

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche Piperacillin/Tazobactam STADA enthält Piperacillin-Natrium entsprechend 4 g Piperacillin und Tazobactam-Natrium entsprechend 0,5 g Tazobactam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche Piperacillin/Tazobactam STADA enthält 9,4 mmol (216 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.
Weißes bis cremefarbiges Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Erwachsene und Jugendliche

- Schwere Pneumonien, einschließlich nosokomiale und ventilator-assoziierte Pneumonien
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
- Komplizierte intra-abdominelle 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 STADA kann angewendet werden bei der Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber, wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion besteht.

Anmerkung: Die Anwendung bei Bakteriämie durch Extended-spectrum Beta-Laktamase (ESBL) produzierende *E.coli* und *K. pneumoniae* (Ceftriaxon-unempfindlich) wird für erwachsene Patienten nicht empfohlen, siehe Abschnitt 5.1.

Kinder von 2 bis 12 Jahren

- Komplizierte intra-abdominelle Infektionen

Piperacillin/Tazobactam STADA 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 antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Erwachsene und Jugendliche

Infektionen

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

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

In der folgenden Tabelle sind die Anwendungshäufigkeit und die empfohlene Dosierung für erwachsene und jugendliche Patienten je nach Indikation oder Erkrankung zusammengefasst:

Anwendungshäufigkeit	Piperacillin/Tazobactam 4 g / 0,5 g
Alle 6 Stunden	Schwere Pneumonien
	Neutropenische Erwachsene mit Fieber, wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion besteht.
Alle 8 Stunden	Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
	Komplizierte intra-abdominelle Infektionen
	Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes (einschließlich Infektionen bei diabetischem Fuß)

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

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

Hämodialysepatienten 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.

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 kg Körpergewicht bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren in Abhängigkeit von Indikation oder Erkrankung zusammengefasst:

Dosis nach Körpergewicht und Anwendungshäufigkeit	Indikation / Erkrankung
80 mg Piperacillin/10 mg Tazobactam pro kg Körpergewicht/alle 6 Stunden	Neutropenische Kinder mit Fieber und Verdacht auf bakterielle Infektionen*
100 mg Piperacillin/12,5 mg Tazobactam pro kg Körpergewicht/alle 8 Stunden	Komplizierte intra-abdominelle 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)	Piperacillin/Tazobactam (empfohlene Dosis)
> 50	Keine Dosisanpassung erforderlich
≤ 50	70 mg Piperacillin/8,75 mg Tazobactam/kg Körpergewicht alle 8 Stunden

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

Kinder unter 2 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Piperacillin/Tazobactam bei Kindern im Alter von 0-2 Jahren ist nicht nachgewiesen.

Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor.

Behandlungsdauer

Die übliche Behandlungsdauer in den meisten Indikationsstellungen liegt 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

Piperacillin/Tazobactam 4 g/0,5 g wird als intravenöse Infusion (über 30 Minuten) angewendet.

Anweisungen zur Rekonstitution/Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder andere Penicillin-Antibiotika oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Anamnese schwerer allergischer Reaktionen auf andere Beta-Laktam-Wirkstoffe (z.B. Cephalosporin, Monobactam oder Carbapenem).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Vor der Einleitung einer Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam STADA hat die Vorgeschichte des Patienten im Hinblick auf vorangegangene Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, Beta-Laktam-Antibiotika (z.B. Cephalosporin, Monobactam oder Carbapenem) und andere Allergene sorgfältig abgeklärt zu werden. Schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktisch/anaphylaktoid [einschließlich Schock]) wurden bei Patienten beobachtet, die mit Penicillinen, einschließlich Piperacillin/Tazobactam, behandelt wurden. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen gegen mehrere Allergene besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Reaktionen. Bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss das Antibiotikum abgesetzt werden; möglicherweise sind die Anwendung von Epinephrin und die Einleitung anderer Notfallmaßnahmen erforderlich.

Piperacillin/Tazobactam kann schwere Nebenwirkungen der Haut, wie zum Beispiel das Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) sowie akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), auslösen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die einen Hautausschlag entwickeln, sind engmaschig zu überwachen und bei Fortschreiten der Läsionen ist Piperacillin/Tazobactam STADA abzusetzen.

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 ist Piperacillin/Tazobactam STADA abzusetzen.

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

Bei einigen Patienten, die Beta-Lactam-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, ist die Antibiotikatherapie abzubrechen und geeignete Gegenmaßnahmen sind einzuleiten.

Insbesondere bei Langzeitanwendung sind in regelmäßigen Abständen Blutbildkontrollen durchzuführen, da es zu Leukopenie und Neutropenie kommen kann.

Wie bei der Behandlung mit anderen Penicillinen kann es bei der Anwendung von hohen Dosen zu neurologischen Komplikationen in Form von Konvulsionen (Krämpfen) kommen, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.8).

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Bei Patienten, die mit Piperacillin/Tazobactam 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 Anzeichen 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, ist die Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam abzubrechen.

Piperacillin/Tazobactam STADA enthält 216 mg Natrium pro Durchstechfläche, entsprechend 10,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Bei Patienten mit geringen Kaliumreserven oder solchen, die Begleitmedikamente enthalten, welche die Kaliumkonzentration senken, kann es zu einer Hypokaliämie kommen; bei solchen Patienten ist eine regelmäßige Elektrolytkontrolle anzuraten.

Niereninsuffizienz

Aufgrund der potentiellen Nierentoxizität (siehe Abschnitt 4.8) ist Piperacillin/Tazobactam bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Hämodialysepatienten mit besonderer Vorsicht anzuwenden. Die intravenöse Dosis und Anwendungsintervalle sind je nach Ausmaß der bestehenden Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2) anzupassen.

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 geringeren Rate der reversiblen GFR Verbesserung verbunden. Diese Sekundäranalyse kam zu dem Ergebnis, dass Piperacillin/Tazobactam die Ursache für eine verzögerte renale Besserung 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).

4.5 Wechselwirkung 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 Muskelrelaxans in Gegenwart von Piperacillin verlängert sein könnte.

Antikoagulantien

Bei gleichzeitiger Anwendung von Heparin, oralen Antikoagulantien oder anderen Substanzen, die das Blutgerinnungssystem einschließlich der Thrombozytenfunktion beeinflussen, sind geeignete Gerinnungstest häufiger durchzuführen und regelmäßig zu kontrollieren.

Methotrexat

Piperacillin reduziert möglicherweise die Ausscheidung von Methotrexat; daher ist die Serumkonzentration von Methotrexat zu überwachen, 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, alleine 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 das 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 angewendet haben, im Vergleich zur Anwendung 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 Glucosemessung im Urin zu falsch-positiven Ergebnissen kommen. Daher sind während einer Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam enzymatische Verfahren der Glucosemessung im Urin zu verwenden.

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, die Piperacillin/Tazobactam erhalten, 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, die Piperacillin/Tazobactam STADA erhalten, sind durch andere diagnostische Verfahren zu bestätigen.

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 sind während der Schwangerschaft nur bei klarer Indikationsstellung anzuwenden, das heißt, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für die Schwangere und den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Piperacillin geht in geringer Konzentration in die Muttermilch über; die Konzentrationen von Tazobactam in menschlicher Muttermilch wurden nicht untersucht. Stillende Frauen dürfen 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 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 Patienten). 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 jener Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorgan- klasse	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)	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candida- Infektion*		Pseudomembranöse Kolitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie, Anämie*	Leukopenie	Agranulozytosis	Panzytopenie*, Neutropenie, hämolytische Anämie*, Thrombozytose*, Eosinophilie*
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktoider Schock*, anaphylaktischer Schock*, anaphylaktoide Reaktion*,

Systemorgan- klasse	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)	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
					anaphylaktische Reaktion*, Überempfindlichk eit*
Stoffwechsel und Ernährungsstö rungen			Hypokaliämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie			Delirium*
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Krampfanfall*		
Gefäßkrankun gen			Hypotonie, Phlebitis, Thrombophlebitis, Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Epistaxis	Eosinophile Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinal trakts	Diarrhö	Bauchschmerze n, Erbrechen, Obstipation, Übelkeit, Dyspepsie		Stomatitis	
Leber- und Gallenerkranku ngen					Hepatitis*, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellge webes		Ausschläge, Pruritus	Erythema multiforme*, Urtikaria, makulopapulöse Ausschläge*	Toxische epidermale Nekrolyse *	Steven-Johnson- Syndrom*, exfoliative Dermatitis, Arzneimittelreaktio n mit Eosinophilie und systemischen Symptomen

Systemorgan- klasse	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)	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
					(DRESS)*, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), bullöse Dermatitis, Purpura
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Arthralgie, Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Nierenversagen, tubulointerstitielle Nephritis*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort		Pyrexie, Reaktionen an der Injektionsstelle	Schüttelfrost		
Untersuchungen		Alanin- Aminotransferase erhöht, Aspartat- Aminotransferase erhöht, Gesamt-Protein erniedrigt, Albumin im Blut erniedrigt, direkter CoombsTest 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.

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

Wirkungen der Antibiotikaklasse Beta-Lactam

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 Diarrhö, 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 ist die Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam abzusetzen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Die Behandlung hat sich am klinischen Bild des Patienten zu orientieren und unterstützend und symptomatisch auszurichten.

Übermäßige Serumkonzentrationen von Piperacillin/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.

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-BetaLaktamasen. Tazobactam erweitert das antibiotische Spektrum von Piperacillin, so dass viele BetaLaktamase-bildende Bakterien mit eingeschlossen 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 wichtigsten 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-BetaLaktamasen) 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

EUCAST klinische MHK-Grenzwerte für Piperacillin/Tazobactam (EUCAST, Tabelle über klinische Grenzwerte, Version 11.0, gültig seit 01.01.2021). Im Rahmen der Empfindlichkeitstests wurde die Konzentration von Tazobactam auf 4 mg/l festgelegt

Erreger	Speziesbedingte Grenzwerte (S≤/R>), mg/l Piperacillin
<i>Enterobacterales</i> (früher <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0.001/16 ¹
<i>Staphylococcus</i> spezie	≤ ²
<i>Enterococcus</i> spezie	≤ ³
<i>Streptococcus</i> Gruppe A, B, C und G	≤ ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ ⁵
Viridans Gruppe streptococci	≤ 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
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
Nicht-Spezies bedingte (PK/PD) Grenzwerte	8/16

¹ Für mehrere Wirkstoffe hat EUCAST Grenzwerte eingeführt, die Wildtyp-Organismen (Organismen ohne phänotypisch nachweisbare erworbene Resistenzmechanismen gegen den Wirkstoff) als „empfindlich, erhöhte Exposition (I)“ anstelle von „empfindlich, Standard-Dosierungsschema (S)“ kategorisieren. Die empfindlichen Grenzwerte für diese Organismus-Wirkstoff-Kombinationen werden als willkürliche, „Off-Scale“-Grenzwerte von S ≤ 0,001 mg/l angeführt.

² Die meisten *S.-aureus* sind Penicillinase-Produzenten, und einige sind Methicillin-resistent. Beide Mechanismen machen sie resistent gegen Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin und Ticarcillin. Isolate, die gegenüber Benzylpenicillin und Cefoxitin empfindlich sind, können gegenüber aller Penicilline als empfindlich gemeldet werden. Isolate, die gegenüber Benzylpenicillin resistent, aber gegenüber Cefoxitin empfindlich sind, sind empfindlich gegenüber β-Laktamase-Inhibitorkombinationen, die Isoxazolympenicilline (Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin) und Nafcillin. Bei oral verabreichten Wirkstoffen ist darauf zu achten, dass eine ausreichende Exposition am Ort der Infektion erreicht wird. Isolate, die gegen Cefoxitin resistent sind, sind gegen alle Penicilline resistent.

Die meisten Koagulase-negativen Staphylokokken sind Penicillinase-Produzenten und einige sind Methicillin-resistent. Beide Mechanismen machen sie resistent gegen Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin und Ticarcillin. Keine derzeit verfügbare Methode kann die Penicillinase-Produktion in Koagulase-negativen Staphylokokken zuverlässig nachweisen, aber Methicillin-Resistenz kann mit Cefoxitin wie beschrieben nachgewiesen werden. Ampicillin-empfindliche *S. saprophyticus* sind *mecA*-negativ und empfindlich für Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (ohne oder mit einem Beta-Laktamaseinhibitor).

³ Die Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (mit und ohne Beta-Laktamase-Inhibitor) kann von Ampicillin abgeleitet werden. Eine Ampicillinresistenz ist bei *E. faecalis* ungewöhnlich (mit MHK bestätigen), bei *E. faecium* jedoch häufig.

⁴ Die Empfindlichkeit der *Streptococcus* Gruppen A, B, C und G gegenüber Penicillinen wird aus der Benzylpenicillin-Empfindlichkeit abgeleitet, mit Ausnahme von Phenoxymethylpenicillin und Isoxazolylpenicillinen für die *Streptococcus* Gruppe B. Die *Streptococcus* Gruppen A, B, C und G produzieren keine Beta-Laktamase. Der Zusatz eines Beta-Laktamase-Inhibitors bringt keinen zusätzlichen klinischen Nutzen.

⁵ Der Oxacillin 1 µg Disk-Screen-Test oder ein Benzylpenicillin-MHK-Test wird verwendet, um Beta-Laktam-Resistenzmechanismen auszuschließen. Wenn der Screen negativ ist (Oxacillin-Hemmzone ≥20 mm oder Benzylpenicillin-MHK ≤0,06 mg/l), können alle Beta-Laktam-Wirkstoffe, für die klinische Grenzwerte vorliegen, einschließlich derjenigen mit "Hinweis", ohne weitere Tests als empfindlich gemeldet werden, mit Ausnahme von Cefaclor, der, falls er gemeldet wird, als "empfindlich, erhöhte Exposition" (I) zu melden ist. *Streptococcus pneumoniae* produziert keine Beta-Laktamase. Der Zusatz eines Beta-Laktamase-Inhibitors bringt keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Empfindlichkeit wird von Ampicillin abgeleitet. (MHK oder Zonendurchmesser).

⁶ Benzylpenicillin (MHK oder Disk-Diffusion) kann zum Screening auf Beta-Lactam-Resistenz bei Streptokokken der Viridans-Gruppe verwendet werden. Als Screen-negativ kategorisierte Isolate können als empfindlich gegenüber Beta-Lactam-Wirkstoffe gemeldet werden, für die klinische Grenzwerte gelistet sind (einschließlich derjenigen mit „Hinweis“). Als Screen-positiv eingestufte Isolate sind auf Empfindlichkeit gegenüber einzelnen Erregern zu testen. Die Zugabe eines Beta-Laktamase-Inhibitors bringt keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Bei Benzylpenicillin-Screen-negativen Isolaten (Hemmzone ≥ 18 mm oder MHK ≤ 0,25 mg/l) kann aus Benzylpenicillin oder Ampicillin eine Empfindlichkeit abgeleitet werden. Bei Benzylpenicillin-Screen-positiven Isolaten (Hemmzone < 18 mm oder MHK > 0,25 mg/l) wird die Empfindlichkeit von Ampicillin abgeleitet.

⁷ Die Empfindlichkeit kann von Amoxicillin-Clavulansäure abgeleitet werden.

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, *Coagulase negativ* (nur Methicillin-empfindliche Isolate)

Streptococcus agalactiae (Gruppe B streptococci)[†]

Streptococcus pyogenes (Gruppe A streptococci)[†]

Aerobe gramnegative Mikroorganismen

Citrobacter koseri

Haemophilus influenza

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

Anaerobe grampositive Mikroorganismen

Clostridium Spezies

Eubacterium Spezies

Anaerobe grampositive cocci^{††}

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

Citrobacter freundii

Enterobacter Spezies

Escherichia coli

Klebsiella pneumonia

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Providencia spp.

Pseudomonas aeruginosa

Serratia Spezies

VON NATUR AUS RESISTENTE ORGANISMEN

Aerobe grampositive Mikroorganismen

Corynebacterium jeikeium

Aerobe gramnegative Mikroorganismen

Burkholderia cepacia

Legionella Spezies

Ochrobactrum anthropi

Stenotrophomonas maltophilia

Sonstige Mikroorganismen

Chlamydophila 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*, *Fingoldia*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus* und *Peptostreptococcus* spp.

Merino-Studie (Blutstrom-Infektionen durch ESBL Produzenten)

In einer publizierten, prospektiven-, parallel-Gruppen randomisierten klinischen Nichtunterlegenheits-Studie zeigte die definitive (d.h. auf in-vitro bestätigter Empfindlichkeit basierende) Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam, verglichen mit Meropenem, bei erwachsenen Patienten mit Ceftriaxonunempfindlichen *E.coli* oder *K.pneumoniae* Blutstrom-Infektionen, keine Nichtunterlegenheit der 30- Tage-Mortalität.

Insgesamt 23 von 187 (12,3%) der in die Piperacillin/Tazobactam-Gruppe randomisierten Patienten erreichten den primären Endpunkt einer 30-Tage-Mortalität; verglichen mit 7 von 191 (3,7%) der in die Meropenem-Gruppe randomisierten Patienten (Risiko-Differenz 8,6 % [1-seitig 97,5% KI - ∞ bis 14,5%];

P=0,90 für Nicht-Unterlegenheit). Der Unterschied erreichte nicht die Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 5%.

Die Effekte waren konsistent in einer Analyse der Pre-Protokoll Population mit 18 von 170 Patienten (10,6%), die den primären Endpunkt in der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe erreichten, verglichen mit 7 von 186 (3,8%) in der Meropenem-Gruppe (Risiko-Differenz 6,8% [1-seitig 97,5 % KI, - ∞ bis 12,8%]; P=0,76 für Nicht-Unterlegenheit).

Klinische und mikrobiologische Auflösung (sekundäre Endpunkte) bis Tag 4 traten bei 121 von 177 Patienten (68,4%) aus der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe auf, verglichen mit 138 von 185 (74,6%) Patienten, die in die Meropenem-Gruppe randomisiert wurden (Risiko-Differenz 6,2% [95% KI-15,5 bis 3,1%]; P=0,19). Für sekundäre Endpunkte waren die statistischen Tests 2-seitig und sind mit P<0,05 als signifikant erachtet.

In dieser Studie wurde ein Mortalitäts-Ungleichgewicht zwischen den Studiengruppen gefunden. Es wird angenommen, dass Todesfälle, die innerhalb der Piperacillin/Tazobactam Gruppe auftraten, eher mit zugrundeliegenden Krankheiten als mit der gleichzeitigen Infektion in Zusammenhang stehen.

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 bei gesunden 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.

Spezielle Patientenpopulationen

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 und weitere 5 % von Tazobactam in Form seines Metaboliten. 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.

Kinder und Jugendliche

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 % länger. Dieser Unterschied basiert vermutlich auf der altersbedingten Veränderung der Kreatinin-Clearance.

Rassenzugehörigkeit

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die nicht-klinischen 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 Rattenföten, 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 STADA gemeinsam mit einem anderen Antibiotikum (z.B. einem Aminoglykosid) angewendet, müssen die Arzneimittel getrennt angewendet werden. Das Mischen von Beta-Lactam-Antibiotika mit einem Aminoglykosid *in vitro* kann zu einer Inaktivierung des Aminoglykosids führen.

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

Aufgrund chemischer Instabilität darf Piperacillin/Tazobactam STADA nicht mit Lösungen gemischt werden, die Natriumhydrogencarbonat enthalten.

Ringer-Lactat-Lösung (Hartmann´s) ist mit Piperacillin/Tazobactam nicht kompatibel.

Piperacillin/Tazobactam darf nicht Blutprodukten oder Albuminhydrolysaten beigemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 3 Jahre.

Rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für einen Zeitraum von bis zu 12 Stunden bei 2 - 8 °C belegt, wenn mit einem für die Rekonstitution kompatiblen Lösungsmittel rekonstituiert wird (siehe Abschnitt 6.6).

Verdünnte, rekonstituierte Infusionslösung

Die verdünnte rekonstituierte Lösung ist sofort nach der Zubereitung anzuwenden.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die rekonstituierte und verdünnte Lösung umgehend nach dem Öffnen anzuwenden. Wird die Lösung nicht sofort angewendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche: dieses Arzneimittel erfordert keine besonderen Lagerungsbedingungen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

4 g/0,5 g:

50 ml Durchstechflasche aus farblosem Glas mit Bromobutyl-Gummistopfen, versiegelt mit einer Flip-Off-Kappe aus Aluminium, in Packungen mit 1, 10 oder 50 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Intravenöse Anwendung

Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche mit dem in der nachfolgenden Tabelle angegebenen Lösungsmittelvolumen unter Verwendung eines für die Rekonstitution geeigneten Lösungsmittels. Bis zur Auflösung schütteln. Bei konstantem Schütteln erfolgt die Rekonstitution in der Regel innerhalb von 5 bis 10 Minuten (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 and 0,5 g Tazobactam)	20 ml

*Kompatible Lösungsmittel zur Rekonstitution:

- 0.9%ige (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke
- Steriles Wasser für Injektionszwecke⁽¹⁾
- Glucose 5%, Lösung für Injektionszwecke

⁽¹⁾ Pro Dosis sind maximal 50 ml steriles Wasser für Injektionszwecke zu verwenden.

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 150 ml) weiter verdünnt werden:

- 0.9%ige (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke
- Glucose 5%
- Dextran 6% in 0.9%iger Natriumchloridlösung

Gleichzeitige Anwendung mit Aminoglykosiden

Aufgrund der *In-vitro*-Inaktivierung des Aminoglykosids durch Beta-Lactam-Antibiotika wird die getrennte Verabreichung von Piperacillin/Tazobactam und dem Aminoglykosid empfohlen. Piperacillin/Tazobactam und das Aminoglykosid sind getrennt voneinander zu rekonstituieren und zu verdünnen, wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Aminoglykosiden indiziert ist.

Inkompatibilitäten siehe Abschnitt 6.2.

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

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.: 141311

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.07.2022

10. STAND DER INFORMATION

07.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.