimitteltoxizität und Intervall müssen dementsprechend angepasst werden):

Creatinin-Clearance (ml/min)	Empfohlene Dosis
>50	Keine Dosisanpassung erforderlich
≤50	70 mg Piperacillin/8,75 mg Tazobactam/kg alle 8 Stunden.

Bei hämodialysierten Kindern sollte eine zusätzliche Dosis 40 mg Piperacillin/5 mg Tazobactam/kg nach jeder Dialyseperiode gegeben werden.

Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Piperacillin/Tazobactam bei Kindern im Alter von 0–2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor.

Behandlungsdauer

Die übliche Behandlungsdauer beträgt für die meisten Anwendungsgebiete 5–14 Tage. Die Behandlungsdauer sollte jedoch auf der Grundlage des Schweregrads der Infektion, des/der Erreger/s und der klinischen und bakteriologischen Fortschritte des Patienten bestimmt werden.

Verabreichungsweg

Piperacillin/Tazobactam 2 g/0,25 g wird durch eine intravenöse Infusion verabreicht (30 Minuten lang).

Anweisungen für die Rekonstitution sind in Abschnitt 6.6 enthalten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber der Wirkstoffe, sonstigen antibakteriellen Mitteln aus der Penicillin-Gruppe oder irgendeinem der Hilfsstoffe.

Akute ernsthafte allergische Reaktion auf irgendwelche anderen Beta-Lactam-Wirk-

Piperacillin/Tazobactam IBISQUS 4 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



stoffe (z.Bsp. Cephalosporin, Monobactam oder Carbapenem) in der Vorgeschichte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Wahl von Piperacillin/Tazobactam zur Behandlung eines individuellen Patienten sollte die Eignung der Anwendung eines halbsynthetischen Breitspektrum-Penicillins basierend auf Faktoren berücksichtigen wie Schweregrad der Infektion und Prävalenz der Resistenz gegenüber anderen geeigneten antibakteriellen Mitteln.

Bevor mit der Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam IBISQUS begonnen wird, sollte eine sorgfältige Untersuchung in Bezug auf vorherige Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, sonstige Beta-Lactam-Mittel (z.Bsp. Cephalosporine, Monobactam oder Carbapenem) und sonstige Allergene durchgeführt werden. Bei Patienten, die mit Penicillinen, einschließlich Piperacillin/Tazobactam behandelt wurden, wurde von ernsthaften Überempfindlichkeitsreaktionen mit gelegentlich todbringendem Ausgang berichtet (anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen [einschließlich Schock]). Diese Reaktionen sind bei Personen wahrscheinlicher, die Empfindlichkeiten gegenüber zahlreichen Allergenen in der Vorgeschichte aufwiesen. Ernsthafte Überempfindlichkeitsreaktionen erfordern die Absetzung des Antibiotikums und können die Gabe von Epinephrin oder andere Notmaßnahmen erforderlich machen.

Antibiotika-induzierte pseudomembranöse Kolitis kann sich durch schweren anhaltenden, möglicherweise lebensbedrohenden Durchfall zeigen. Der Ausbruch der Symptome der pseudomembranösen Kolitis kann während oder nach der Behandlung mit dem antibakteriellen Mittel erfolgen. In diesen Fällen sollte Piperacillin/Tazobactam abgesetzt werden.

Die Therapie mit Piperacillin/Tazobactam kann das Auftreten resistenter Organismen zur Folge haben, die Superinfektionen auslösen können.

Blutungserscheinungen traten bei einigen Patienten auf, die Beta-Lactam-Antibiotika erhielten. Diese Reaktionen wurden manchmal mit abnormalen Koagulationstests wie Gerinnungszeit, Blutplättchenaggregation und Prothrombinzeit in Verbindung gebracht und treten eher bei Patienten mit Nierenversagen auf. Wenn es zu Blutungserscheinungen kommt, sollte das Antibiotikum abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Leukopenie und Neutropenie können vor allem während langfristiger Therapien auftreten, daher sollte regelmäßig eine Beurteilung der blutbildenden Funktion vorgenommen werden.

So wie bei der Behandlung mit anderen Penicillinen können bei der Gabe hoher Dosierungen neurologische Komplikationen in Form von Konvulsionen auftreten, vor allem bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen.

Jede Flasche enthält 4,70 mmol (108 mg) Natrium. Dies ist bei Patienten zu berücksichtigen, die eine natriumarme Diät einhalten müssen.

Bei Patienten mit niedrigen Kaliumreserven oder jenen, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die die Kaliumspiegel senken können, kann es zu Hypokaliämie kommen; bei diesen Patienten sollten regelmäßig die Elektrolyten bestimmt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Arten der Wechselwirkung

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

Wenn Piperacillin gleichzeitig mit Vecuronium verwendet wird, führt dies zu einer Verlängerung der neuromuskulären Blockade von Vecuronium. Aufgrund der ähnlichen Wirkungsmechanismen ist zu erwarten, dass die durch irgendein nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans hervorgerufene neuromuskuläre Blockade bei Vorhandensein von Piperacillin verlängert werden könnte.

Orale Antikoagulantien

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Heparin, oralen Antikoagulantien und anderen Mitteln, die das Blutgerinnungssystem einschließlich der Thrombozytenfunktion beeinflussen können, sollten geeignete Gerinnungstests häufiger durchgeführt und regelmäßig überwacht werden.

Methotrexat

Piperacillin kann die Ausscheidung von Methotrexat reduzieren; daher sollten die Serumspiegel von Methotrexat bei den Patienten überwacht werden, um eine Arzneimitteltoxizität zu vermeiden.

Probenecid

So wie bei anderen Penicillinen führt die gleichzeitige Verabreichung von Probenecid und Piperacillin/Tazobactam zu einer längeren Halbwertszeit und einer geringeren renalen Clearance von Piperacillin und Tazobactam; die Spitzenkonzentrationen im Plasma beider Wirkstoffe werden jedoch nicht beeinträchtigt.

Aminoglykoside

Piperacillin allein bzw. zusammen mit Tazobactam veränderte die Pharmakokinetik von Tobramycin bei Personen mit normaler Nierenfunktion und mit schwachen bzw. mäßigen Nierenfunktionsstörungen auf unerhebliche Weise. Die Pharmakokinetik von Piperacillin, Tazobactam und des Metaboliten M1 wurden ebenfalls auf unerhebliche Weise durch die Gabe von Tobramycin verändert.

Die Deaktivierung von Tobramycin und Gentamycin durch Piperacillin wurde bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen gezeigt.

Informationen zur Verabreichung von Piperacillin/Tazobactam mit Aminoglykosiden sind bitte den Abschnitten 6.2 und 6.6 zu entnehmen.

Vancomycin

Zwischen Piperacillin/Tazobactam und Vancomycin wurden keine pharmakokinetischen Interaktionen festgestellt.

Auswirkungen auf Labortests

Wie bei anderen Penicillinen können nicht-enzymatische Methoden zur Messung der Harnglukose zu falschen positiven Ergebnissen führen. Daher ist während der Piperacillin/Tazobactam-Therapie eine enzymatische Messung der Harnglukose erforderlich.

Zahlreiche chemische Methoden zur Harnproteinmessung können zu falschen positiven Ergebnissen führen. Die Proteinmessung mit Messstäben ist nicht betroffen.

Der direkte Coombs-Test kann positiv sein.

Die *Platelia Aspergillus* EIA-Tests der Bio-Rad Laboratories können zu falschen positiven Ergebnissen bei Patienten führen, die Piperacillin/Tazobactam erhalten. Es wurde von überkreuzten Reaktionen mit Nicht-*Aspergillus* Polysacchariden und Polyfuranosen mit dem *Platelia Aspergillus* EIA der Bio-Rad Laboratories berichtet.

Positive Testergebnisse bei den oben aufgelisteten Untersuchungen bei Patienten, die Piperacillin/Tazobactam IBISQUS erhalten, sollten durch andere Diagnosemethoden bestätigt werden.

4.6 Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine bzw. nur beschränkte Daten zur Anwendung von Piperacillin/Tazobactam bei Schwangeren.

Tierstudien haben Toxizität bei der Entwicklung gezeigt, jedoch keine Teratogenität bei Dosierungen, die für das Muttertier toxisch sind (siehe Abschnitt 5.3).

Piperacillin und Tazobactam IBISQUS dringen in die Plazenta ein. Piperacillin/Tazobactam sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn es eindeutig angezeigt ist d.h. nur, wenn der erwartete Nutzen gegenüber den möglichen Risiken für Frau und Fötus überwiegt.

Stillzeit

Piperacillin wird in niedrigen Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden; Tazobactam-Konzentrationen in der Muttermilch wurden nicht erforscht. Stillende Mütter sollten nur dann damit behandelt werden, wenn der erwartete Nutzen gegenüber den möglichen Risiken für Frau und Kind überwiegt.

Fruchtbarkeit

Eine Fruchtbarkeitsstudie an Ratten zeigte keine Auswirkungen auf Fruchtbarkeit und Begattung nach der intraperitonealen Verabreichung von Tazobactam oder der Kombination Piperacillin/Tazobactam (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen

Es wurden keine Studien über die Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, von denen am häufigsten berichtet wurde (die bei 1 bis 10 Patienten unter 100 auftreten), sind Durchfall, Erbrechen, Übelkeit und Hautausschlag.

In der Tabelle auf Seite 3 sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und MedDRA-Bevorzugte Bezeichnung (PT) auf-

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Nicht häufig ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten (< 1.10.000)
Infektionen und Befall		Candida-Superinfektion		
Erkrankungen von Blut und Lymphsystem		Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie	Anämie, hämolytische Anämie, Purpura, Nasenbluten, verlängerte Blutungszeit, Eosinophilie	Agranulozytose, Panzytopenie, aktivierte partielle Prothrombinzeit verlängert, direkter Coombs-Test positiv, Panzytopenie, Thrombozytämie
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion (einschließlich Schock)	
Erkrankungen des Stoffwechsels und bei der Ernährung				Hypokaliämie, verringerte Blutglukose, verringertes Blotalbumin, verringertes Gesamt-Blutprotein
Störungen des Nervensystems		Kopfschmerz, Schlaflosigkeit		
Vaskuläre Erkrankungen		Hypotonie, Thrombophlebitis, Phlebitis	Hitzewallungen	
Magen-Darm-Erkrankungen	Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	Gelbsucht, Verstopfung, Verdauungsstörungen, Stomatitis	Bauchschmerzen, pseudomembranöse Kolitis	
Erkrankungen von Leber und Galle		Erhöhungen von Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase	Hepatitis, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte Gammaglutamyltransferase	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag einschließlich makulopapulöser Ausschlag	Juckreiz, Nesselsucht	Polymorphes Erythem, bullöse Dermatitis, Exanthem	Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse
Erkrankungen von Muskeln, Skelett und Bindegewebe			Arthralgie, Myalgie	
Erkrankungen der Nieren und des Harns		erhöhtes Blutkreatinin	tubulointerstitielle Nephritis, Nierenversagen	erhöhter Blutharnstoff
Allgemeine Erkrankungen und Zustände an der Injektionsstelle		Pyrexie, Reaktionen an der Injektionsstelle	Schüttelfrost	

gelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Ernsthaftigkeit aufgeführt.

Die Piperacillin-Therapie wurde mit einem häufigeren Auftreten von Fieber und Hautausschlag bei Patienten mit zystischer Fibrose in Verbindung gebracht.

4.9 Überdosierung

Symptome

Nach der Vermarktung wurde von Überdosierungen von Piperacillin/Tazobactam berichtet. Vom Großteil der festgestellten Erscheinungen, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, wurde auch mit der üblichen empfohlenen Dosis berichtet. Bei den Patienten können neuromuskuläre Erregbarkeit oder Konvulsionen auftreten, wenn höhere als die empfohlenen Dosen intravenös gegeben werden (besonders bei Vorhandensein eines Nierenversagens).

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam unterbrochen werden. Ein spezifisches Gegenmittel ist nicht bekannt.

Die Behandlung sollte unterstützend und symptomatisch je nach dem klinischen Bild des Patienten erfolgen.

Zu hohe Serumkonzentrationen sowohl von Piperacillin als auch von Tazobactam können durch Hämodialyse verringert werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmazeutisch-therapeutische Kategorie: Antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung, Penicillin-Kombinationen, inkl. Beta-Lactamase-Hemmer.
ATC-Code: J01C R05

Wirkungsmechanismus

Piperacillin, ein halbsynthetisches Breitpektrum-Penicillin, entwickelt seine bakterientötende Tätigkeit durch die Hemmung der Septumbildung und der Zellwandsynthese.

Tazobactam, ein strukturell mit den Penicillinen verbundenes Beta-Lactam, ist ein Hemmer vieler Beta-Lactamasen, die üblicherweise zur Resistenz gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen führen, es hemmt jedoch nicht die AmpC-Enzyme oder Metall-Beta-Lactamasen. Tazobactam erweitert das antibiotische Spektrum von Piperacillin auf zahlreiche Beta-Lactamase produzierende Bakterien, die gegenüber Piperacillin allein resistent geworden sind.

Pharmakokinetisches/Pharmakodynamisches Verhältnis

Die Zeit über der Mindest-Hemmkonzentration ($T > MIC$) wird als der wichtigste pharmakodynamische Bestimmungsfaktor für die Wirksamkeit von Piperacillin betrachtet.

Resistenzmechanismus

Die zwei Hauptresistenzmechanismen gegenüber Piperacillin/Tazobactam sind:

- Deaktivierung der Piperacillin-Komponente durch jene Beta-Lactamasen, die durch Tazobactam nicht gehemmt werden: Beta-Lactamasen in der Molekülklasse B, C und D. Außerdem bietet Tazobactam keinen Schutz gegen Beta-Lactamasen mit erweitertem Spektrum (ESBLs) in Molekülklasse A und D-Enzymgruppen.
- Veränderung der penicillin-bindenden Proteine (PBPs), die zu einer Verringerung der Affinität von Piperacillin für die molekulare Zielgruppe bei den Bakterien führt.

Außerdem können Veränderungen in der Permeabilität der Bakterienmembran sowie die Expression von Multidrug-Effluxpumpen die Resistenz der Bakterien gegenüber Piperacillin/Tazobactam hervorrufen oder dazu beitragen, vor allem bei gramnegativen Bakterien.

**Piperacillin/Tazobactam IBISQUS 4 g/0,5 g
Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung**

Breakpoints

EUCAST Klinische MIC Breakpoints für Piperacillin/Tazobactam (2009-12-02, v1). Für Empfindlichkeitstestzwecke ist die Konzentration von Tazobactam mit 4 mg/l festgelegt

Krankheitserreger	Artenbezogene Breakpoints (S/R >)
<i>Enterobacteriaceae</i>	8/16
<i>Pseudomonas</i>	16/16
gramnegative und grampositive Aerobier	8/16
Nicht artenbezogene Breakpoints	4/16

Die Empfindlichkeit von *Streptokokken* wird aus der Penicillin-Empfindlichkeit schlussgefolgert.

Die Empfindlichkeit von *Staphylokokken* wird aus der Oxacillin-Empfindlichkeit schlussgefolgert.

Empfindlichkeit

Die Prävalenz erworbener Resistenz kann für ausgewählte Arten geographisch und zeitlich unterschiedlich sein. Lokale Informationen zur Resistenz sind wünschenswert, insbesondere, wenn es sich um ernsthafte Infektionen handelt. Im Bedarfsfall sollte der Rat eines Experten eingeholt werden, wenn die lokale Prävalenz der Resistenz dergestalt ist, dass die Nützlichkeit des Mittels bei mindestens einigen Arten von Infektionen fraglich ist.

Gruppierungen relevanter Arten nach Maßgabe der Piperacillin/Tazobactam-Empfindlichkeit
ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE ARTEN
<i>Aerobische grampositive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , Methicillin-empfindlich
<i>Staphylococcus</i> -Art, Koagulase-negativ, Methicillin-empfindlich
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Group B streptococci</i>
<i>Aerobische gramnegative Mikroorganismen</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenza</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Anaerobische grampositive Mikroorganismen</i>
<i>Clostridium</i> Art
<i>Eubacterium</i> Art
<i>Peptostreptococcus</i> Art
<i>Anaerobische gramnegative Mikroorganismen</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> Gruppe
<i>Fusobacterium</i> Art

