



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Eine Durchstechflasche enthält 9,39 mmol (216 mg) Natrium.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Weißes bis grauweißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Piperacillin und 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, einschließlich nosokomialer und Ventilator-assoziiierter Pneumonie
- Komplizierte Infektionen der Harnwege (einschließlich Pyelonephritis)
- Komplizierte intraabdominelle Infektionen
- Komplizierte Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes (einschließlich diabetische Fußinfektion)

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

Piperacillin und Tazobactam Ibisqus kann bei der Behandlung neutropenischer Patienten mit Fieber angewendet werden, wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion besteht.

Hinweis: Die Anwendung bei Bakteriämie aufgrund von Extended-Beta-Lactamase (ESBL)-produzierenden *E. coli* und *K. pneumoniae* (Ceftriaxon nicht-empfindlich) wird bei erwachsenen Patienten nicht empfohlen, siehe Abschnitt 5.1.

Kinder von 2 bis 12 Jahren

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen

Piperacillin und Tazobactam Ibisqus kann bei der Behandlung neutropenischer Kinder mit Fieber angewendet werden, wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion besteht.

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosis und Anwendungshäufigkeit von Piperacillin und Tazobactam Ibisqus sind abhängig vom Schweregrad und der Loka-

lisation der Infektion sowie vom vermuteten Krankheitserreger.

Erwachsene und jugendliche Patienten Infektionen

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

Bei nosokomialer Pneumonie und bakteriellen Infektionen in neutropenischen Patienten 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 angewendet werden, wenn diese besonders schwerwiegend sind.

In der folgenden Tabelle sind die Anwendungshäufigkeit und die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche Patienten nach Anwendungsgebiet oder Erkrankung zusammengefasst:

Siehe Tabelle 1

Patienten mit Niereninsuffizienz

Die intravenöse Dosis sollte 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 müssen entsprechend angepasst werden):

Siehe Tabelle 2

Hämodialysepatienten sollten nach jeder Blutwäsche eine zusätzliche Gabe Piperacillin/Tazobactam 2 g/0,25 g erhalten, da bei der Hämodialyse innerhalb von

4 Stunden 30–50 % des Piperacillins ausgewaschen werden.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere 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

In der folgenden Tabelle sind die Anwendungshäufigkeit und die Dosis pro Körpergewicht für Patienten im Alter von 2–12 Jahren nach Anwendungsgebiet oder Erkrankung zusammengefasst:

Siehe Tabelle 3

Patienten mit Niereninsuffizienz

Die intravenöse Dosis sollte 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 müssen entsprechend angepasst werden):

Siehe Tabelle 4 auf Seite 2

Kinder unter Hämodialyse sollten nach jeder Blutwäsche eine zusätzliche Gabe Piperacillin 40 mg Piperacillin/5 mg Tazobactam pro kg erhalten.

Tabelle 1

Anwendungshäufigkeit	Piperacillin und Tazobactam Ibisqus 4 g/0,5 g
Alle 6 Stunden	Schwere Pneumonie
	Neutropenische Erwachsene mit Fieber, wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion besteht
Alle 8 Stunden	Komplizierte Infektionen der Harnwege (einschließlich Pyelonephritis)
	Komplizierte intraabdominelle Infektionen
	Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes (einschließlich Infektionen bei diabetischem Fuß)

Tabelle 2

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

Tabelle 3

Dosis nach Gewicht und Behandlungshäufigkeit	Anwendungsgebiet/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 Verabreichung innerhalb eines Zeitraums von 30 Minuten darf nicht überschritten werden.

Tabelle 4

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

Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Piperacillin und Tazobactam Ibisqus bei Kindern im Alter von 0–2 Jahren sind 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 sich jedoch am Schweregrad der Infektion, am/an den Erreger/n, am klinischen Bild und an den bakteriologischen Befunden orientieren.

Art der Anwendung

Piperacillin und Tazobactam Ibisqus 4 g/0,5 g wird als intravenöse Infusion verabreicht (innerhalb von 30 Minuten).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitte 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder gegen sonstige Antibiotika aus der Penicillin-Gruppe.

Akute schwere allergische Reaktionen auf andere Beta-Lactam-Wirkstoffe (z. B. Cephalosporin, Monobactam oder Carbapenem) in der Anamnese.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bevor eine Behandlung mit Piperacillin und Tazobactam Ibisqus eingeleitet wird, sollte eine sorgfältige Untersuchung in Bezug auf vorherige Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, sonstige Beta-Lactam-Wirkstoffe (z. B. Cephalosporin, Monobactam oder Carbapenem) und sonstige Allergene durchgeführt werden. Bei Patienten, die mit Penicillinen, einschließlich Piperacillin/Tazobactam, behandelt wurden, wurde von ernsthaften Überempfindlichkeitsreaktionen mit gelegentlich tödlichem Ausgang berichtet (anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen [einschließlich Schock]). Diese Reaktionen sind bei Personen wahrscheinlicher, die Empfindlichkeit gegenüber zahlreichen Allergenen in der Vorgeschichte aufweisen. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen erfordern die Absetzung des Antibiotikums und können die Gabe von Epinephrin oder andere Notfallmaßnahmen erforderlich machen.

Piperacillin und Tazobactam Ibisqus kann schwere Nebenwirkungen der Haut, wie das Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen sowie akute generalisierte, exanthematische Pustulose auslösen (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Patienten einen Hautausschlag entwickeln, sollten sie engmaschig überwacht werden. Die Behandlung mit Piperacillin und Tazobactam Ibisqus sollte abgebrochen werden, falls die Läsionen weiter fortschreiten.

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 Antibiotikum erfolgen. In diesen Fällen sollte Piperacillin und Tazobactam Ibisqus abgesetzt werden.

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

Bei einigen Patienten auf, die Beta-Lactam-Antibiotika erhielten, traten Blutungen auf. Diese Reaktionen gehen häufig mit Auffälligkeiten bei Koagulationstests hinsichtlich Gerinnungszeit, Blutplättchenaggregation und Prothrombinzeit einher und treten mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit Nierenversagen auf. Wenn es zu Blutungen kommt, sollte das Antibiotikum abgesetzt und eine geeignete Therapie sollte eingeleitet werden.

Leukopenie und Neutropenie können vor allem während langfristiger Therapien auftreten, daher sollte eine regelmäßige Kontrolle im Hinblick auf Blutbildungsstörungen erfolgen.

So wie bei der Behandlung mit anderen Penicillinen können bei der Gabe hoher Dosen neurologische Komplikationen in Form von Konvulsionen (Krampfanfällen) auftreten, vor allem bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit niedrigen Kaliumreserven oder Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die die Kaliumspiegel senken können, kann es zu Hypokaliämie kommen; bei solchen Patienten ist eine regelmäßige Elektrolytkontrolle anzuraten.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Bei Patienten, die mit Piperacillin und Tazobactam Ibisqus behandelt wurden, wurden Fälle von HLH berichtet, häufig nach einer Behandlungsdauer von mehr als 10 Tagen. HLH ist ein lebensbedrohliches Syndrom mit einer pathologischen Immunaktivierung, die durch klinische Zeichen und

Symptome einer exzessiven systemischen Entzündung (z. B. Fieber, Hepatosplenomegalie, Hypertriglyceridämie, Hypofibrinogenämie, hohe Ferritinkonzentration im Serum, Zytopenien und Hämophagozytose) gekennzeichnet ist. Patienten, bei denen frühe Manifestationen einer pathologischen Immunaktivierung auftreten, sind unverzüglich zu untersuchen. Falls die Diagnose HLH gestellt wird, sollte die Behandlung mit Piperacillin und Tazobactam Ibisqus abgebrochen werden.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Hämodialysepatienten ist Piperacillin/Tazobactam aufgrund der potenziellen Nephrotoxizität mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.8). Die intravenöse Dosis und das Anwendungsintervall sind dem jeweiligen Grad der Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

In einer Sekundäranalyse von Daten einer großen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie zur Untersuchung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach Gabe häufig verwendeter Antibiotika bei schwer kranken Patienten war die Anwendung von Piperacillin/Tazobactam im Vergleich zu anderen Antibiotika mit einer niedrigeren Rate einer reversiblen GFR-Verbesserung verbunden. Die Sekundäranalyse ergab, dass Piperacillin/Tazobactam ursächlich für die verzögerte Wiederherstellung der Nierenfunktion bei diesen Patienten war.

Die gleichzeitige Anwendung von Piperacillin/Tazobactam und Vancomycin kann mit einer erhöhten Inzidenz einer akuten Nierenschädigung verbunden sein (siehe Abschnitt 4.5).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 216 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 10,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien

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

Antikoagulantien

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Heparin, oralen Antikoagulantien und anderen Substanzen, die das Blutgerinnungssystem einschließlich der Thrombozytenfunktion beeinflussen können, sollte eine häufigere und regelmäßige Kontrolle mithilfe geeigneter Gerinnungstests erfolgen.

Methotrexat

Piperacillin kann die Ausscheidung von Methotrexat reduzieren; daher sollte der Serumspiegel von Methotrexat überwacht werden,

um toxische Wirkungen des Arzneimittels 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 oder zusammen mit Tazobactam veränderte die Pharmakokinetik von Tobramycin bei Personen mit normaler Nierenfunktion und mit leichter bzw. mäßig schwerer Niereninsuffizienz nur geringfügig. Die Pharmakokinetik von Piperacillin, Tazobactam und des Metaboliten M1 wurden ebenfalls nur geringfügig durch die Gabe von Tobramycin verändert.

Inaktivierung von Tobramycin und Gentamicin durch Piperacillin wurde bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen gezeigt.

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

Vancomycin

In Studien wurde bei Patienten, die gleichzeitig Piperacillin/Tazobactam und Vancomycin erhielten, eine erhöhte Inzidenz von akuten Nierenschädigungen im Vergleich zu Vancomycin allein beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). In manchen dieser Studien wurde beobachtet, dass die Interaktion von der Vancomycin-Dosis abhängig ist.

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

Auswirkungen auf Laborwerte

Wie bei anderen Penicillinen können nicht-enzymatische Methoden zur Bestimmung der Harnglukose zu falsch positiven Ergebnissen führen. Daher ist während der Therapie mit Piperacillin und Tazobactam Ibisqus die Harnglukose enzymatisch zu bestimmen.

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

Der direkte Coombs-Test kann positiv ausfallen.

Die EIA-Tests auf *Platelia Aspergillus* von Bio-Rad Laboratories können zu falsch positiven Ergebnissen bei Patienten führen, die Piperacillin und Tazobactam Ibisqus erhalten. Es wurde von Kreuzreaktionen mit Nicht-*Aspergillus*-Polysacchariden und Polyfuranosen mit dem *Platelia-Aspergillus*-EIA von Bio-Rad Laboratories berichtet.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

Piperacillin geht in niedrigen Konzentrationen in die Muttermilch über; Tazobactam-Kon-

zentrationen in der Muttermilch wurden nicht untersucht. Stillende Mütter sollten nur dann mit dem Arzneimittel behandelt werden, wenn der erwartete Nutzen gegenüber den möglichen Risiken für Mutter und Kind überwiegt.

Fertilität

Eine Fruchtbarkeitsstudie an Ratten zeigte keine Auswirkungen auf Fertilität und Paarung nach der intraperitonealen Verabreichung von Tazobactam oder der Kombination Piperacillin/Tazobactam (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 beobachtete Nebenwirkung (bei 1 von 10 Patienten) ist Durchfall.

Von den schwerwiegendsten Nebenwirkungen treten pseudomembranöse Kolitis und toxische epidermale Nekrolyse bei 1 bis 10 von 10.000 Patienten auf. Die Häufigkeiten für Panzytopenie, anaphylaktischen Schock und Stevens-Johnson-Syndrom sind auf Grundlage der derzeit verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

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

Siehe Tabelle 5

Bei Mukoviszidose-Patienten, die mit Piperacillin behandelt wurden, kam es häufiger zu Fieber und Ausschlägen.

Tabelle 5

Systemorganklasse	Sehr häufig (> 1/10)	Häufig (> 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (> 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (> 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candida-Infektion*		Pseudomembranöse Kolitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie, Anämie*	Leukopenie,	Agranulozytose,	Panzytopenie*, Neutropenie, hämolytische Anämie*, Thrombozytose*, Eosinophilie*
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktoide Reaktion*, anaphylaktische Reaktion*, anaphylaktoider Schock*, anaphylaktischer Schock*, Überempfindlichkeit*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hypokaliämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie			Delirium*

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig (> 1/10)	Häufig (> 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (> 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (> 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Krampfanfälle*		
Gefäßerkrankungen			Hypotonie, Phlebitis, Thrombophlebitis, Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Epistaxis	Eosinophile Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Abdominelle Schmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Dyspepsie		Stomatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen					Hepatitis*, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschläge, Pruritus	Erythema multiforme*, Urtikaria, makulopapulöse Ausschläge*	Toxische epidermale Nekrolyse*	Stevens-Johnson-Syndrom*, exfoliative Dermatitis, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)*, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)*, bullöse Dermatitis, Purpura
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Arthralgie, Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Nierenversagen, tubulointerstitielle Nephritis*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie, Reaktionen an der Injektionsstelle	Schüttelfrost		
Untersuchungen		Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Gesamt-Protein erniedrigt, Albumin im Blut erniedrigt, direkter Coombs-Test positiv, Kreatinin im Blut erhöht, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Blutharnstoff erhöht, Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit	Glucosewerte im Blut erniedrigt, Bilirubinwerte im Blut erhöht, verlängerte Prothrombinzeit		Verlängerte Blutungszeit, Gamma-Glutamyltransferase erhöht

* UAW nach Markteinführung identifiziert.

Beta-Lactam-Antibiotika-Klasseneffekte
Beta-Lactam-Antibiotika, einschließlich Piperacillin-Tazobactam, können zu Manifestationen von Enzephalopathie und Krämpfen führen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Nach dem Inverkehrbringen wurde von Überdosierungen von Piperacillin/Tazobactam

berichtet. Der Großteil der beobachteten Ereignisse, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö eingeschlossen, wurde auch bei der üblichen empfohlenen Dosis beobachtet. Bei den Patienten können neuromuskuläre Erregbarkeit oder Konvulsionen auftreten, wenn höhere als die empfohlenen Dosen intravenös gegeben werden (insbesondere bei Vorliegen 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 (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Penicillin-Kombinationen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren.

ATC-Code: J01CR05

Wirkmechanismus

Piperacillin, ein halbsynthetisches Breitband-Penicillin, entwickelt seine bakterizide Wirkung durch die Hemmung der Septumbildung und der Zellwandsynthese.

Tazobactam, ein strukturell mit den Penicillinen verwandtes Beta-Lactam, ist ein Hemmer vieler Beta-Lactamasen, die häufig 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.

Pharmakokinetischer/pharmakodynamischer Zusammenhang

Der Zeitraum oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (T>MHK) wird als der wichtigste pharmakodynamische Einflussfaktor für die Wirksamkeit von Piperacillin betrachtet.

Resistenzmechanismus

Die zwei Hauptresistenzmechanismen gegenüber Piperacillin/Tazobactam sind:

- Inaktivierung der Piperacillin-Komponente durch diejenigen Beta-Lactamasen, die durch Tazobactam nicht gehemmt werden: Beta-Lactamasen der Molekülklassen B, C und D. Außerdem bietet Tazobactam keinen Schutz gegen ESBLs (Extended-Spektrum-Beta-Lactamasen) der Molekülklassen A und D.
- Veränderung der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs), die zu einer Verringerung der Affinität von Piperacillin für das molekulare Angriffsziel in 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 und dazu beitragen, vor allem bei gramnegativen Bakterien.

Grenzwerte

EUCAST Clinical MIC Breakpoints für Piperacillin/Tazobactam (EUCAST Clinical Breakpoint Table Version 10.0, gültig ab dem

01.01.2020). Für die Empfindlichkeitsprüfung ist die Konzentration von Tazobactam auf 4 mg/L festgelegt.

Siehe Tabelle 6

Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann geographisch und im Zeitverlauf variieren. Lokale Informationen zur Resistenz sind wünschenswert, insbesondere, wenn es sich um schwere Infektionen handelt. Im Bedarfsfall sollte der Rat eines Experten eingeholt werden, wenn die lokale Prävalenz der Resistenz den Nutzen des Wirkstoffs zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich erscheinen lässt.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 6

Merino-Studie (Blutstrominfektionen durch ESBL- produzierende Bakterien)

In einer prospektiven, randomisierten, klinischen Nicht-Unterlegenheitsstudie im Parallelgruppen-Design führte die definitive (d. h. basierend auf der in-vitro bestätigten Empfindlichkeit) Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem bei erwachsenen Patienten mit Blutstrominfektionen durch Ceftriaxon-resistente *E. coli* oder *K. pneumoniae* Spezies nicht zu einer Nicht-Unterlegenheit bei der 30-Tage-Mortalität.

Insgesamt 23 von 187 Patienten (12,3%), die Piperacillin/Tazobactam erhielten, erreichten den primären Endpunkt der 30-Tage-Mortalität, verglichen zu 7 von 191 (3,7 %) der Patienten, die Meropenem erhielten

Tabelle 6

Krankheitserreger	Speziesbezogene Grenzwerte (S ≤/R >), mg/L von Piperacillin
<i>Enterobacterales</i> (vormals <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 0.001/16 ¹
<i>Staphylococcus</i> spp.	.2
<i>Enterococcus</i> spp.	.3
<i>Streptococcus</i> spp. Gruppen A, B, C und G	.4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	.5
Streptokokken der Viridans-Gruppe	.6
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.25/0.25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	.7
Gram-positive Anaerobier (außer <i>Clostridioides difficile</i>)	8/16
Gram-negative Anaerobier	8/16
Nicht speziesbezogene Grenzwerte	4/16

¹ Für mehrere Wirkstoffe hat EUCAST Breakpoints eingeführt, die Wildtyp-Organismen (Organismen ohne phänotypisch nachweisbare erworbene Resistenzmechanismen gegen den Wirkstoff) als „Empfindlich, erhöhte Exposition (I)“ anstelle von „Empfindlich, Standarddosierung (S)“ kategorisieren. Die empfindlichen Breakpoints für diese Organismus-Wirkstoff-Kombinationen sind als willkürliche, „skalenfremde“ Breakpoints von S ≤ 0,001 mg/L aufgeführt.

² Die meisten Staphylokokken sind Penicillinase-Produzenten, und einige sind methicillinresistent. Beide Mechanismen machen sie resistent gegen Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin und Ticarcillin. Staphylokokken, die empfindlich auf Benzylpenicillin und Cefoxitin reagieren, können als empfindlich für alle Penicilline eingestuft werden. Staphylokokken, die resistent gegen Benzylpenicillin, aber empfindlich gegen Cefoxitin sind, sind empfindlich gegen β-Laktamasehemmer-Kombinationen, den Isoxazolylpenicillinen (Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin) und Nafcillin. Bei oral verabreichten Wirkstoffen sollte darauf geachtet werden, dass eine ausreichende Exposition am Ort der Infektion erreicht wird. Staphylokokken, die sich als resistent gegen Cefoxitin erweisen, sind resistent gegen alle Penicilline. Ampicillin-empfindliche *S. saprophyticus* sind *mecA*-negativ und empfindlich für Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (ohne oder mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor).

³ Die Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (mit und ohne Beta-Lactamase-Inhibitor) kann von Ampicillin abgeleitet werden. Ampicillin-Resistenz ist selten bei *E. faecalis* (bestätigt mit MIC), aber häufig bei *E. faecium*.

⁴ Die Empfindlichkeit der Streptokokkengruppen A, B, C und G gegenüber Penicillinen wird aus der Benzylpenicillin-Empfindlichkeit abgeleitet, mit Ausnahme von Phenoxymethylpenicillin und Isoxazolylpenicillinen für Streptokokkengruppe B. Streptokokken der Gruppen A, B, C und G produzieren keine Beta-Lactamase. Die Zugabe eines Beta-Lactamase-Hemmers bringt keinen zusätzlichen klinischen Nutzen.

⁵ Zum Ausschluss von Beta-Lactam-Resistenzmechanismen ist der Oxacillin-1 µg- Test oder ein Benzylpenicillin-MIC-Test zu verwenden. Wenn das Screening negativ ist (Oxacillin-Hemmzone ≥ 20 mm oder Benzylpenicillin-MHK ≤ 0,06 mg/L), können alle Beta-Lactam-Wirkstoffe, für die klinische Breakpoints verfügbar sind, einschließlich derjenigen mit „Hinweis“, ohne weitere Tests als empfindlich gemeldet werden, mit Ausnahme von Cefaclor, das, falls gemeldet, als „empfindlich, erhöhte Exposition“ (I) gemeldet werden sollte. *Streptococcus pneumoniae* produzieren keine Beta-Lactamase. Die Zugabe eines Beta-Lactamase-Hemmers bringt keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Von Ampicillin abgeleitete Empfindlichkeit (MHK oder Zonendurchmesser).

⁶ Bei Isolaten, die gegen Benzylpenicillin empfindlich sind, kann die Empfindlichkeit auf Benzylpenicillin oder Ampicillin zurückgeführt werden. Bei Isolaten, die gegen Benzylpenicillin resistent sind, wird die Empfindlichkeit von Ampicillin abgeleitet.

⁷ Die Empfindlichkeit kann von Amoxicillin-Clavulansäure abgeleitet werden.

Tabelle 7

Gruppierungen relevanter Spezies entsprechend der Empfindlichkeit gegenüber Piperacillin/Tazobactam
ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Enterococcus faecalis</i> (nur Ampicillin- oder Penicillin-anfällige Isolate) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (nur Methicillin- empfindliche Isolate) <i>Staphylococcus</i> -Spezies, <i>Koagulase-negativ</i> (nur Methicillin- empfindliche Isolate) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Streptokokken der Gruppe B) † <i>Streptococcus pyogenes</i> (Streptokokken der Gruppe A) †
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
Anaerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Clostridium</i> -Spezies <i>Eubacterium</i> -Spezies Anaerobe Gram-positive Kokken††
Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen <i>Bacteroides-fragilis</i> -Gruppe <i>Fusobacterium</i> -Spezies <i>Porphyromonas</i> -Spezies <i>Prevotella</i> -Spezies
SPEZIES, BEI DENEN EINE ERWORBENE RESISTENZ EIN PROBLEM SEIN KÖNNTE
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> † <i>Streptococcus-viridans</i> -Gruppe†
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> -Spezies <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> ssp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> -Spezies
VON NATUR AUS RESISTENTE ORGANISMEN
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Corynebacterium jeikeium</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> -Spezies <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Sonstige Mikroorganismen <i>Chlamydomphilia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
† Streptokokken sind keine β -Laktamase-produzierenden Bakterien; die Resistenz bei diesen Organismen beruht auf Veränderungen der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) und daher sind anfällige Isolate allein für Piperacillin anfällig. Eine Penicillin-Resistenz ist bei <i>S. pyogenes</i> nicht bekannt. †† Einschließlich <i>Anaerococcus</i> , <i>Finexgoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> , und <i>Peptostreptococcus</i> spp.

(Risikodifferenz, 8,6% [1-seitiges 97,5% CI – ∞ bis 14,5%]; P = 0,90 für Nicht-Unterlegenheit). Der Unterschied verfehlte die Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 5%.

Die Effekte waren in einer Analyse der Per-Protocol-Population konsistent: 18 von 170 Patienten (10,6%) erreichten den primären Endpunkt in der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe im Vergleich zu 7 von 186 (3,8%) in der Meropenem-Gruppe (Ri-

sikodifferenz, 6,8% [einseitiges 97,5% CI, – ∞ bis 12,8%]; P = 0,76 für Nicht-Unterlegenheit).

Die klinische und mikrobiologische Ausheilung der Infektion (sekundäre Endpunkte) an Tag 4 erfolgte bei 121 von 177 Patienten (68,4%) in der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe im Vergleich zu 138 von 185 (74,6%) Patienten, die Meropenem erhielten (Risikodifferenz, 6,2% [95% CI – 15,5 bis 3,1%];

P = 0,19). Für die sekundären Endpunkte waren die statistischen Tests zweiseitig, wobei ein P < 0,05 als signifikant angesehen wurde.

In dieser Studie wurde ein Ungleichgewicht der Mortalität zwischen den Studiengruppen festgestellt. Es wurde vermutet, dass die in der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe aufgetretenen Todesfälle eher mit Grunderkrankungen als mit der begleitenden Infektion zusammenhängen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Spitzenkonzentration von Piperacillin und Tazobactam nach intravenöser Gabe von 4 g/0,5 g über 30 Minuten beträgt 298 μ g/ml bzw. 34 μ g/ml.

Verteilung

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

Piperacillin/Tazobactam zeigt eine breite Verteilung in Geweben und Körperflüssigkeiten, einschließlich Darmschleimhaut, Gallenblase, Lunge, Gallenblase und Knochen. Die durchschnittlichen Gewebkonzentrationen 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 Desethyl-Metaboliten mit geringer mikrobiologischer Aktivität abgebaut. Tazobactam wird zu einem einzigen Metaboliten abgebaut, der sich als mikrobiologisch inaktiv erwiesen hat.

Elimination

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

Piperacillin wird in unveränderter Form rasch ausgeschieden, wobei 68% der verabreichten Dosis im Harn enthalten sind. Tazobactam und sein Metabolit werden primär durch die Nieren ausgeschieden, wobei 80% der verabreichten Dosis in unveränderter Form und der Rest in Form des einzigen Metaboliten im Harn erscheinen. Piperacillin, Tazobactam und Desethyl piperacillin werden außerdem in die Galle ausgeschieden.

Nach Gabe einzelner oder mehrfacher Dosen von Piperacillin/Tazobactam bei gesunden Personen betrug die Plasmahalbwertszeit von Piperacillin und Tazobactam zwischen 0,7 und 1,2 Stunden und wurde nicht durch die Dosis oder die Infusionsdauer beeinflusst. Die Eliminations-Halbwertszeit sowohl von Piperacillin als auch Tazobactam ist bei abnehmender renaler Clearance erhöht.

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

Besondere Patientengruppen

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

Die Halbwertszeit von Piperacillin und Tazobactam erhöht sich mit abnehmender Kreatinin-Clearance. Bei einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min ist die Halbwertszeit im Vergleich zur Halbwertszeit bei Patienten mit normaler Nierenfunktion für Piperacillin um den Faktor 2 und für Tazobactam um den Faktor 4 erhöht.

Eine Hämodialyse eliminiert 30–50 % Piperacillin und Tazobactam, wobei weitere 5 % der Tazobactam-Dosis in Form des Tazobactam-Metaboliten eliminiert werden. Eine peritoneale Analyse eliminiert etwa 6 % bzw. 21 % der Piperacillin- und der Tazobactam-Dosis, bis zu 18 % der Tazobactam-Dosis werden in Form des Tazobactam-Metaboliten eliminiert.

Pädiatrische Patienten

Bei einer pharmakokinetischen Populationsanalyse war die errechnete Clearance bei Patienten im Alter zwischen 9 Monaten und 12 Jahren mit der von Erwachsenen vergleichbar, bei einem Durchschnittswert (SE) der Population von 5,64 (0,34) ml/min/kg. Die errechnete Piperacillin-Clearance betrug bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2–9 Monaten 80 % dieses Wertes. Der Mittelwert der Population (SE) für das Piperacillin-Verteilungsvolumen betrug 0,234 (0,011) l/kg und war altersunabhängig.

Ältere Patienten

Die Halbwertszeit von Piperacillin und Tazobactam war bei älteren Patienten um 32 % bzw. um 55 % länger als bei jüngeren. Dieser Unterschied kann möglicherweise auf die altersabhängigen Veränderungen bei der Kreatinin-Clearance zurückgeführt werden.

Rassenzugehörigkeit

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten, die auf konventionellen Studien zur Toxizität und Genotoxizität bei wiederholter Gabe basieren, weisen nicht auf besondere Gefahren für den Menschen hin. Mit Piperacillin/Tazobactam wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

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

Studien zur Teratogenität unter intravenöser 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 peri-/postnatale Entwicklung war nach intraperitonealer Verabreichung von Tazobactam oder der Kombination Piperacillin/Tazobactam bei Ratten im Zusammenhang mit der Toxizität für das Muttertier beeinträchtigt (reduziertes Gewicht der Jungtiere, Zunahme der Totgeburten, Erhöhung der Sterblichkeitsrate der Jungtiere).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

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

Wenn Piperacillin und Tazobactam Ibisqus in Kombination mit einem anderen Antibiotikum angewendet wird (z. B. mit einem Aminoglykosid), müssen die Arzneimittel getrennt verabreicht werden. Das Mischen von Beta-Lactam-Antibiotika mit Aminoglykosiden *in vitro* kann zu einer erheblichen Inaktivierung des Aminoglykosids führen.

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

Ringer-Lactatlösung ist mit Piperacillin und Tazobactam Ibisqus nicht kompatibel.

Aufgrund seiner chemischen Instabilität darf Piperacillin und Tazobactam Ibisqus nicht mit Lösungen verwendet werden, die nur Natriumhydrogencarbonat enthalten.

Piperacillin und Tazobactam Ibisqus darf nicht zu Blutprodukten oder Proteinenhydrolysaten hinzugegeben werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der ungeöffneten Durchstechflasche: 3 Jahre.

Rekonstituierte/verdünnte Lösung:

Chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung bei Zubereitung unter aseptischen Bedingungen wurde für 5 Stunden bei 20–25 °C und für 24 Stunden bei 2–8 °C nachgewiesen.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn das Arzneimittel 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 Aufbewahrung

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution/Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3

Nicht verwendete Lösung entsorgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Typ-1-Glas, mit einem Brom- oder Chlorobutylgummistopfen und Flip-off-Aluminiumversiegelung.

Packungsgrößen:

- 1 × 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
 - 10 × 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
- Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Rekonstitution und die 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

Eine Durchstechflasche muss mit dem in der folgenden Tabelle aufgeführten Lösungsmittelvolumen rekonstituiert werden, wobei für die Rekonstitution eines der kompatiblen Lösungsmittel zu verwenden ist. So lange schütteln, bis das Pulver aufgelöst ist. Wenn es ständig geschüttelt wird, erfolgt die Rekonstitution innerhalb von 5–8 Minuten (Details zur Handhabung sind im Folgenden aufgeführt).

Siehe Tabelle 8

Die rekonstituierte Lösung wird mit einer Spritze aus der Durchstechflasche aufgezogen. Wenn die Lösung den Angaben gemäß rekonstituiert wurde, entspricht der mit der Spritze aufgezogene Flascheninhalt der auf dem Etikett angegebenen Menge Piperacillin/Tazobactam Ibisqus.

Tabelle 8

Flascheninhalt	Lösungsmittelvolumen*, das in die Durchstechflasche zugegeben werden muss
4 g/0,5 g (4 g Piperacillin und 0,5 g Tazobactam)	20 ml

* Kompatible Lösungsmittel für die Rekonstitution/Verdünnung:

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

⁽¹⁾ Das pro Dosis empfohlene Höchstvolumen an sterilem Wasser für Injektionszwecke beträgt 50 ml.

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

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

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

Gemeinsame Verabreichung mit Aminoglykosiden

Aufgrund der *in vitro* beobachteten Inaktivierung von Aminoglykosiden durch Beta-Lactam-Antibiotika wird empfohlen, Piperacillin und Tazobactam Ibisqus und das Aminoglykosid getrennt zu verabreichen. Wenn eine gleichzeitige Therapie mit Aminoglykosiden angezeigt ist, sollten Piperacillin und Tazobactam Ibisqus und das Aminoglykosid getrennt rekonstituiert und verdünnt werden.

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

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Lösung entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ibigen S.r.l.
Via Fossignano 2
04011-Aprilia (LT)
Italien
info@ibigen.it

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

67690.00.00

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

19. März 2013

10. STAND DER INFORMATION

01 Juni 2022

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt