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

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Durchstechflasche enthält Piperacillin (als Natriumsalz) entsprechend 4,0 g und Tazobactam (als Natriumsalz) entsprechend 0,5 g.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Eine Durchstechflasche mit Piperacillin/Tazobactam 4,0 g/0,5 g enthält 9,4 mmol (216 mg) Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.
Weiß oder fast weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Piperacillin/Tazobactam Astro 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 noskomiale und ventilatorassoziierte Pneumonien
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
- Komplizierte intraabdominelle 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 Astro kann angewendet werden bei der Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber, wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion besteht.

Kinder von 2 bis 12 Jahren

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen

Piperacillin/Tazobactam Astro kann zur Behandlung von neutropenischen Kindern mit Fieber angewendet werden, wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion besteht.
Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosis und Anwendungshäufigkeit von Piperacillin/Tazobactam Astro 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 Astro 4,0 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 Polyelonephritis)
	Komplizierte intraabdominelle 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 Astro (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, 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 intraabdominelle 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)	***empfohlene Piperacillin/Tazobactam 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 Astro 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 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 Astro kann als langsame intravenöse Infusion (über 30 Minuten) werden. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder andere Penicillin-Antibiotika.

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 Astro 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. Schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktisch/anaphylaktoid [einschließlich Schock]) wurden bei mit Penicillinen (einschließlich Piperacillin/Tazobactam) behandelten Patienten beobachtet. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen gegen mehrere Allergene besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Reaktionen. Bei schwereren Überempfindlichkeitsreaktionen muss das Antibiotikum abgesetzt werden; möglicherweise sind die Anwendung von Epinephrin und die Einleitung anderer Notfallmaßnahmen erforderlich.

Schwerwiegende Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse wurden bei Patienten berichtet, die Piperacillin/Tazobactam erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, die einen Hautausschlag entwickeln, sollten engmaschig überwacht werden und bei Fortschreiten der Läsionen sollte Piperacillin/Tazobactam abgesetzt werden.

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

lin/Tazobactam Astro abgesetzt werden.
Die Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam Astro 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, sollten die Antibiotikatherapie abgebrochen und geeignete Gegenmaßnahmen eingeleitet werden.
Insbesondere bei der Langzeitanwendung sind in regelmäßigen Abständen Blutbildkontrollen angezeigt, da es zu Leukopenie und Neutropenie kommen kann.
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. Eine Durchstechflasche mit Piperacillin/Tazobactam Astro enthält 8,87 mmol (204 mg) Natrium. Dies muss bei Patienten mit natriumarmer Diät berücksichtigt werden.
Bei Patienten mit geringen Kaliumreserven oder solchen, die Begleitmedikamente erhalten, welche die Kaliumkonzentration senken, kann es zu einer Hypokaliämie kommen; bei solchen Patienten ist eine regelmäßige Elektrolytkontrolle anzuraten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

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 Antikoagulanzien

Bei gleichzeitiger Gabe von Heparin, oralen Antikoagulanzien und anderen Substanzen, die das Blutgerinnungssystem einschließlich der Thrombozytenfunktion beeinflussen, sollten geeignete Gerinnungstests häufiger durchgeführt und regelmäßig kontrolliert werden.

Methotrexat

Piperacillin reduziert möglicherweise die Ausscheidung von Methotrexat; daher sollte die Serumkonzentration von Methotrexat 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 Astro 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 Astro falsch- positive Ergebnisse aufweisen. Bei der Verwendung des Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA-Tests wurde über Kreuzreaktionen zwischen nicht vom Aspergillus abstammenden Polysacchariden und Polyfuranosen berichtet.
Positive Testergebnisse dieser oben genannten Assays bei Patienten mit Piperacillin/Tazobactam Astro sollten durch andere diagnostische Verfahren bestätigt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Piperacillin/Tazobactam

Astro 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 sind plazentagängig. Piperacillin/Tazobactam sollten während der Schwangerschaft nur bei klarer Indikationsstellung angewendet werden, das heißt, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für die Schwangere und den Fetus überwiegt.

Stillzeit

Piperacillin geht in geringer Konzentration in die Muttermilch über; die Konzentrationen von Tazobactam in menschlicher Muttermilch wurden nicht untersucht. Stillende Frauen 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 am häufigsten beobachteten 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, Verlängerung der 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,	Pseudomembranöse Kolitis, Bauchschmerzen	

		Dyspepsie		
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhung von Alaninaminotransferase und Asparataminotransferase	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 Mukoviszidose-Patienten, die mit Piperacillin behandelt wurden, kam es häufiger zu Fieber und Ausschlägen.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome

Aus der Anwendungsbeobachtung wurden Fälle von Überdosierung mit Piperacillin/Tazobactam berichtet. Die meisten der dabei beobachteten Symptome, darunter Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, wurden auch unter normaler Dosierung berichtet. Bei intravenöser Anwendung von Dosen, welche die empfohlene Dosierung überschreiten (insbesondere bei Patienten mit Nierenversagen) kann es zu neuromuskulärer Erregbarkeit oder Krampfanfällen kommen.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam abgesetzt werden. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.
Die Behandlung sollte sich am klinischen Bild des Patienten orientieren und unterstützend und symptomatisch ausgerichtet sein.
Übermäßige Serumkonzentrationen von Piperacillin oder Tazobactam können durch Hämodialyse gesenkt 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 die Septum- als auch die Zellwandsynthese hemmt.
Piperacillin/Tazobactam, ein in seiner Struktur mit den Penicillinen verwandtes Beta-Laktam, ist ein Hemmer vieler Beta-Laktamasen, die häufig zu einer Resistenz gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen führen, aber es hemmt nicht die AmpC-Enzyme oder Metallo-Beta-Laktamasen. Piperacillin/Tazobactam erweitert

das antibiotische Spektrum von Piperacillin, so dass viele Beta-Laktamase-bildende Bakterien mit 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	***Speziesbedingte 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 geographisch und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Gegebenenfalls ist der Rat eines Experten einzuholen, wenn die lokale Prävalenz einer Resistenz den Nutzen der Anwendung des Wirkstoffs zumindest bei einigen Infektionen in Frage stellt.

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 Acinetobacter 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

Piperacillin und Tazobactam werden zu etwa 30% an Plasmaproteine gebunden. Die Proteinbindung von Piperacillin oder Tazobactam wird durch die Gegenwart der jeweils anderen Substanz nicht beeinflusst. Die Proteinbindung des Tazobactam-Metaboliten ist vernachlässigbar.

Piperacillin/Tazobactam verteilt sich gut in Geweben und Körperflüssigkeiten, einschließlich Darmmukosa, Gallenblase, Lunge, Galle und Knochen. 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 nicht-entzündeten Hirnhäuten gering.

Biotransformation

Piperacillin wird zu einem Desethyl-Metaboliten mit geringerer mikrobiologischer Wirksamkeit metabolisiert. Tazobactam wird zu einem einzigen Metaboliten metabolisiert, der mikrobiologisch inaktiv ist.

Elimination

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

Piperacillin wird schnell in unveränderter Form ausgeschieden, wobei 68% der angewendeten Dosis im Urin ausgeschieden werden. Tazobactam und sein Metabolit werden hauptsächlich über die Nieren eliminiert, wobei 80% der angewendeten Dosis in unveränderter Form und der Rest in Form des einzigen Metaboliten im Urin erscheinen. Piperacillin, Tazobactam und Desethylpiperacillin werden außerdem in die Galle ausgeschieden.

Nach Anwendung von Einzel- oder Mehrfachdosen von Piperacillin/Tazobactam an gesunde Probanden ergab sich eine Plasmahalbwertszeit von 0,7 bis 1,2 Stunden, die von der Dosis und Infusionsdauer unabhängig war. Sowohl bei Piperacillin als auch bei Tazobactam erhöhte sich die Eliminationshalbwertszeit mit sinkender renaler Clearance.

Tazobactam führt zu keinen signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Piperacillin. Piperacillin scheint die Clearance von Tazobactam geringfügig zu reduzieren.

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 wurde 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. Karzinogenitätsstudien 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 Verkleinerung des Wurfs und ein gehäuftes Auftreten von verzögerter Ossifikation und Variationen der Rippen bei den Föten beobachtet. Die Fertilität der F1-Generation und die embryonale Entwicklung der F2- Generation waren nicht beeinträchtigt.

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, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Wird Piperacillin/Tazobactam Astro gemeinsam mit einem anderen Antibiotikum (z.B. einem Aminoglykosid) angewendet, müssen die Arzneimittel getrennt angewendet werden. Das Mischen von Beta-Laktam-Antibiotika mit einem Aminoglykosid in vitro kann zu einer erheblichen Inaktivierung des Aminoglykosids führen.

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

Aufgrund chemischer Instabilität darf Piperacillin/Tazobactam nicht in Lösungen aufgelöst werden, die ausschließlich Natriumhydrogencarbonat enthalten.

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

Piperacillin/Tazobactam darf nicht Blutprodukten oder Albuminhydrolysaten beigemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde über bis zu 48 Stunden bei Lagerung im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen, sofern eines der kompatiblen Lösungsmittel zur Rekonstitution verwendet wurde (siehe Abschnitt 6.6).

Verdünnte Infusionslösung

Nach Rekonstitution wurde die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen, verdünnten Infusionslösung für 24 Stunden bei Lagerung im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen, sofern bei der Rekonstitution eines der kompatiblen Lösungsmittel zur weiteren Verdünnung der rekonstituierten Lösung in den angegebenen Verdünnungsvolumen verwendet wurde (siehe Abschnitt 6.6).

Aus mikrobiologischer Sicht sollten die rekonstituierten und verdünnten Lösungen sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, fällt die Einhaltung der Lagerungszeiten und -bedingungen in den Verantwortungsbereich des Anwenders und sollte in der Regel 12 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, außer die Rekonstitution und Verdünnung fanden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedin-

gungen statt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Ungeöffnete Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasdurchstechflaschen mit einem Stopfen aus Butylgummi und Flip-off-Deckel.

Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen.

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. Durchstechflasche bis zur Auflösung des Inhalts schwenken (weitere Einzelheiten zur Handhabung siehe unten).

Inhalt der Durchstechflasche	***Volumen des Lösungsmittels*, das in die Durchstechflasche zugegeben werden muss***
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)
- 5%ige (50 mg/ml) Glukoselösung

(1) Pro Dosis sollten maximal 50 ml steriles Wasser für Injektionszwecke verwendet werden.

Die rekonstituierte Lösung ist mit einer Spritze aus der Durchstechflasche aufzuziehen. Bei Einhaltung der Anweisungen zur Rekonstitution enthält das mit der Spritze aus der Durchstechflasche aufgezogene Volumen die auf dem Etikett angegebene Menge Piperacillin und Tazobactam.

Die rekonstituierte Lösung kann mit einem der folgenden kompatiblen Lösungsmittel bis zum gewünschten Volumen (z.B. 50 ml bis 100 ml) weiter verdünnt werden:
- 0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke
- 5%ige (50 mg/ml) Glukoselösung
- Dextran 6% (60 mg/ml) in Natriumchloridlösung 0,9% (9 mg/ml)

Inkompatibilitäten siehe Abschnitt 6.2.

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

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Lösungen sind zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung für den Parallelimport

Astro-Pharma GmbH,
Allerheiligenplatz 4,
1200 Wien

8. Zulassungsnummer

1–28159-P1

9. Datum der Erteilung der Genehmigung für den Parallelimport

29. Februar 2016

10. Stand der Information

März 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.