<i>Porphyromonas</i> Art
<i>Prevotella</i> Art
ARTEN, FÜR DIE DIE ERWORBENE RESISTENZ EIN PROBLEM DARSTELLEN KANN
<i>Aerobische grampositive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus faecium</i> ^{§, +}
<i>Streptococcus pneumonia</i>
<i>Streptococcus viridans</i> Gruppe
<i>Aerobische gramnegative Mikroorganismen</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i> [§]
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter species</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumonia</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia ssp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia</i> Art
VON NATUR AUS RESISTENTE ORGANISMEN
<i>Aerobische grampositive Mikroorganismen</i>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>
<i>Aerobische gramnegative Mikroorganismen</i>
<i>Legionella</i> Art
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+, §}
<i>Sonstige Mikroorganismen</i>
<i>Chlamydia pneumonia</i>
<i>Mycoplasma pneumonia</i>

[§] Arten, die eine natürliche zwischenzeitliche Empfindlichkeit zeigen.

⁺ Arten, bei denen Hochresistenz-Raten (über 50%) in einer oder mehreren Gebieten/Ländern/Regionen innerhalb der EU beobachtet wurden.

[§] Alle Methicillin-resistenten *Staphylokokken* sind gegenüber Piperacillin/Tazobactam resistent.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Resorption

Die Spitzenkonzentrationen von Piperacillin und Tazobactam nach einer Gabe von 4 g/0,5 g durch intravenöse Infusion im Zeitraum von 30 Minuten betragen respektive 298 µg/ml und 34 µg/ml.

Verteilung

Sowohl Piperacillin als auch Tazobactam werden zu etwa 30% an Plasmaproteine gebunden. Die Proteinbindung von Piperacillin oder Tazobactam wird durch das Vorhandensein des anderen Präparats nicht beeinflusst. Die Proteinbindung des Metaboliten von Tazobactam kann vernachlässigt werden.

Piperacillin/Tazobactam ist in den Geweben und Körperflüssigkeiten weitgehend verteilt,

einschließlich Darmschleimhaut, Gallenblase, Lungen, Galle und Knochen. Die durchschnittlichen Gewebekonzentrationen betragen im Allgemeinen 50–100% der Plasmakonzentrationen. Die Verteilung in die zerebrospinale Flüssigkeit ist bei Personen mit nicht-entzündeten Hirnhäuten niedrig, so wie bei anderen Penicillinen.

Biotransformation

Piperacillin wird zu einem unbedeutenden, mikrobiologisch aktiven Desethyl-Metaboliten abgebaut. Tazobactam wird in einen einzelnen Metaboliten abgebaut, der sich als mikrobiologisch inaktiv herausgestellt hat.

Elimination

Piperacillin und Tazobactam werden durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion über die Nieren ausgeschieden.

Piperacillin wird als unveränderte Substanz rasch ausgeschieden, 68% der verabreichten Dosis sind im Harn enthalten. Tazobactam und sein Metabolit werden primär durch die Nieren ausgeschieden, 80% der verabreichten Dosis ist als unveränderte Substanz erhalten und der Rest als einzelner Metabolit. Piperacillin, Tazobactam und Desethylpiperacillin werden auch in die Galle abgesondert.

Infolge der Gabe einzelner oder mehrfacher Dosen von Piperacillin/Tazobactam bei gesunden Personen betrug die Plasmahalbwertszeit von Piperacillin und Tazobactam von 0,7 bis 1,2 Stunden und wurde nicht durch die Dosis oder die Infusionsdauer beeinflusst. Die Eliminations-Halbwertszeiten von Piperacillin und Tazobactam sind bei abnehmender renaler Clearance erhöht.

Die Pharmakokinetik von Piperacillin wird durch Tazobactam nicht signifikant verändert. Piperacillin scheint die Tazobactam-Clearance leicht zu beeinflussen.

Besondere Pharmakokinetik:

Die Halbwertszeit von Piperacillin und Tazobactam erhöht sich respektive um etwa 25% und 18% bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu gesunden Personen.

Die Halbwertszeit von Piperacillin und Tazobactam erhöht sich mit abnehmender Creatinin-Clearance. Die Erhöhung der Halbwertszeit ist für Piperacillin und Tazobactam respektive 2-fach und 4-fach bei einer Creatinin-Clearance unter 20 ml/min im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Die Hämodialyse entfernt 30–50% von Piperacillin/Tazobactam, wobei weitere 5% der Tazobactam-Dosis in Form des Tazobactam-Metaboliten entfernt werden. Die peritoneale Analyse entfernt in etwa respektive 6% und 21% der Piperacillin- und Tazobactam-Dosen, bis zu 18% der Tazobactam-Dosis werden in Form des Tazobactam-Metaboliten entfernt.

Kinder

Bei der PK-Analyse dieser Population war die geschätzte Clearance für Patienten im Alter zwischen 9 Monaten und 12 Jahren mit der der Erwachsenen vergleichbar, mit einem Durchschnittswert (SE) der Population von 5,64 (0,34) ml/min/kg. Die Piperacil-

lin-Clearance-Schätzung beläuft sich auf 80% dieses Wertes für pädiatrische Patienten im Alter von 2–9 Monaten. Der Durchschnitt der Population (SE) für das Piperacillin-Verteilungsvolumen beträgt 0,234 (0,011) l/kg und ist altersunabhängig.

Ältere Patienten

Die Halbwertszeiten von Piperacillin und Tazobactam waren bei älteren Patienten respektive um 32% und um 55% länger als bei jüngeren Menschen. Dieser Unterschied kann möglicherweise auf die altersbezogenen Veränderungen bei der Creatinin-Clearance zurückgeführt werden.

Rasse

Bei gesunden Freiwilligen, die eine einzelne 4 g/0,5 g Dosis erhielten, wurde kein Unterschied bei der Piperacillin oder Tazobactam-Pharmakokinetik zwischen Asiaten (n=9) und Kaukasiern (n=9) beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten, die auf konventionellen Studien zur Toxizität und Genotoxizität wiederholter Dosen basieren, ergeben keine besonderen Gefahren für den Menschen. Mit Piperacillin/Tazobactam wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

Eine Studie zur Fruchtbarkeit und allgemeinen Fortpflanzung bei Ratten unter Verwendung einer intraperitonealen Verabreichung von Tazobactam oder der Kombination Piperacillin/Tazobactam ergab eine Reduzierung der Wurfgröße und eine zunehmende Anzahl an Feten mit Knochenwachstumsverzögerung und Veränderungen der Rippen im Zusammenhang mit der Toxizität für das Muttertier. Die Fruchtbarkeit der F1-Generation und die embryonale Entwicklung der F2-Generation waren nicht beeinträchtigt.

Studien zur Teratogenität unter Verwendung einer intravenösen Verabreichung von Tazobactam oder der Kombination Piperacillin/Tazobactam ergaben bei Mäusen und Ratten eine leichte Gewichtsreduzierung der Rattenfeten bei für das Muttertier toxischen Dosen, jedoch keine teratogenen Wirkungen.

Die vor-/nachgeburtliche Entwicklung im Zusammenhang mit der Toxizität für das Muttertier wurde nach der intraperitonealen Verabreichung von Tazobactam oder der Kombination Piperacillin/Tazobactam bei Ratten beeinträchtigt (reduziertes Gewicht der Jungen, Erhöhung der Anzahl der Totgeburten, Erhöhung der Sterblichkeitsrate der Jungen).

6. Pharmazeutische Einzelheiten

6.1 Liste der Hilfsstoffe

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer denen, die in Abschnitt 6.6 erwähnt sind.

Wenn Piperacillin/Tazobactam in Kombination mit einem anderen Antibiotikum angewendet wird (z.Bsp. mit einem Aminoglykosid), müssen die Arzneimittel getrennt angewendet werden. Das Mischen von Beta-Lactam-Antibiotika mit Aminoglykosiden in

vitro kann zu einer substantiellen Inaktivierung des Aminoglykosids führen.

Piperacillin/Tazobactam IBISQUS darf nicht mit anderen Arzneimitteln in der gleichen Spritze oder Infusionsflasche gemischt werden, da die Kompatibilität nicht erwiesen ist.

Ringer-Laktatlösung ist mit Piperacillin und Tazobactam IBISQUS nicht kompatibel.

Aufgrund der chemischen Instabilität darf Piperacillin/Tazobactam IBISQUS nicht mit Lösungen verwendet werden, die nur Natron enthalten.

Piperacillin/Tazobactam IBISQUS darf keinen Blutderivaten oder hydrolysierten Proteinen zugegeben werden.

6.3 Verwendbarkeitsdauer

Pulver: 2 Jahre.

Rekonstituierte/Verdünnte Lösung:

Die rekonstituierte/zubereitete Lösung sollte bei Lagerungstemperaturen von 20–25 °C innerhalb von 5 Stunden, und bei Lagerungstemperaturen von 2–8 °C innerhalb von 24 Stunden verwendet werden. Vom mikrobiologischen Standpunkt aus sollte das Produkt unverzüglich verwendet werden.

Wenn das Produkt nicht sofort eingesetzt wird, liegen Dauer der Lagerung und die Bedingungen vor dem Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Lagerung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

Bezüglich der Lagerbedingungen für das rekonstituierte/verdünnte Medikament siehe Abschnitt 6.3.

Nicht verwendete Lösung entsorgen.

6.5 Art und Inhalt der Packung

Durchsichtige Glasflasche Typ 1, mit einem Brom- oder Chlorobutylgummistopfen und einem abziehbaren Aluminiumsiegel.

Packungsgrößen:

1 × 1 Flasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

10 × 1 Flasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und sonstige Handhabung

Die Rekonstitution und Verdünnung hat unter aseptischen Bedingungen zu erfolgen. Die Lösung muss einer Sichtkontrolle auf Partikel und Verfärbungen unterzogen werden, bevor sie verabreicht wird. Die Lösung sollte nur verwendet werden, wenn sie durchsichtig und frei von Partikeln ist.

Intravenöse Anwendung

Den Inhalt einer 4 g/0,5 g Flasche Piperacillin/Tazobactam IBISQUS zusammen mit mindestens 10 ml einer der folgenden Lösungsmittel schütteln, bis er aufgelöst ist. Wenn er ständig geschüttelt wird, erfolgt die Rekonstitution normalerweise innerhalb von 5–8 Minuten (zu den Details für die Handhabung siehe unten).

* Kompatible Lösungsmittel für die Rekonstitution/Verdünnung:

- Wasser für Injektionszwecke⁽¹⁾
- Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionen
- Glucoselösung 5 mg/ml (5%)

⁽¹⁾ 50 ml ist das maximale Volumen, das für Wasser für Injektionszwecke empfohlen wird.

Die rekonstituierten Lösungen müssen mit einer Spritze aus der Flasche aufgezogen werden. Wenn die Lösung den Angaben gemäß rekonstituiert wurde, entspricht der mit der Spritze aufgezogene Flascheninhalt der auf dem Etikett angegebenen Menge Piperacillin und Tazobactam.

Die Lösung kann mit folgenden Lösungsmitteln bis zum Erreichen des gewünschten Volumens weiter verdünnt werden (zum Beispiel 50 ml bis auf 150 ml):

- Glucoselösung 5 mg/ml (5%)
- Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionen

Gemeinsame Verabreichung mit Aminoglykosiden

Aufgrund der Inaktivierung in vitro von Aminoglykosiden durch Beta-Lactam-Antibiotika, wird empfohlen, Piperacillin/Tazobactam und das Aminoglykosid getrennt zu verabreichen.

Piperacillin/Tazobactam und das Aminoglykosid sollten getrennt rekonstituiert und verdünnt werden, wenn eine gleichzeitige Therapie mit Aminoglykosiden angezeigt ist.

Nicht verwendete Lösung oder Abfallmaterial sollte in Übereinstimmung mit den lokalen Vorschriften entsorgt werden.

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Lösung entsorgen.

7. Zulassungsinhaber

Ibigen Srl
Via Fossignano 2
04011-Aprilia (LT)

8. Zulassungsnummer(n)

67690.00.00

9. Datum der ersten Genehmigung/Verlängerung der Genehmigung

August 2011

10. Datum der Textüberarbeitung

August 2011

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin