

Piperacillin/Tazobactam PUREN

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



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Piperacillin/Tazobactam PUREN 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.

Eine Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 9,4 mmol (216 mg) Natrium.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.
Weißes bis grauweißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Erwachsene und Jugendliche

- schwere Pneumonien, einschließlich nosokomiale und ventilatorassoziierte Pneumonien
- komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
- komplizierte intra-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 PUREN 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-Spectrum-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 intra-abdominelle Infektionen

Piperacillin/Tazobactam PUREN 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.

Piperacillin/Tazobactam PUREN

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



4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Erwachsene und Jugendliche

Infektionen

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

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

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

Anwendungshäufigkeit	Piperacillin/Tazobactam PUREN 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 intraabdominelle 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 PUREN (empfohlene Dosis)
> 40	Keine Dosisanpassung erforderlich
20 - 40	Empfohlene Höchstdosis: 4 g/0,5 g alle 8 Stunden
< 20	Empfohlene Höchstdosis: 4 g/0,5 g alle 12 Stunden

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

Piperacillin/Tazobactam PUREN

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



Kinder (2 - 12 Jahre)

Infektionen

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Anwendungshäufigkeit und die Dosis bei Kindern im Alter von 2 - 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 intra-abdominelle Infektionen*

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

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

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

Bei Kindern unter Hämodialyse sollte nach jeder Dialyseperiode eine zusätzliche Dosis von 40 mg Piperacillin/5 mg Tazobactam/kg verabreicht werden.

Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren

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

Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor.

Behandlungsdauer

Die übliche Behandlungsdauer in den meisten Indikationen bewegt sich zwischen 5 - 14 Tagen. Allerdings sollte sich die Behandlungsdauer am Schweregrad der Infektion, dem/den Erreger(n), am klinischen und bakteriologischen Befunden orientieren.

Art der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Piperacillin/Tazobactam PUREN

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



Anamnestisch bekannte schwere, akute allergische Reaktionen auf andere Beta-Lactam-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 einzelnen Patienten sollte die Angemessenheiten der Verwendung eines halbsynthetischen Breitband-Penicillins auf Grundlage von Faktoren wie Schweregrad der Infektion und Prävalenz von Resistenzen gegen andere geeignete antibakterielle Substanzen abgewogen werden.

Vor Einleitung einer Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam PUREN sollte die Vorgeschichte des Patienten im Hinblick auf vorangegangene Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, Beta-Lactam-Antibiotika (z. B. Cephalosporine, Monobactame oder Carbapeneme) und andere Allergene sorgfältig abgeklärt werden. Schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktisch/anaphylaktoid [einschließlich Schock]) wurden bei mit Penicillinen, einschließlich Piperacillin/Tazobactam, behandelten Patienten beobachtet. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen gegen mehrere Allergene besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Reaktionen. Bei schwereren Überempfindlichkeitsreaktionen muss das Antibiotikum abgesetzt werden, und möglicherweise sind die Anwendung von Epinephrin und die Einleitung anderer Notfallmaßnahmen erforderlich.

Piperacillin/Tazobactam kann schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen und akute generalisierte exanthematische Pustulose verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Patienten einen Hautausschlag entwickeln, sollten sie engmaschig überwacht und die Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam PUREN abgebrochen werden, falls die Läsionen weiter fortschreiten.

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

Die Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam PUREN 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, sollte die Antibiotikatherapie abgebrochen und geeignete Gegenmaßnahmen eingeleitet werden.

Insbesondere bei 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 (Krämpfen) kommen, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.8).

Piperacillin/Tazobactam PUREN 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.

Dies sollte bei Patienten, die eine kontrollierte Natriumdiät einhalten müssen, berücksichtigt werden.

Piperacillin/Tazobactam PUREN

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



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) sollte Piperacillin/Tazobactam bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Hämodialysepatienten mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Die intravenöse Dosis und Anwendungsintervalle sollten je nach Ausmaß der bestehenden Nierenfunktionsstörung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Kombination von Piperacillin/Tazobactam und Vancomycin kann zu einem gehäuften Auftreten von akuten Nierenfunktionsstörungen führen (siehe Abschnitt 4.5).

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 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 Piperacillin/Tazobactam abgebrochen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien

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

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 reduziert möglicherweise die Ausscheidung von Methotrexat. Daher sollte die Serumkonzentration von Methotrexat überwacht werden, um Toxizitäten durch die Substanz zu vermeiden.

Probenecid

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

Piperacillin/Tazobactam PUREN

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



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

Studien haben allerdings ein gehäuftes Auftreten von akuten Nierenfunktionsstörungen bei Patienten gezeigt, die Piperacillin/Tazobactam und Vancomycin gleichzeitig erhielten im Vergleich zu Patienten, die Vancomycin allein erhielten (siehe Abschnitt 4.4). Laut einigen Studien ist diese Wechselwirkung abhängig von der Vancomycin-Dosis.

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

Auswirkungen auf Laborwerte

Wie mit anderen Penicillinen kann es bei nicht-enzymatischen Verfahren der Glukosemessung im Urin zu falsch-positiven Ergebnissen kommen. Daher sollten während einer Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam PUREN 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, die Piperacillin/Tazobactam PUREN 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 PUREN erhalten, 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 PUREN bei Schwangeren vor.

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

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

Piperacillin/Tazobactam PUREN

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



Stillzeit

Piperacillin geht in geringer Konzentration in die Muttermilch über. Die Konzentrationen von Tazobactam in menschlicher Muttermilch wurden nicht untersucht. Stillende Frauen sollten nur behandelt werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken für die Frau und das Kind überwiegt.

Fertilität

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung (bei 1 von 10 Patienten) ist Durchfall.

Unter den schwersten Nebenwirkungen treten pseudomembranöse Colitis und die toxisch epidermale Nekrolyse bei 1 bis 10 von 10 000 Patienten auf. Die Häufigkeiten von Panzytopenie, anaphylaktischem Schock und Stevens-Johnson-Syndrom können auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen gemäß der MedDRA-Konvention angegeben. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Schwere dargestellt.

System- organklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candida- Infektion*		Pseudo- membranöse Kolitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems		Thrombo- zytopenie, Anämie*	Leukopenie	Agranulo- zytose	Panzytopenie*, Neutropenie, hämolytische Anämie*, Thrombozytose*, Eosinophilie*

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



System- organklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktoider Schock*, anaphylaktischer Schock*, anaphylaktoide Reaktion*, anaphylaktische Reaktion*, Überempfindlich- keit*
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			Hypokaliä- mie		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaf- störungen			Delirium*
Erkrankungen des Nerven- systems		Kopf- schmerzen	Krämpfe*		
Gefäß- erkrankungen			Hypotonie, Phlebitis, Thrombo- phlebitis, Hitze- wallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums				Nasenbluten	Eosinophile Pneumonie
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Diarrhö	Bauch- schmerzen, Erbrechen, Obstipation, Übelkeit, Dyspepsie		Stomatitis	
Leber- und Gallen- erkrankungen					Hepatitis*, Gelbsucht

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



System- organklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes		Hautaus- schlag, Juckreiz	Erythema multiforme*, Urtikaria, makulo- papulöser Ausschlag*	Toxisch epidermale Nekrolyse*	Stevens-Johnson- Syndrom*, exfoliative Dermatitis, Arzneimittel- exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)*, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)*, bullöse Dermatitis, Purpura
Sklelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen			Arthralgie, Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Nierenversagen, Tubulointersti- tielle Nephritis*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verab- reichungsort		Pyrexie, Reaktionen an der Injektions- stelle	Schüttelfrost		

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



System- organklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Unter- suchungen		Alanin- Amino- transferase erhöht, Aspartat- Amino- transferase erhöht, Protein verringert, Blutalbumin verringert, direkter Coombs- Test positiv, Blut- Kreatinin erhöht, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Blutharn- stoff erhöht, aktivierte partielle Thrombo- plastinzeit verlängert	Blutglukose verringert, Blutbilirubin erhöht, Prothrombin- zeit verlängert		Blutungsdauer verlängert, Gamma- Glutamyltrans- ferase verlängert

* Nebenwirkungen, die nach Markteinführung auftraten.

Die Therapie mit Piperacillin wurde mit einer erhöhten Inzidenz von Fieber und Hautausschlag bei Mukoviszidose-Patienten in Verbindung gebracht.

Wirkungen der Beta-Lactam-Antibiotika-Klasse

Beta-Lactam-Antibiotika, einschließlich Piperacillin-Tazobactam, können zu Manifestationen von Enzephalopathie und Krampfanfällen 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

Piperacillin/Tazobactam PUREN

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



4.9 Überdosierung

Symptome

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Überdosierung mit Piperacillin/Tazobactam berichtet. Die meisten der dabei beobachteten Symptome, darunter Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, wurden auch bei der üblichen empfohlenen 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, Kombination 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-Lactam, ist ein Hemmer vieler Beta-Lactamasen, die häufig zu einer Resistenz gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen führen, aber es hemmt nicht die AmpC-Enzyme oder Metallo-Beta-Lactamasen. Tazobactam erweitert das antibiotische Spektrum von Piperacillin, so dass viele Beta-Lactamase-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-Lactamasen, die nicht durch Tazobactam gehemmt werden: Beta-Lactamasen der Molekularklassen B, C und D.
- Veränderung der Penicillin-bindenden Proteine (PBP); dies führt zu einer reduzierten Affinität von Piperacillin für das molekulare Ziel im Bakterium.

Piperacillin/Tazobactam PUREN

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



Zudem können, insbesondere bei gram-negativen 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 Klinische Grenzwerte Tabelle Version 12.0, gültig seit 2022-01-01). 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 Enterobacteriaceae)	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 0,001/16 ¹
<i>Staphylococcus</i> Spezies	- ²
<i>Enterococcus</i> Spezies	- ³
<i>Streptococcus</i> Gruppen 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
<i>Bacteroides</i> spp. (außer <i>B. thetaiotaomicron</i>)	8/8
<i>Prevotella</i> spp.	0,5/0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
<i>Vibrio</i> spp.	1/1
Nicht-speziesbedingte Grenzwerte (PK/PD)	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 Staphylokokken sind Penicillinase-Produzenten, und einige sind Methicillin-resistent. Beide Mechanismen machen sie resistent gegen Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin und Ticarcillin. Staphylokokken, die gegenüber Benzylpenicillin und Cefoxitin empfindlich sind, können gegenüber aller Penicilline als empfindlich gemeldet werden. Staphylokokken, die gegenüber Benzylpenicillin resistent, aber gegenüber Cefoxitin empfindlich sind, sind empfindlich gegenüber β-Lactamase-Inhibitorkombinationen, die Isoxazolylpenicilline (Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin) und Nafcillin. Bei oral

Piperacillin/Tazobactam PUREN

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



- verabreichten Wirkstoffen ist darauf zu achten, dass eine ausreichende Exposition am Ort der Infektion erreicht wird. Staphylokokken, die gegen Cefoxitin resistent sind, sind gegen alle Penicilline resistent. 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. 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-Lactamase. Der Zusatz eines Beta-Lactamase-Inhibitors bringt keinen zusätzlichen klinischen Nutzen.
- ⁵ Der Oxacillin 1 µg Disk-Screen-Test oder ein Benzylpenicillin-MHK-Test wird verwendet, um Beta-Lactam-Resistenzmechanismen auszuschließen. Wenn der Screen negativ ist (Oxacillin-Hemmzone ≥ 20 mm oder Benzylpenicillin-MHK $\leq 0,06$ mg/l), können alle Beta-Lactam-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) gemeldet werden sollte. *Streptococcus pneumoniae* produziert keine Beta-Lactamase. Der Zusatz eines Beta-Lactamase-Inhibitors bringt keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Empfindlichkeit wird von Ampicillin abgeleitet (MHK oder Zonendurchmesser).
- ⁶ Bei Isolaten, die empfindlich für Benzylpenicillin sind, kann die Empfindlichkeit von Benzylpenicillin oder Ampicillin abgeleitet werden. Bei Isolaten, die gegen Benzylpenicillin resistent sind, 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.

Die folgenden Angaben entsprechen den europäisch harmonisierten Daten mit Stand von 21.02.2011. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Piperacillin/Tazobactam in Deutschland finden Sie als weitere Angabe nach Abschnitt 11. am Ende dieser Fachinformation.

Zusammenfassung relevanter Spezies im Hinblick auf deren Empfindlichkeit gegen Piperacillin/Tazobactam
ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES
<u>Aerobe gram-positive Mikroorganismen</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (nur Ampicillin- oder Penicillin-empfindliche Isolate)
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (nur Methicillin-empfindliche [£] Isolate)
Staphylokokken-Spezies, Koagulase-negativ (nur Methicillin-empfindliche Isolate)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppe B streptococci) [†]
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Gruppe A streptococci) [†]
<u>Aerobe gram-negative Mikroorganismen</u>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>

Piperacillin/Tazobactam PUREN

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



<u>Anaerobe gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Clostridium</i> -Spezies <i>Eubacterium</i> -Spezies Anaerobe gram-positive cocci ^{††}
<u>Anaerobe gram-negative Mikroorganismen</u> <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
<u>Aerobe gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] <i>Streptococcus viridans</i> -Gruppe [†]
<u>Aerobe gram-negative Mikroorganismen</u> <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 ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> -Spezies
VON NATUR AUS RESISTENTE ORGANISMEN
<u>Aerobe gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Aerobe gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> Spezies <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Sonstige Mikroorganismen</u> <i>Chlamydomydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[†] Streptococci sind keine β -Lactamase 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 <i>S. pyogenes</i> nicht berichtet. ^{††} Einschließlich <i>Anaerococcus</i> , <i>Finnegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> und <i>Peptostreptococcus spp.</i>

Merino-Studie (Blutstrominfektionen aufgrund von ESBL-Produzenten)

In einer prospektiven, nicht-unterlegenen, parallelen, veröffentlichten, randomisierten klinischen Studie führte die definitive (d. h. auf der Grundlage der *in vitro* bestätigten Empfindlichkeit) Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem nicht zu einer nicht-unterlegenen 30-Tage-Mortalität bei erwachsenen Patienten mit Ceftriaxon-nicht-empfindlichen *E. coli*- oder *K. pneumoniae*-Blutstrominfektionen.

Piperacillin/Tazobactam PUREN

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



Insgesamt 23 von 187 Patienten (12,3 %), die zu Piperacillin/Tazobactam randomisiert wurden, erreichten den primären Endpunkt der Sterblichkeit nach 30 Tagen, verglichen mit 7 von 191 (3,7 %), die zu Meropenem randomisiert wurden (Risikodifferenz, 8,6 % [einseitiges 97,5 % CI - ∞ bis 14,5 %]; $p = 0,90$ für Nicht-Unterlegenheit). Der Unterschied entsprach nicht der Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 5 %.

Die Effekte waren in einer Analyse der Per-Protokoll-Population konsistent: 18 von 170 Patienten (10,6 %) erreichten das primäre Ergebnis 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).

Eine klinische und mikrobiologische Auflösung (sekundäre Endpunkte) bis Tag 4 trat bei 121 von 177 Patienten (68,4 %) in der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe auf, verglichen mit 138 von 185 (74,6 %), die auf Meropenem randomisiert wurden (Risikodifferenz, 6,2 % [95 % KI - 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 Spitzenkonzentrationen von Piperacillin und Tazobactam nach 30-minütiger intravenöser Infusion von 4 g/0,5 g betragen 298 µg/ml bzw. 34 µg/ml.

Verteilung

Sowohl Piperacillin als auch Tazobactam 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 und 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 gesunden Probanden ergab sich eine Plasmahalbwertszeit von 0,7 bis 1,2 Stunden, die von der Dosis und

Piperacillin/Tazobactam PUREN

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



Infusionsdauer unabhängig war. Sowohl bei Piperacillin als auch bei Tazobactam erhöhte sich die Eliminationshalbwertszeit mit sinkender renaler *Clearance*.

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

Besondere Patientengruppen

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

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

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

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 bis 9 Monaten auf 80 % dieses Wertes geschätzt. Der Mittelwert (SE) der Population für das Piperacillin-Verteilungsvolumen ist 0,243 (0,011) l/kg und altersunabhängig.

Ältere Patienten

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

Rassenzugehörigkeit

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die 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.

Piperacillin/Tazobactam PUREN

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



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

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

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

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

Piperacillin/Tazobactam PUREN sollte mit einem Infusionssystem getrennt von allen anderen Arzneimitteln appliziert werden, es sei denn, die Kompatibilität ist nachgewiesen.

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

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

Piperacillin/Tazobactam darf nicht Blutprodukten oder Albuminhydrolysaten beigemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre

Durchstechflasche nach Rekonstitution/Verdünnung:

Die zubereiteten/verdünnten Arzneimittellösungen sind über einem Zeitraum von 24 Stunden bei einer kontrollierten Raumtemperatur (25 °C) und 48 Stunden bei 2 - 8 °C physikalisch kompatibel und chemisch stabil.

Geeignete Lösungsmittel siehe Abschnitt 6.6.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten die rekonstituierten und verdünnten Lösungen sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, fällt die Einhaltung der Lagerungszeiten und -bedingungen in den Verantwortungsbereich des Anwenders und sollte in der Regel 24 Stunden bei 2 - 8 °C nicht überschreiten, außer die Rekonstitution und Verdünnung fanden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

Nicht verwendete Reste sind zu verwerfen.

Piperacillin/Tazobactam PUREN

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



6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche: Nicht über 25 °C lagern.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

48-ml-Durchstechflaschen aus Klarglas mit Stopfen aus grauem halogeniertem Bromobutylkautschuk und PP/Aluminium-Siegel mit roter Flip-off-Kappe.

Packungsgrößen: 1, 10 und 12 Durchstechflaschen pro Karton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anleitung zur Rekonstitution

Sterile Lösungsmittel zur Herstellung der rekonstituierten Lösung:

- Steriles Wasser für Injektionszwecke
- Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Injektion
- Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) in Wasser
- Glucoselösung (5 %) in 0,9 % Natriumchloridlösung

Intravenöse Infusion:

Jede Durchstechflasche Piperacillin/Tazobactam sollte mit 20 ml eines der oben genannten Verdünnungsmittel rekonstituiert werden.

Schwenken, bis sich das Pulver aufgelöst hat.

Die rekonstituierten Lösungen können weiter auf den Konzentrationsbereich von 13,33/1,67 mg/ml bis 80/10 mg/ml mit folgenden Lösungsmitteln verdünnt werden.

- Steriles Wasser für Injektionszwecke
- 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung zur Injektion
- Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) in Wasser
- Glucoselösung (5 %) in 0,9 % Natriumchloridlösung

Nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht verwendete Lösungen sind zu verwerfen.

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

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

Anweisung zum Einführen der Nadel in den Gummistopfen:

Um beim Einführen der Nadel in den Gummistopfen ein Ausstanzen des Gummis zu vermeiden, wird empfohlen eine Nadel mit einem Außendurchmesser von maximal 0,8 mm für die Rekonstitution des Produkts zu verwenden.

Die Nadel sollte nur in der Mitte des Gummistopfens und in vertikaler Richtung eingeführt werden.

Piperacillin/Tazobactam PUREN

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



7. INHABER DER ZULASSUNG

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2,
Valletta Waterfront,
Floriana FRN 1914
Malta

Mitvertrieb

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 - 0
Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

73128.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Dezember 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. März 2015

10. STAND DER INFORMATION

09.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anlage: Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: April 2023) finden Sie in folgender Tabelle:

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i> °
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel) £
Staphylokokken-Spezies – Koagulase-negativ, Methicillin-empfindlich
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptokokken der Gruppe B
<i>Streptococcus</i> der „Viridans“-Gruppe ° ^

Piperacillin/Tazobactam PUREN

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



<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Escherichia coli</i> [#]
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> [°]
<i>Morganella morganii</i>
- <i>Proteus mirabilis</i>
- <i>Proteus vulgaris</i> [°]
- <i>Serratia marcescens</i>
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> -Gruppe
<i>Fusobacterium</i> -Spezies [°]
<i>Porphyromonas</i> -Spezies [°]
<i>Prevotella</i> -Spezies [°]
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus faecium</i> ^{§+}
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i> [§]
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
- <i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^³
Von Natur aus resistente Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Legionella</i> -Spezies
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>

[°] Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

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

[#] Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei $\geq 10\%$.

^³ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei $< 10\%$.

[§] Spezies mit natürlicher mäßiger Empfindlichkeit.

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

[^] Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Streptokokken-Spezies. Resistenzrate kann in Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokokken-Spezies variieren.