

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pipetazan 4 g / 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannten Wirkungen: Eine Durchstechflasche Pipetazan 4 g / 0,5 g enthält 9,40 mmol (216 mg) Natrium.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.
Das Pulver ist weiß bis cremefarbig.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pipetazan ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 2 Jahren (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1):

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

- Schwere Pneumonien, einschließlich nosokomiale 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.

Pipetazan kann angewendet werden bei der Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber, 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

Pipetazan 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 Pipetazan sind abhängig von der Schwere und der Lokalisation der Infektion, sowie von den vermuteten Krankheitserregern.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

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	Pipetazan
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 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)	Pipetazan (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 sollen 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 Arzneimittels 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 sollen nach jeder Blutwäsche eine zusätzliche Dosis von 40 mg Piperacillin / 5 mg Tazobactam / kg erhalten.

Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pipetazan 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 hat sich die Behandlungsdauer am Schweregrad der Infektion, dem/den Erreger/n, am klinischen Bild und an den bakteriologischen Befunden zu orientieren.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

Pipetazan wird als langsame intravenöse Infusion (über 30 Minuten) verabreicht.

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 Pipetazan sollte die Vorgeschichte des Patienten im Hinblick auf vorangegangene Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Cephalosporine, Monobactame oder Carbapeneme) und auf 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.

Pipetazan 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).

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

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 Pipetazan abgesetzt werden.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Bei Patienten, die mit Pipetazan 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, Hypertriglyzeridämie, 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 Pipetazan abgebrochen werden.

Die Behandlung mit Pipetazan 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 treten mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit Nierenversagen auf. 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 (siehe Abschnitt 4.8).

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.

Niereninsuffizienz

Aufgrund der potenziellen Nierentoxizität (siehe Abschnitt 4.8) ist Piperacillin/Tazobactam bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Hämodialysepatienten mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

Die intravenöse Dosis und Anwendungsintervalle sollten je nach Ausmaß der bestehenden Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2) angepasst werden.

In einer Sekundäranalyse unter Verwendung von Daten aus einer groß angelegten, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie, welche die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach Anwendung von häufig eingesetzten Antibiotika bei schwer kranken Patienten untersucht hatte, war die Anwendung von Piperacillin/Tazobactam im Vergleich zu anderen Antibiotika mit einer niedrigeren Rate der reversiblen GFR Verbesserung verbunden. Diese Sekundäranalyse kam zu dem Ergebnis, dass Piperacillin/Tazobactam die Ursache für eine verzögerte Wiederherstellung der Nierenfunktion bei diesen Patienten war.

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

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

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

Antikoagulanzen

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

Methotrexat

Piperacillin kann die Ausscheidung von Methotrexat reduzieren; 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

In Studien wurde eine erhöhte Inzidenz für akute Nierenschädigungen bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Piperacillin/Tazobactam und Vancomycin erhalten haben, im Vergleich zur Gabe von Vancomycin allein (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 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 Pipetazan 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 Pipetazan 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 Pipetazan 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 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 soll 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 sollen 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 beobachtete Nebenwirkung ist Durchfall (bei 1 von 10 Behandelten).

Von den schwerwiegendsten Nebenwirkungen treten pseudomembranöse Kolitis und toxische epidermale Nekrolyse bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten 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.

System- organklasse	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		Candidia- Superinfektion*		Pseudomembran öse Kolitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems		Thrombozytopenie, Anämie*	Leukopenie	Agranulozytose	Panzytopenie *, Neutropenie, hämolytische Anämie*, Eosinophilie*, Thrombozytose*, Eosinophilie*

Erkrankungen des Immunsystems					anaphylaktoider Schock*, anaphylaktischer Schock*, anaphylaktoide Reaktionen*, anaphylaktische Reaktionen*, Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hypokaliämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit			Delirium*
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Krampfanfälle*		
Gefäßerkrankungen			Hypotonie, Phlebitis, Thrombophlebitis, Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Epistaxis	Eosinophile Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Bauchschmerzen , Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Dyspepsie		Stomatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen					Hepatitis*, Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes		Ausschläge, Pruritus	Erythema multiforme *, Urtikaria, makulo-papulöse Ausschläge*	Toxische epidermale Nekrolyse*	Stevens-Johnson-Syndrom*, exfoliative Dermatitis, Arzneimittelre-aktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)*, Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)*, bullöse Dermatitis, Purpura
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen			Arthralgie, Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Nierenversagen, tubulointerstitielle Nephritis*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort		Pyrexie, Reakti-onen an der In-jektionsstelle	Schüttelfrost		
Untersuchun-gen		Alanin-Aminotransferas e erhöht, Aspartat-Aminotransferas e erhöht, Gesamt- Protein erniedrigt, Albumin im Blut erniedrigt, direkter Coombs-Test positiv, Kreatinin im Blut erhöht, Alkali-sche Phosphatase im Blut erhöht, Blutharnstoff	Glucosewerte im Blut erniedrigt, Bilirubinwerte im Blut erhöht, verlängerte Pro-thrombinzeit		Verlängerte Blutungszeit, Gamma-Glutamyltrans-ferase erhöht

		erhöht, Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit			
--	--	--	--	--	--

*Nebenwirkungen, die nach Markteinführung identifiziert wurden

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

Beta-Lactam-Antibiotika-Klasseneffekte

Beta-Laktam-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 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, Betalactam-Antibiotika, Penicilline; 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.

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. Tazobactam erweitert das antibiotische Spektrum von Piperacillin, so dass viele Beta-Laktamase-bildende Bakterien miteingeschlossen werden, die eine Resistenz gegen Piperacillin allein gebildet haben.

Pharmakokinetischer/pharmakodynamischer Zusammenhang

Der Zeitraum oberhalb der minimalen Hemmkonzentration ($T > \text{MHK}$) 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, Tabelle über klinische Grenzwerte, Version 10.0, gültig seit 01.01.2020). Im Rahmen der Empfindlichkeitstests wurde die Konzentration von Tazobactam auf 4 mg/l festgelegt

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 10.0)

Erreger	S	R
Enterobacterales	$\leq 8 \text{ mg/l}^{1)}$	$> 16 \text{ mg/l}^{1)}$
Pseudomonas aeruginosa	$\leq 0,001 \text{ mg/l}^{1)}$	$> 16 \text{ mg/l}^{1)}$
Staphylococcus spp. ²⁾	- ²⁾	- ²⁾
Enterococcus spp. ³⁾	- ³⁾	- ³⁾
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) ⁴⁾	- ⁴⁾	- ⁴⁾
Streptococcus pneumoniae ³⁾	- ³⁾	- ³⁾

Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ⁵⁾	- ⁵⁾	- ⁵⁾
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25 mg/l ¹⁾	> 0,25 mg/l ¹⁾
<i>Moraxella catarrhalis</i> ⁶⁾	- ⁶⁾	- ⁶⁾
Gram-negative Anaerobier	≤ 8 mg/l ¹⁾	> 16 mg/l ¹⁾
Gram-positive Anaerobier (außer <i>Clostridioides difficile</i>)	≤ 8 mg/l ¹⁾	> 16 mg/l ¹⁾
Nicht speziesspezifische Grenzwerte *	≤ 4 mg/l ¹⁾	> 16 mg/l ¹⁾

¹⁾ Die angegebenen Grenzwerte gelten für die Piperacillin-Konzentration. Zum Zwecke von Empfindlichkeitstests wurde die Tazobactam-Konzentration auf 4 mg/l festgelegt.

²⁾ Für Staphylokokken wird das Testergebnis von Oxacillin bzw. Cefoxitin übernommen. Methicillin (Oxacillin/Cefoxitin)-resistente Staphylokokken werden als resistent gegen Piperacillin/Tazobactam bewertet.

³⁾ Für *Enterococcus* spp. und *Streptococcus pneumoniae* wird das Testergebnis von Ampicillin übernommen.

⁴⁾ Für *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

⁵⁾ Für Streptokokken der „Viridans“-Gruppe wird das Testergebnis von Penicillin G oder Ampicillin übernommen.

⁶⁾ Für *Moraxella catarrhalis* wird das Testergebnis von Amoxicillin/Clavulansäure übernommen.

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik (siehe www.nak-deutschland.org)

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 (nur Ampicillin- oder Penicillin-empfindliche Isolate)

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus (nur Methicillin-empfindliche Isolate)

Staphylococcus Species, *Koagulase negativ* (nur Methicillin-empfindliche Isolate)

Streptococcus agalactiae (Gruppe B streptococci) [†]

Streptococcus pyogenes (Gruppe A streptococci) [†]

Aerobe gramnegative Mikroorganismen

Citrobacter koseri

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

<u>Anaerobe grampositive Mikroorganismen</u> Clostridium Spezies Eubacterium Spezies Anaerobe Gram-positive Kokken ††
<u>Anaerobe gramnegative Mikroorganismen</u> Bacteroides fragilis Gruppe Fusobacterium Spezies Porphyromonas Spezies Prevotella Spezies
SPEZIES, BEI DENEN EINE ERWORBENE RESISTENZ EIN PROBLEM SEIN KÖNNTE
<u>Aerobe grampositive Mikroorganismen</u> Enterococcus faecium Streptococcus pneumonia [†] Streptococcus viridans Gruppe [†]
<u>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</u> Acinetobacter baumannii Citrobacter freundii Enterobacter Spezies Escherichia coli Klebsiella pneumonia Morganella morganii Proteus vulgaris Providencia spp. Pseudomonas aeruginosa Serratia Spezies
VON NATUR AUS RESISTENTE ORGANISMEN
<u>Aerobe grampositive Mikroorganismen</u> Corynebacterium jeikeium
<u>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</u> Burkholderia cepacia Legionella Spezies Ochrobactrum anthropi Stenotrophomonas maltophilia
<u>Sonstige Mikroorganismen</u> Chlamydia pneumonia Mycoplasma pneumonia
[†] Streptococci sind keine β -Laktamase produzierenden Bakterien; die Resistenz in diesen Organismen ist auf Veränderungen in Penicillin-bindenden Proteinen (PBPs) zurückzuführen, und daher sind empfindliche Isolate empfindlich für Piperacillin allein. Eine Penicillinresistenz wurde bei S. pyogenes nicht berichtet. ^{††} Einschließlich Anaerococcus, Finegoldia, Parvimonas, Peptoniphilus und Peptostreptococcus spp

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 (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 (Risikodifferenz, 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 zusammenhingen.

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 für Piperacillin um den Faktor 2 und für Tazobactam um den Faktor 4.

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 eliminiert werden.

Pädiatrische Patienten

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse war die errechnete 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 errechnete Piperacillin- Clearance betrug bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2-9 Monaten 80 % dieses Wertes. 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 Rattenfetten, 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 Todeburten) und Toxizitäten beim Muttertier beobachtet.

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.

Wird Pipetazan gemeinsam mit einem anderen Antibiotikum (z. B. einem Aminoglykosid) angewendet, müssen die Substanzen getrennt verabreicht werden.

Das Mischen von Beta-Laktam-Antibiotika mit einem Aminoglykosid *in vitro* kann zu einer erheblichen Inaktivierung des Aminoglykosids führen.

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

Aufgrund chemischer Instabilität darf Pipetazan nicht in Lösungen aufgelöst werden, die ausschließlich Natriumhydrogencarbonat enthalten.

Pipetazan darf nicht Blutprodukten oder Albuminhydrolysaten beigemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 3 Jahre

Rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche

Nach der Rekonstitution muss die Lösung sofort verabreicht werden.

Nicht verwendete Lösungen sind zu vernichten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflaschen: nicht über 25° C aufbewahren.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten und verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Glas (Typ II) mit einem Brombutylkautschuk-Gummistopfen und flip-off Kappe mit 4 g Piperacillin und 0,5 g Tazobactam.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den 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 ist vor der Verabreichung visuell auf das Vorhandensein von Partikeln oder Verfärbungen zu prüfen. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und frei von Partikeln ist.

Intravenöse Anwendung

Die Durchstechflasche mit der in der nachstehenden Tabelle angegebenen Menge eines der kompatiblen Lösungsmittel rekonstituieren. Bis zur Auflösung des Inhalts schwenken. Bei ständigem Schwenken erfolgt die Rekonstitution üblicherweise innerhalb von 5-10 Minuten (weitere Einzelheiten zur Handhabung siehe unten).

Inhalt der Durchstechflasche	Menge des der Durchstechflasche hinzuzufügenden Lösungsmittels*
4 g / 0,5 g (4 g Piperacillin und 0,5 g Tazobactam)	20 ml

* Kompatible Lösungsmittel für die Rekonstitution:

- steriles Wasser für Injektionszwecke
- Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Injektionslösung
- Glucose (5 %)

Die Durchstechflasche mit dem zu rekonstituierenden Lyophilisat schwenken, bis sich das Pulver vom Boden löst.

Mit einer Spritze ein geeignetes Lösungsmittel aufziehen und in die Durchstechflasche mit dem Lyophilisat injizieren.

Kräftig schwenken, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat. Bei ständigem Schwenken erfolgt die Rekonstitution üblicherweise innerhalb von 10 Minuten.

Die erhaltene Lösung ruhen lassen, bis kein Schaum mehr sichtbar und die Lösung klar ist. Sicherstellen, dass keine unaufgelösten Partikel mehr vorhanden sind, bevor die Lösung mit einer geeigneten Spritze aufgezogen wird.

Die rekonstituierte Lösung mit einer Spritze aus der Durchstechflasche aufziehen. 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 rekonstituierten Lösungen können mit einem der folgenden kompatiblen Lösungsmittel bis zum gewünschten Volumen (z. B. 50 ml bis 150 ml) weiter verdünnt werden:

- steriles Wasser für Injektionszwecke (*die empfohlene Höchstmenge von Wasser für Injektionszwecke beträgt 50 ml pro Dosis*).
- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung
- Glucose 5 %
- Dextran 6 % in Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml)

Gemeinsame Verabreichung mit Aminoglykosiden

Aufgrund der *in vitro* Inaktivierung der Aminoglykoside durch Beta-Laktam-Antibiotika wird empfohlen, Pipetazan und Aminoglykosid getrennt zu verabreichen. Wenn eine begleitende Therapie mit Aminoglykosiden angezeigt ist, müssen Pipetazan und Aminoglykosid getrennt rekonstituiert und verdünnt werden.

Hinsichtlich Inkompatibilitäten siehe Abschnitt 6.2.

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Astro-Pharma Vertrieb und Handel von pharmazeutischen Produkten GmbH
Allerheiligenplatz 4
A-1200 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-28159-P2

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Februar 2018

10. STAND DER INFORMATION

März 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.