1. Bezeichnung des Arzneimittels

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

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Durchstechflasche enthält 4 g Piperacillin (als Natriumsalz) und 0,5 g Tazobactam (als Natriumsalz).
1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 9,4 mmol (216 mg) Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Weißes bis weißliches Pulver.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Piperacillin/Tazobactam ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern über 2 Jahren (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1):

Erwachsene und Jugendliche
- Schwere Pneumonien, einschließlich nosokomiale und ventilatorassoziierte Pneumonien
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
- Komplizierte intra-abdominale Infektionen
- Komplizierte Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes (einschließlich Infektionen bei diabetischem Fuß)

Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird.

Piperacillin/Tazobactam kann angewendet werden bei Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber, wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion besteht.

Kinder von 2 bis 12 Jahren
- Komplizierte intra-abdominale Infektionen

Piperacillin/Tazobactam kann zur Behandlung von neutropenischen Kindern mit Fieber angewendet werden, wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion besteht.

Allgemein gültige Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung
Dosis und Anwendungshäufigkeit von Piperacillin/Tazobactam sind abhängig von Schwere und Lokalisation der Infektion sowie von den vermuteten Krankheitserregern.

Erwachsene und Jugendliche

Infektionen
Die übliche Dosis beträgt 4 g Piperacillin/0.5 g Tazobactam alle 8 Stunden.

Bei neutropenischen Patienten mit nosokomialen Pneumonien und bakteriellen Infektionen beträgt die empfohlene Dosis 4 g Piperacillin/0,5 g Tazobactam alle 6 Stunden. Dieses Schema kann auch bei der Behandlung von Patienten mit anderen indizierten Infektionen besonderer Schwere angewendet werden.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Anwendungshäufigkeit und die empfohlene Dosierung für erwachsene und jugendliche Patienten je nach Indikation oder Erkrankung:

Anwendungshäufigkeit	Piperacillin/Tazobactam 4 g/0.5 g
Alle 6 Stunden	Schwere Pneumonien
	Neutropenische Erwachsene mit Fieber, wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion besteht.
Alle 8 Stunden	Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
	Komplizierte intra-abdominale Infektionen
	Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes (einschließlich Infektionen bei diabetischem Fuß)

Niereninsuffizienz
Die intravenöse Dosis muss je nach Ausmaß der bestehenden Nierenfunktionsstörung wie folgt angepasst werden (jeder Patient muss engmaschig auf Anzeichen für toxische Wirkungen des Arzneimittels überwacht werden; Dosis und Anwendungsintervall sind entsprechend anzupassen):

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam (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

Hämodialysepatienten sollten nach jeder Blutwäsche eine zusätzliche Dosis Piperacillin/Tazobactam 2 g/0,25 g erhalten, da bei der Hämodialyse innerhalb von 4 Stunden 30 % bis 50 % des Piperacillins ausgewaschen werden.

Leberinsuffizienz
Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

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

Kinder (2 bis 12 Jahre)

Infektionen
Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Anwendungshäufigkeit und die Dosis bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren in Abhängigkeit von Körpergewicht, im Bezug zur Indikation oder Erkrankung:

Dosis nach Körpergewicht und Anwendungshäufigkeit	Indikation/ Erkrankung
80 mg Piperacillin/ 10 mg Tazobactam pro kg Körpergewicht/ alle 6 Stunden	Neutropenische Kinder mit Fieber und Verdacht auf bakterielle Infektionen*
100 mg Piperacillin/ 12.5 mg Tazobactam pro kg Körpergewicht/ alle 8 Stunden	Komplizierte intra-abdominale Infektionen*

* Die Höchstmenge von 4 g/0,5 g pro Dosis über 30 Minuten darf nicht überschritten werden.

Niereninsuffizienz
Die intravenöse Dosis muss je nach Ausmaß der bestehenden Nierenfunktionsstörung angepasst werden (jeder Patient muss engmaschig auf Anzeichen für toxische Auswirkungen des Medikaments überwacht werden; Dosis und Anwendungsintervall sind entsprechend anzupassen):

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam (empfohlene Dosierung)
> 50	Keine Dosisanpassung erforderlich
≤ 50	70 mg Piperacillin/8,75 mg Tazobactam/kg alle 8 Stunden

Kinder unter Hämodialysebehandlung sollten nach jeder Blutwäsche eine zusätzliche Dosis von 40 mg Piperacillin/5 mg Tazobactam/kg erhalten.

Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Piperacillin/Tazobactam bei Kindern im Alter von 0 – 2 Jahren sind nicht nachgewiesen.

Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor.

Behandlungsdauer
Die übliche Behandlungsdauer in den meisten Indikationsstellungen bewegt sich in einem Bereich zwischen 5 und 14 Tagen. Allerdings sollte sich die Behandlungsdauer am Schweregrad der Infektion, dem/den Erreger/n, am klinischen Bild und an den bakteriologischen Befunden orientieren.

Art der Anwendung
Piperacillin/Tazobactam Stragen 4 g/0,5 g kann als intravenöse Infusion (über 30 Minuten) angewendet werden.

Anweisungen zur Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Penicillin-Antibiotika oder gegen einen der sonstigen Bestandteile.

Anamnestisch bekannte schwere, akute allergische Reaktionen auf andere Beta-Laktam-Wirkstoffe (z. B. Cephalosporine, Monobactame oder Carbapeneme).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Auswahl von Piperacillin/Tazobactam zur Behandlung eines Patienten sollte anhand von Faktoren wie Schweregrad der Infektion und Prävalenz von Resistenzen gegen andere geeignete antibakterielle Substanzen abgewogen werden, ob ein halbsynthetisches Breitband-Penicillin geeignet ist.

Vor Einleitung einer Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam sollte die Vorgeschichte des Patienten im Hinblick auf vorangegangene Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Cephalosporine, Monobactame oder Carbapeneme) und andere Allergene sorgfältig abgeklärt werden.
Bei Patienten, die eine Therapie mit Penicillinen einschließlich Piperacillin/Tazobactam erhielten, wurde über schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen [einschließlich Schock]) berichtet. Das Risiko des Auftretens dieser Überempfindlichkeitsreaktionen ist bei Patienten mit bekannter Empfindlichkeit gegen multiple Allergene erhöht. Bei schwereren Überempfindlichkeitsreaktionen muss das Antibiotikum abgesetzt werden; möglicherweise sind die Anwendung von Epinephrin und die Einleitung anderer Notfallmaßnahmen erforderlich.

Eine Antibiotika-induzierte pseudomembranöse Kolitis kann sich in Form von schwerem, persistierendem Durchfall, der auch lebensbedrohlich sein kann, manifestieren. Symptome einer pseudomembranösen Kolitis können während oder nach der Antibiotikatherapie auftreten. In solchen Fällen sollte Piperacillin/Tazobactam abgesetzt werden.

Die Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam kann zur Bildung von resistenten Organismen führen, die Superinfektionen auslösen können.

Bei einigen Patienten, die Beta-Laktam-Antibiotika erhalten haben, wurden Blutungen beobachtet. Diese Reaktionen gingen manchmal mit abnormalen Gerinnungswerten wie z. B. von Gerinnungszeit, Thrombozytenaggregation und Prothrombinzeit einher, und werden häufiger bei Patienten mit Nierenversagen beobachtet. Sobald Blutungen auftreten, sollte die Antibiotikatherapie abgebrochen und geeignete Gegenmaßnahmen eingeleitet werden.

Es können Leukopenie und Neutropenie auftreten, insbesondere während einer länger andauernden Therapie. Daher sollte die hämopoetische Funktion in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Wie bei der Behandlung mit anderen Penicillinen kann es bei Anwendung von hohen Dosen zu neurologischen Komplikationen in Form von Konvulsionen kommen, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen.

Piperacillin/Tazobactam enthält 2,4 mmol (54 mg) Natrium pro Gramm Piperacillin. Bei Patienten mit kochsalzarmer Diät ist dies zu berücksichtigen.

Bei Patienten mit geringen Kaliumreserven oder bei Patienten unter einer Begleitmedikation, die die Kaliumwerte verringern kann, kann es zu einer Hypokaliämie kommen. Daher wird empfohlen, bei diesen Patienten in regelmäßigen Abständen Elektrolytbestimmungen durchzuführen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien
Bei der gemeinsamen Anwendung von Piperacillin mit Vecuronium wurde eine Verlängerung der neuromuskulären Blockade von Vecuronium beobachtet. Aufgrund der ähnlichen Wirkmechanismen dieser Arzneimittel wird angenommen, dass die neuromuskuläre Blockade durch ein nicht-depolarisierendes Muskelrelaxanz in Gegenwart von Piperacillin verlängert sein könnte.

Orale Antikoagulantien
Bei gleichzeitiger Gabe von Heparin, oralen Antikoagulantien oder anderen Substanzen, die das Blutgerinnungssystem einschließlich der Funktion der Blutplättchen beeinflussen, sollten entsprechende Gerinnungsparameter häufiger und regelmäßig überwacht werden.

Methotrexat
Piperacillin kann die Ausscheidung von Methotrexat vermindern. Daher sollten bei Patienten, die mit Methotrexat behandelt werden, die Methotrexat-Spiegel überwacht werden, um Toxizitäten durch die Substanz zu vermeiden.

Probenecid
Wie mit anderen Penicillinen führt die gleichzeitige Anwendung von Probenecid und Piperacillin/Tazobactam zu einer längeren Halbwertszeit und einer geringeren renalen Clearance von Piperacillin und Tazobactam; allerdings werden die maximalen Plasmakonzentrationen der beiden Substanzen nicht beeinflusst.

Aminoglykoside
Piperacillin, allein oder in Kombination mit Tazobactam, hat bei Patienten mit normaler Nierenfunktion bzw. mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz keinen bedeutenden Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tobramycin. Die Pharmakokinetik von Piperacillin, Tazobactam und des M1-Metaboliten wurde durch die Anwendung von Tobramycin ebenfalls nicht bedeutend verändert.
Die Inaktivierung von Tobramycin und Gentamicin durch Piperacillin wurde bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz gezeigt. Informationen zur Anwendung von Piperacillin/Tazobactam mit Aminoglykosiden sind den Abschnitten 6.2 und 6.6 zu entnehmen.

Vancomycin
Zwischen Piperacillin/Tazobactam und Vancomycin wurden bisher keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.

Auswirkungen auf Laborwerte
Wie mit anderen Penicillinen kann es bei nicht-enzymatischen Verfahren der Glukosemessung im Urin zu falsch-positiven Ergebnissen kommen. Daher sollten während einer Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam enzymatische Verfahren der Glukosemessung im Urin verwendet werden.

Einige chemische Methoden zur Eiweißbestimmung im Urin können zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Die Eiweißbestimmung mit Teststreifen wird nicht beeinflusst.

Der direkte Coombs-Test kann positiv ausfallen.

Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-Tests können bei Patienten mit Piperacillin/Tazobactam falsch-positive Ergebnisse aufweisen. Es wurde über Kreuzreaktionen von Nicht-*Aspergillus*-Polysacchariden und -Polyfuranosen mit dem Platelia *Aspergillus* EIA-Test der Bio-Rad Laboratories GmbH berichtet.

Positive Testergebnisse dieser oben genannten Assays bei Patienten, die Piperacillin/Tazobactam erhalten, sollten durch andere diagnostische Verfahren bestätigt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Piperacillin/Tazobactam bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben bei für das Muttertier toxischen Dosen eine Entwicklungstoxizität gezeigt, aber keine Hinweise auf eine Teratogenität ergeben (siehe Abschnitt 5.3).

Piperacillin und Tazobactam passieren die Plazentaschranke. Daher sollte Piperacillin/Tazobactam während der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung gegeben werden, das heißt, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für die Schwangere und den Fetus überwiegt.

Stillzeit
Piperacillin ist in niedriger Konzentration in der Muttermilch nachweisbar. Die Konzentration von Tazobactam in der Muttermilch wurde nicht untersucht. Stillende Mütter sollten nur behandelt werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken für die Frau und das Kind überwiegt.

Fertilität
Eine Fertilitätsstudie mit Ratten zeigte nach intraperitonealer Verabreichung von Tazobactam bzw. der Kombination Piperacillin/Tazobactam keine Auswirkungen auf Fertilität und Paarung (siehe Abschnitt 5.3).

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.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen (bei 1 bis 10 von 100 Patienten) sind Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, und Hautausschlag.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen gemäß der MedDRA-Konvention angegeben. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufig ≥1/100 bis <1/10	Gelegentlich ≥1/1,000 bis <1/100	Selten ≥1/10,000 bis <1/1,000	Sehr selten (<1/10,000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candida-Superinfektion		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie	Anämie, hämolytische Anämie, Purpura, Epistaxis, verlängerte Blutungsdauer, Eosinophilie	Agranulozytose, Panzytopenie, Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit, positiver direkter Coombs-Test, Thrombozythämie
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Schock)	
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen				Hypokaliämie, reduzierte Blutzuckerwerte, reduzierte Albuminwerte, Reduzierung der Blutproteine insgesamt
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit		
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Thrombophlebitis, Phlebitis	Hitzewallungen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit	Ikterus, Stomatitis, Obstipation, Dyspepsie	Pseudomembranöse Kolitis, Bauchschmerzen	
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhung von Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase	Hepatitis, Hyperbilirubinämie, Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschläge, einschließlich makulopapulöse Ausschläge	Urtikaria, Pruritus	Erythema multiforme, bullöse Dermatitis, Exantheme	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Arthralgie, Myalgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Erhöhter Kreatinin-Blutspiegel	Nierenversagen, tubulointerstitielle Nephritis	Erhöhte Blutharnstoffwerte
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie, Reaktionen an der Injektionsstelle	Schüttelfrost	

Bei Patienten mit Mukoviszidose war die Therapie mit Piperacillin mit einer erhöhten Häufigkeit von Fieber und Hautausschlag verbunden.

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 über das
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de
anzuzeigen

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung
Es liegen Berichte zu Überdosierungen von Piperacillin/Tazobactam nach Markteinführung vor. Die Mehrzahl der beobachteten Symptome, u. a. Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, entsprachen denen, die auch bei empfohlenen Dosierungen auftreten. Bei intravenös angewendeten Dosen, die höher sind als die empfohlenen Dosen, kann es zu neuromuskulären Erregungszuständen oder Krämpfen kommen (insbesondere bei gleichzeitig bestehender Niereninsuffizienz).

Behandlung
Im Fall einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam abgebrochen werden. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Eine unterstützende, symptomatische Behandlung entsprechend dem klinischen Zustand des Patienten sollte eingeleitet werden.

Überhöhte Serumspiegel von Piperacillin und/oder Tazobactam können durch Dialyse reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung. Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren
ATC-Code: J01CR05

Wirkmechanismus:
Piperacillin, ein halbsynthetisches Breitband-Penicillin, übt eine bakterizide Wirkung aus, indem es sowohl Septum- als auch die Zellwandsynthese hemmt.
Tazobactam, ein in seiner Struktur mit den Penicillinen verwandtes Beta-Laktam, ist ein Inhibitor vieler Beta-Lactamasen, die häufig zu einer Penicillin- und Cephalosporinresistenz führen, aber es hemmt nicht die AmpC-Enzyme oder Metallo-Beta-Laktamasen. Tazobactam erweitert das antibakterielle Wirkungsspektrum von Piperacillin, so dass viele Beta-Laktamase-bildende Bakterien eingeschlossen werden, die eine Resistenz gegen Piperacillin allein gebildet haben.

Pharmakokinetischer/pharmakodynamischer Zusammenhang
Der Zeitraum oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (T>MHK) wird als der wichtigste pharmakodynamische Parameter für die Wirksamkeit von Piperacillin angesehen.

Resistenzmechanismus:

Die zwei wichtigen Resistenzmechanismen von Piperacillin/Tazobactam sind:

- Inaktivierung der Piperacillin-Komponente durch jene Beta-Laktamasen, die nicht durch Tazobactam gehemmt werden: Beta-Laktamasen der Molekularklassen B, C und D. Darüber hinaus bietet Tazobactam keinen Schutz gegen ESBL (Extended-Spectrum-Beta-Laktamasen) in den Enzymgruppen der Molekularklassen A und D.
- Veränderung der Penicillin-bindenden Proteine (PBP); dies führt zu einer reduzierten Affinität von Piperacillin für das molekulare Ziel im Bakterium.

Zudem können, insbesondere bei gramnegativen Bakterien, Veränderungen bei der Permeabilität der bakteriellen Membran sowie eine Expression von Multidrug-Efflux-Transportern zu einer bakteriellen Resistenz gegen Piperacillin/Tazobactam beitragen bzw. diese verursachen.

Grenzwerte:

Klinische MHK-Grenzwerte für Piperacillin/Tazobactam (EUCAST, 2009-12-02, v 1). Im Rahmen der Empfindlichkeitstests wurde die Konzentration von Tazobactam auf 4 mg/l festgelegt.

Erreger	**Spezies-bedingte Grenzwerte (S≤/R>)**
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/16
Gramnegative und grampositive Anaerobier	8/16
Nicht-speziesbedingte Grenzwerte	4/16

Die Empfindlichkeit von Streptokokken wird von der Penicillin-Empfindlichkeit abgeleitet. Die Empfindlichkeit von Staphylokokken wird von der Oxacillin-Empfindlichkeit abgeleitet.

Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann in geographischer und zeitlicher Hinsicht variieren. Deshalb sind, insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen, aktuelle lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Piperacillin/Tazobactam bei bestimmten Infektionstypen in Frage gestellt ist, sollte gegebenenfalls eine Therapieberatung durch Experten erfolgen.

Zusammenfassung relevanter Spezies im Hinblick auf deren Empfindlichkeit gegen Piperacillin/Tazobactam
ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES
Aerobe grampositive Mikroorganismen
Enterococcus faecalis
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus, Methicillin-empfindlich£
Staphylokokken-Spezies – Koagulase-negativ, Methicillin-empfindlich
Streptococcus pyogenes
Streptokokken der Gruppe B
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
Citrobacter koseri
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Proteus mirabilis
Anaerobe grampositive Mikroorganismen
Clostridium-Spezies
Eubacterium-Spezies
Peptostreptococcus-Spezies
Anaerobe gramnegative Mikroorganismen
Bacteroides fragilis-Gruppe
Fusobacterium-Spezies
Porphyromonas-Spezies
Prevotella-Spezies
SPEZIES, BEI DENEN EINE ERWORBENE RESISTENZ EIN PROBLEM SEIN KÖNNTE
Aerobe grampositive Mikroorganismen
Enterococcus faecium$, +
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus viridans-Gruppe
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
Actinobacter baumannii$
Burkholderia cepacia
Citrobacter freundii
Enterobacter-Spezies
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia ssp.
Pseudomonas aeruginosa
Serratia-Spezies
VON NATUR AUS RESISTENTE ORGANISMEN
Aerobe grampositive Mikroorganismen
Corynebacterium jeikeium
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
Legionella-Spezies
Stenotrophomonas maltophilia+, $
Sonstige Mikroorganismen
Chlamydophila pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

$ *Spezies mit natürlicher mäßiger Empfindlichkeit.*

\+ *Spezies, für die in einem/einer oder mehreren Ländern/Regionen/Gegenden der EU hohe Resistenzraten von über 50 % beobachtet wurden.*

£ *Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind gegen Piperacillin/Tazobactam resistent.*

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Spitzenkonzentrationen von Piperacillin und Tazobactam nach 30-minütiger intravenöser Infusion von 4 g/0,5 g betragen 298 µg/ml bzw. 34 µg/ml.

Verteilung

Sowohl Piperacillin als auch Tazobactam sind zu ca. 30 % an Plasmaproteine gebunden. Die Proteinbindung sowohl von Piperacillin als auch von Tazobactam wird nicht vom Vorhandensein des jeweils anderen Wirkstoffs beeinflusst. Die Proteinbindung des Metaboliten von Tazobactam ist vernachlässigbar.

Piperacillin/Tazobactam wird nahezu in allen Geweben und Körperflüssigkeiten, einschließlich Darmschleimhaut, Gallenblase, Lunge, Galle und Knochen, verteilt. Die mittleren Gewebekonzentrationen liegen in der Regel bei 50 bis 100 % der Plasmakonzentrationen. Wie bei anderen Penicillinen ist die Verteilung im Liquor bei Patienten mit nichtentzündeten Hirnhäuten gering.

Biotransformation

Piperacillin wird zu einem unbedeutenden mikrobiologisch aktiven Desethyl-Metaboliten abgebaut. Tazobactam wird zu einem einzigen Metaboliten metabolisiert, der mikrobiologisch inaktiv ist.

Elimination

Piperacillin und Tazobactam werden renal durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden.

Piperacillin wird schnell in unveränderter Form ausgeschieden und 68 % der angewendeten Dosis werden im Urin wiedergefunden. Tazobactam und sein Metabolit werden primär renal ausgeschieden, wobei 80 % der applizierten Dosis unverändert und der Rest als einzelner Metabolit mit dem Urin ausgeschieden werden. Piperacillin, Tazobactam und Desethylpiperacillin werden außerdem über die Galle ausgeschieden.

Bei einmaliger oder mehrmaliger Anwendung von Piperacillin/Tazobactam an gesunde Probanden lag die Plasmahalbwertszeit von Piperacillin und Tazobactam zwischen 0,7 und 1,2 Stunden und war von der Dosis und Infusionsdauer unabhängig. Sowohl bei Piperacillin als auch bei Tazobactam erhöhte sich die Eliminationshalbwertszeit mit Abnahme der renalen Clearance.

Tazobactam führt zu keinen signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Piperacillin. Piperacillin scheint die Eliminationsrate von Tazobactam zu verringern.

Besondere Patientengruppen

Im Vergleich zu gesunden Personen erhöht sich die Halbwertszeit von Piperacillin und Tazobactam bei Patienten mit Leberzirrhose um etwa 25 % bzw. 18 %.

Die Halbwertszeit von Piperacillin und Tazobactam erhöht sich mit abnehmender Kreatinin-Clearance. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion erhöht sich die Halbwertszeit von Piperacillin und Tazobactam bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min um das 2- bzw. 4-fache.

Eine Hämodialyse eliminiert 30 % bis 50 % Piperacillin/Tazobactam, wobei weitere 5 % von Tazobactam in Form seines Metaboliten eliminiert werden. Bei einer Peritonealdialyse werden etwa 6 % bzw. 21 % der Piperacillin- bzw. Tazobactam-Dosis eliminiert, wobei bis zu 18 % der Tazobactam-Dosis in Form seines Metaboliten ausgefiltert werden.

Pädiatrische Patienten

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse war die geschätzte Clearance mit einem Durchschnittswert (SE) für die Population von 5,64 (0,34) ml/min/kg bei Patienten im Alter von 9 Monaten bis zu 12 Jahren vergleichbar mit erwachsenen Patienten. Die Piperacillin-Clearance wird bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 – 9 Monaten

auf 80 % dieses Wertes geschätzt. Der Mittelwert (SE) der Population für das Piperacillin-Verteilungsvolumen ist 0,243 (0,011) l/kg und altersunabhängig.

Ältere Patienten
Im Vergleich zu jüngeren Patienten war die durchschnittliche Halbwertszeit von Piperacillin und Tazobactam bei älteren Patienten um 32 % bzw. 55 % verlängert. Dieser Unterschied basiert vermutlich auf der altersbedingten Veränderung der Kreatinin-Clearance.

Rassenzugehörigkeit
Bei der Pharmakokinetik von Piperacillin bzw. Tazobactam wurden zwischen asiatischen (n = 9) und kaukasischen (n = 9) gesunden Freiwilligen, die eine Einzeldosis von 4 g/0,5 g erhielten, keine Unterschiede festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Kanzerogenitätsstudien wurden mit Piperacillin/Tazobactam nicht durchgeführt.

In einer Fertilitäts- und allgemeinen Reproduktionsstudie mit Ratten, bei der Tazobactam oder die Kombination Piperacillin/Tazobactam intraperitoneal verabreicht wurde, wurden – zusätzlich zu Toxizitäten beim Muttertier – eine verminderte Wurfgröße und eine Zunahme an Föten mit verzögerter Ossifikation und Variationen der Rippen beobachtet. Die Fertilität der F1-Generation und die embryonale Entwicklung der F2-Generation waren nicht beeinflusst.

Teratogenitätsstudien an Mäusen und Ratten, denen Tazobactam oder die Kombination Piperacillin/Tazobactam intravenös verabreicht wurde, führten bei für das Muttertier toxischen Dosen zu einem geringfügig reduzierten Gewicht der Rattenfeten, zeigten jedoch keine teratogenen Effekte.

Nach intraperitonealer Verabreichung von Tazobactam oder der Kombination Piperacillin/Tazobactam an Ratten wurden eine beeinträchtigte peri-/postnatale Entwicklung (reduziertes Gewicht und erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere, Zunahme der Todgeburten) und Toxizitäten beim Muttertier beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten gemischt werden.

Grundsätzlich muss Piperacillin/Tazobactam bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Antibiotika (z. B. Aminoglykosiden) getrennt angewendet werden. Das Mischen von Piperacillin/Tazobactam und einem Aminoglykosid *in vitro* kann zu einer erheblichen Inaktivierung des Aminoglykosids führen.

Piperacillin/Tazobactam sollte nicht mit anderen Arzneimitteln in einer Spritze oder Infusionsflasche gemischt werden, da die Kompatibilität nicht gesichert ist.

Piperacillin/Tazobactam sollte über ein separates Infusionsbesteck getrennt von anderen Arzneimitteln gegeben werden, es sei denn, die Kompatibilität ist nachgewiesen.

Wegen chemischer Instabilität sollte Piperacillin/Tazobactam nicht in natriumhydrogencarbonathaltigen Lösungen angewendet werden.

Ringer-Lactat-Lösung ist nicht kompatibel mit Piperacillin/Tazobactam.

Piperacillin/Tazobactam sollte nicht zu Blutprodukten oder Eiweißhydrolysaten zugegeben werden.

Inhalt der Durchstechflasche	Volumen des Lösungsmittels*, das in die Durchstechflasche zugegeben werden muss
2 g/0,25 g (2 g Piperacillin und 0,25 g Tazobactam)	10 ml
4 g/0,5 g (4 g Piperacillin und 0,5 g Tazobactam)	20 ml

* Kompatible Lösungsmittel zur Rekonstitution:
- 0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke
- Steriles Wasser für Injektionszwecke[1]

[1] Pro Dosis sollten maximal 50 ml steriles Wasser für Injektionszwecke verwendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 2 Jahre

Nach Rekonstitution:
Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde für 24 Stunden bei 2 – 8 °C im Kühlschrank nachgewiesen.

Nach Rekonstitution und Verdünnung:
Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten und verdünnten Lösung wurde für 48 Stunden bei 2 – 8 °C im Kühlschrank nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Öffnung 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, darf diese normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 – 8 °C aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten/verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ II-Glasdurchstechflasche (50 ml) mit einem Brombutyl-Gummistopfen und mit einer Aluminiumkappe mit einer Flip-off-Kappe aus Polypropylen.
Packungsgrößen:
1 × 1 Durchstechflasche
5 × 1 Durchstechflasche
10 × 1 Durchstechflasche
12 × 1 Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution und Verdünnung müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Lösung muss vor Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Es sollten nur klare Lösungen verwendet werden, die frei von Partikeln sind.

Intravenöse Anwendung
Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche mit einem für die Rekonstitution geeigneten Lösungsmittel in der in der Tabelle angegebenen Menge.
Zur Rekonstitution leicht gegen die Durchstechflasche klopfen, um das Pulver vom Boden und den Seiten zu lösen. Benetzen Sie die gesamte Innenfläche der Durchstechflasche mit Lösungsmittel, während Sie die Durchstechflasche ständig schütteln.. Durchstechflasche bis zur Auflösung des Inhalts schütteln; die Rekonstitution erfolgt in der Regel innerhalb von 5 bis 10 Minuten (weitere Einzelheiten zur Handhabung siehe unten).

Siehe Tabelle

Die rekonstituierte Lösung kann mit einem der folgenden kompatiblen Lösungsmittel bis zum gewünschten Volumen (z. B. 50 ml bis 150 ml) weiter verdünnt werden:
- Steriles Wasser für Injektionszwecke[1]
- 0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke
- 5%ige Glukoselösung

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Lösungen sind zu entsorgen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgode 8c
3400 Hillerød
Dänemark

Mitvertrieb
Stragen Pharma GmbH
Eupener Strasse 135 – 137
50933 Köln
Deutschland

8. Zulassungsnummer

68282.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

11. März 2009

10. Stand der Information

September 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin