

Piperacillin/Tazobactam HEXAL® 4 g/0,5 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 4 g Piperacillin (als Piperacillin-Natrium) und 0,5 g Tazobactam (als Tazobactam-Natrium).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Durchstechflasche enthält 9,44 mmol (entsprechend 217 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißes bis cremefarbenes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Erwachsene und Jugendliche

- 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.

Piperacillin/Tazobactam HEXAL 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-Spektrum-Betalactamase (ESBL) produzierenden *E. coli* und *K. pneumoniae* (Ceftriaxon unempfindlich) wird bei erwachsenen Patienten nicht empfohlen, siehe Abschnitt 5.1.

Kinder von 2 bis 12 Jahren

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen

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

Piperacillin/Tazobactam HEXAL® 4 g/0,5 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



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.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Anwendungshäufigkeit und die empfohlene Dosierung für erwachsene und jugendliche Patienten je nach Indikation oder Erkrankung:

Tabelle 1	
Anwendungshäufigkeit	Piperacillin/Tazobactam HEXAL
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): siehe **Tabelle 2**

Tabelle 2	
Kreatinin-Clearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam HEXAL (empfohlene Dosis)
> 40	Keine Dosisanpassung erforderlich
20 bis 40	Empfohlene Höchstdosis: 4 g/0,5 g alle 8 Stunden
< 20	Empfohlene Höchstdosis: 4 g/0,5 g alle 12 Stunden

Hämodialysepatienten sollten nach jeder Blutwäsche eine zusätzliche Dosis Piperacillin/Tazobactam 2 g/0,25 g erhalten, da bei der Hämodialyse innerhalb von 4 Stunden 30 % bis 50 % des Piperacillins ausgewaschen werden.

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

Tabelle 3 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:

Tabelle 3	
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.

Piperacillin/Tazobactam HEXAL® 4 g/0,5 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



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): siehe Tabelle 4

Tabelle 4	
Kreatinin-Clearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam HEXAL (empfohlene Dosierung)
> 50	Keine Dosisanpassung erforderlich
≤ 50	70 mg Piperacillin/8,75 mg Tazobactam/kg alle 8 Stunden

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

Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Piperacillin/Tazobactam bei Kindern im Alter von 0 bis 2 Jahren sind nicht nachgewiesen.

Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor.

Behandlungsdauer

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

Art der Anwendung

Piperacillin/Tazobactam HEXAL kann als intravenöse Infusion (über 30 Minuten) angewendet werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Anamnestisch bekannte schwere, akute allergische Reaktionen auf andere Betalactam-Wirkstoffe (z. B. Cephalosporine, Monobactame oder Carbapeneme).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Piperacillin/Tazobactam kann schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Arzneimittel-exanthem 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 abgebrochen werden, falls die Läsionen weiter fortschreiten.

Piperacillin/Tazobactam HEXAL® 4 g/0,5 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



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 HEXAL abgesetzt werden.

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

Bei einigen Patienten, die Betalactam-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 (Krämpfe) kommen, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.8).

Dieses Arzneimittel enthält 217 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 11 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

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 potentiellen 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 gleichzeitige Anwendung von Piperacillin/Tazobactam und Vancomycin kann mit einem vermehrten Auftreten akuter Nierenfunktionsstörungen verbunden sein (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.

Piperacillin/Tazobactam HEXAL® 4 g/0,5 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



Orale 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.

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 ein vermehrtes Auftreten von akuten Nierenfunktionsstörungen bei Patienten gezeigt, die Vancomycin zusammen mit Piperacillin/Tazobactam erhielten, im Vergleich zu Patienten, die Vancomycin allein erhielten (siehe Abschnitt 4.4). Einige dieser Studien haben gezeigt, dass diese Wechselwirkung 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 Piperacillin/Tazobactam HEXAL 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 mit Piperacillin/Tazobactam HEXAL behandelten Patienten 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 sollten bei mit Piperacillin/Tazobactam HEXAL behandelten Patienten durch andere diagnostische Verfahren bestätigt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine, oder nur sehr begrenzte, Erfahrungen mit der Anwendung von Piperacillin/Tazobactam bei Schwangeren vor.

Piperacillin/Tazobactam HEXAL® 4 g/0,5 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



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 sollte während der Schwangerschaft nur bei klarer Indikationsstellung angewendet werden, das heißt, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für die Schwangere und den Fetus überwiegt.

Stillzeit

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

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 bis 10 von 100 Patienten) ist Durchfall.

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

In **Tabelle 5** sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen gemäß der MedDRA-Konvention angegeben. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 5: Nebenwirkungen					
Systemorganklasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der ver- fügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candida-Super- infektion*		pseudomem- branöse Kolitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozyto- penie, Anämie*	Leukopenie,	Agranulozytose	Panzytopenie*, Neutropenie, hämo- lytische Anämie, Thrombozytose*, Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems					anaphylaktoider Schock*, anaphy- laktischer Schock*, anaphylaktoide Re- aktion*, anaphylak- tische Reaktion*, Überempfindlich- keit*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hypokaliämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit			Delirium*
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Krämpfe*		

Piperacillin/Tazobactam HEXAL® 4 g/0,5 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



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 Unterhautzellgewebes		Ausschläge, Pruritus	Urtikaria, Erythema multiforme, makulopapulöse Ausschläge*	toxische epidermale Nekrolyse*	Stevens-Johnson-Syndrom*, exfoliative Dermatitis, Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (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 Verabreichungsort		Pyrexie, Reaktionen an der Injektionsstelle	Schüttelfrost		
Untersuchungen		Erhöhung von Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase, reduzierte Albuminwerte, Reduzierung der Blutproteine insgesamt, positiver direkter Coombs-Test, erhöhter Kreatinin-Blutspiegel, Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut, erhöhte Blutharnstoffwerte, Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit	reduzierte Blutzuckerwerte, Hyperbilirubinämie, Verlängerung der Prothrombinzeit		verlängerte Blutungsdauer, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase

* Nebenwirkungen, die nach Markteinführung auftraten.

Piperacillin/Tazobactam HEXAL® 4 g/0,5 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



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

Betalactam-Antibiotika-Klassen-Effekt:

Betalactam-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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

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, Kombination von Penicillinen, inkl. Betalactamase-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 Betalactam, ist ein Hemmer vieler Betalactamasen, die häufig zu einer Resistenz gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen führen, aber es hemmt nicht die AmpC-Enzyme oder Metallo-Betalactamasen. Tazobactam erweitert das antibiotische Spektrum von Piperacillin, so dass viele Betalactamase-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.

Piperacillin/Tazobactam HEXAL® 4 g/0,5 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



Resistenzmechanismus

Die zwei wichtigen Resistenzmechanismen von Piperacillin/Tazobactam sind:

- Inaktivierung der Piperacillin-Komponente durch jene Betalactamasen, die nicht durch Tazobactam gehemmt werden: Betalactamasen der Molekularklassen B, C und D. Darüber hinaus bietet Tazobactam keinen Schutz gegen ESBL (Extended-Spectrum-Betalactamasen) 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 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-Tabelle für klinische Grenzwerte Version 12.0, gültig ab 2022-01-01) Im Rahmen der Empfindlichkeitstests wurde die Konzentration von Tazobactam auf 4 mg/l festgelegt.

Erreger	Speziesspezifische Grenzwerte (S≤/R>), mg/l Piperacillin
<i>Enterobacterales</i> (früher <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8 ¹
<i>Pseudomonas</i> spp.	<0,001/16 ¹
Staphylokokken-Spezies	- ^{2, 3, 4}
Enterokokken-Spezies	- ⁵
Streptokokken-Gruppen A, B, C und G ⁷	- ⁶
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁷	- ^{8, 12}
<i>Streptococcus viridans</i> -Gruppe ⁷	- ^{9, 10}
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25 ¹
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- ¹¹
Anaerobe Bakterien	
<i>Bacteroides</i> spp.	8/8 ¹
<i>Prevotella</i> spp.	0,5/0,5 ¹
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5 ¹
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5 ¹
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25 ¹
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4 ¹
<i>Vibrio</i> spp.	1/1 ¹
Nicht-speziesspezifische (PK/PD) Grenzwerte	8/16 ¹

¹ Für die Empfindlichkeitsprüfung wird die Tazobactam-Konzentration auf 4 mg/L festgelegt.

² Die meisten *S. aureus* produzieren Penicillinase und einige sind Methicillin-resistent. Jeder dieser beiden Mechanismen macht sie resistent gegen Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin und Ticarcillin. Isolate, die für Benzylpenicillin und Cefoxitin empfindlich sind, können als empfindlich gegen alle Penicilline eingestuft werden. Isolate, die gegenüber Benzylpenicillin resistent, aber gegenüber Cefoxitin empfindlich sind, sind gegenüber Betalactam-Betalactamase-Inhibitor-Kombinationen, den Isoxazolylpenicillinen (Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin) und Nafcillin empfindlich. Bei oral verabreichten Wirkstoffen sollte auf eine ausreichende Exposition am Ort der Infektion geachtet werden. Cefoxitin-resistente Isolate sind gegen alle Penicilline resistent.

³ Die meisten Staphylokokken produzieren Penicillinase und einige sind Methicillin-resistent. Jeder dieser beiden Mechanismen macht sie resistent gegen Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin und Ticarcillin. Es gibt derzeit keine verfügbare Methode, mit der die Penicillinase-Produktion bei allen Staphylokokkenarten zuverlässig nachgewiesen werden kann, doch lässt sich die Methicillin-Resistenz wie beschrieben mit Cefoxitin nachweisen. Isolate, die gegen Cefoxitin resistent sind, sind auch gegen alle Penicilline resistent.

⁴ Ampicillin-empfindliche *S. saprophyticus* sind mecA-negativ und empfindlich gegenüber Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (mit oder ohne einem Betalactamase-Inhibitor).

Piperacillin/Tazobactam HEXAL® 4 g/0,5 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



- 5 Die Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (mit und ohne Betalactamase-Inhibitor) kann von Ampicillin abgeleitet werden. Ampicillin-Resistenz ist bei *E. faecalis* selten (mit MHK bestätigen), bei *E. faecium* jedoch häufig.
- 6 Die Empfindlichkeit der Streptokokkengruppen A, B, C und G gegenüber Penicillinen wird aus der Empfindlichkeit gegenüber Benzylpenicillin abgeleitet (andere Indikationen als Meningitis), mit Ausnahme von Phenoxymethylpenicillin und Isoxazolylpenicillinen für Streptokokken der Gruppe B.
- 7 Der Zusatz eines Betalactamase-Inhibitors bringt keinen zusätzlichen klinischen Nutzen.
- 8 Von Ampicillin abgeleitete Anfälligkeit (andere Indikationen als Meningitis).
- 9 Benzylpenicillin (MHK oder Scheibendiffusionstest) kann zum Screening auf Betalactam-Resistenz bei Streptokokken der Viridans-Gruppe verwendet werden. Isolate, die als Screening-negativ eingestuft werden, können als empfindlich gegenüber Betalactam-Wirkstoffen gemeldet werden, für die klinische Grenzwerte aufgeführt sind (einschließlich solcher mit „Hinweis“). Isolate, die als Screening-positiv eingestuft werden, sollten auf ihre Empfindlichkeit gegenüber einzelnen Wirkstoffen getestet oder als resistent gemeldet werden.
- 10 Bei Benzylpenicillin-Screening-negativen Isolaten (Hemmzone ≥ 18 mm oder MHK $\leq 0,25$ mg/l) kann die Empfindlichkeit auf Benzylpenicillin oder Ampicillin zurückgeführt werden. Bei Benzylpenicillin-Screening-positiven Isolaten (Hemmzone $0,25$ mg/l) wird die Empfindlichkeit von Ampicillin abgeleitet.
- 11 Die Empfindlichkeit lässt sich von Amoxicillin-Clavulansäure ableiten.
- 12 Der Oxacillin-1- μ g-Scheibendiffusionstest oder ein Benzylpenicillin-MHK-Test ist anzuwenden, um Betalactam-Resistenzmechanismen auszuschließen. Wenn der Test negativ ist (Oxacillin-Hemmzone ≥ 20 mm oder Benzylpenicillin-MHK $\leq 0,06$ mg/l) können alle Betalactam-Wirkstoffe, für die klinische Grenzwerte verfügbar sind, einschließlich derjenigen mit „Hinweis“, ohne weitere Tests als sensibel gemeldet werden, mit Ausnahme von Cefaclor. Wenn es gemeldet wird, sollte es als „sensibel bei erhöhter Exposition“ (I) gemeldet werden. Wenn der Test positiv ist (Oxacillinzone < 20 mm oder Benzylpenicillin-MHK $> 0,06$ mg/l), **siehe Flussdiagramm unten**.

***Streptococcus pneumoniae*: Flussdiagramm basierend auf dem Oxacillin-Screening-Test für Betalactam-Resistenzmechanismen, um die Anzahl spezifischer Tests für Beta-Lactam-Wirkstoffe zu reduzieren**

Siehe EUCAST-Warnung zur Verwendung von Benzylpenicillin-Gradiententests unter <http://www.eucast.org/warnings/>

Oxacillin 1 μ g Hemmzonendurchmesser ≥ 20 mm (oder Benzylpenicillin MHK $\leq 0,06$ mg/l)

Mechanismus: schließt alle Betalactam-Resistenzmechanismen aus

Melden Sie sensibel (S) für Betalactam-Wirkstoffe, für die klinische Grenzwerte verfügbar sind, einschließlich solcher mit "Hinweis" und solcher mit Meningitis-Grenzwerten.

Ausnahme: Cefaclor wird als "sensibel bei erhöhter Exposition" (I) gemeldet

Keine weiteren Test erforderlich.

Oxacillin 1 μ g Hemmzonendurchmesser < 20 mm (oder Benzylpenicillin MHK $> 0,06$ mg/l)

Mechanismus: Betalactam-Resistenz festgestellt

Melden Sie Resistent (R) gegen Benzylpenicillin (Meningitis) und Phenoxymethylpenicillin (alle Indikationen).

Für Benzylpenicillin (alle Indikationen außer Meningitis) MHK entsprechend der Grenzwerte durchführen und interpretieren.

Für andere Betalactam-Wirkstoffe, siehe unten.

Oxacillin 1 μ g Hemmzonendurchmesser 9-19 mm

Melden Sie sensibel (S) ohne weitere Tests auf: Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (mit und ohne Betalactamase-Inhibitor), Cefepim, Cefotaxim, Ceftarolin, Ceftobiprol, Ceftriaxon, Imipenem und Mero-penem.

Für andere Betalactam-Wirkstoffe ist eine Empfindlichkeitsprüfung für den relevanten Wirkstoff durchzuführen und entsprechend der Grenzwerte zu interpretieren.

Diese Anleitung gilt auch für Meningitis-Grenzwerte.

Oxacillin 1 μ g Hemmzonendurchmesser < 9 mm

Durchführung der Empfindlichkeitsprüfung für den relevanten Wirkstoff und Interpretation entsprechend der Grenzwerte.

Diese Anleitung gilt auch für Meningitis-Grenzwerte.

Piperacillin/Tazobactam HEXAL® 4 g/0,5 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



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 Februar 2011. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Piperacillin/Tazobactam in Deutschland finden Sie als weitere Angabe nach Abschnitt 11 am Ende dieser Fachinformation.

Einteilung relevanter Spezies im Hinblick auf deren Empfindlichkeit gegen Piperacillin/Tazobactam
ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES
<u>Aerobe grampositive 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> (Streptokokken der Gruppe B) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (Streptokokken der Gruppe A) [†]
<u>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobe grampositive Mikroorganismen</u> <i>Clostridium</i> -Spezies <i>Eubacterium</i> -Spezies Anaerobe grampositive Kokken ^{††}
<u>Anaerobe gramnegative 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 grampositive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] <i>Streptococcus viridans</i> -Gruppe [†]
<u>Aerobe gramnegative 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</i> ssp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> -Spezies
VON NATUR AUS RESISTENTE ORGANISMEN
<u>Aerobe grampositive Mikroorganismen</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>

Piperacillin/Tazobactam HEXAL® 4 g/0,5 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



<u>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> -Spezies <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Sonstige Mikroorganismen</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
† Streptokokken sind keine Betalactamase-produzierenden Bakterien; bei diesen Organismen ist eine Resistenz durch Veränderungen in Penicillin-bindenden Proteinen (PBP) bedingt, und empfindliche Isolate sind daher ausschließlich gegen Piperacillin empfindlich. Bei <i>S. pyogenes</i> wurde keine Penicillinresistenz berichtet. †† Einschließlich <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> und <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Merino-Studie (Blutstrominfektionen durch ESBL-Produzenten)

In einer prospektiven, nicht-unterlegenen, parallel gruppenspezifischen, randomisierten klinischen Studie führte eine definitive (d. h. basierend auf *in vitro* bestätigter Empfindlichkeit) Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem nicht zu einer nicht-unterlegenen 30-Tage-Mortalität bei erwachsenen Patienten mit Ceftriaxon-unempfindlichen *E. coli*- oder *K. pneumoniae*-Blutstrominfektionen.

Insgesamt 23 von 187 Patienten (12,3 %), die auf Piperacillin/Tazobactam randomisiert wurden, erreichten den primären Endpunkt der Mortalität nach 30 Tagen im Vergleich zu 7 von 191 (3,7 %) randomisiert auf Meropenem (Risikounterschied, 8,6 % [1-seitiges 97,5 % KI – ∞ zu 14,5 %]; $P = 0,90$ für Nicht-Unterlegenheit). Die Differenz entsprach nicht der Nicht-Unterlegenheitsmarge von 5 %.

Die Wirkungen waren in einer Analyse der Pro-Protokoll-Population konsistent, wobei 18 von 170 Patienten (10,6 %) den primären Endpunkt in einer Piperacillin/Tazobactam-Gruppe erfüllten, verglichen mit 7 von 186 (3,8 %) in der Meropenem-Gruppe (Risikounterschied, 6,8 % [einseitig 97,5 % KI, – ∞ zu 12,8 %]; $P = 0,76$ für Nicht-Unterlegenheit).

Klinische und mikrobiologische Auflösung (sekundäre Endpunkte) am Tag 4 trat bei 121 von 177 Patienten (68,4 %) in der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe auf, verglichen mit 138 von 185 (74,6 %), randomisiert auf Meropenem (Risikodifferenz, 6,2 % [95 % CI – 15,5 bis 3,1 %]; $P = 0,19$). Für sekundäre Endpunkte wurden statistische Tests 2-seitig mit einem $P < 0,05$ als signifikant angesehen.

In dieser Studie wurde ein Mortalitätsungleichgewicht zwischen den Studiengruppen gefunden. Es wurde angenommen, dass Todesfälle in der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe 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

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.

Piperacillin/Tazobactam HEXAL® 4 g/0,5 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



Biotransformation

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

Elimination

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

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

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

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

Besondere Patientengruppen

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

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

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

Pädiatrische Patienten

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse war die geschätzte Clearance mit einem Durchschnittswert (SE) für die Population von 5,64 (0,34) ml/min/kg bei Patienten im Alter von 9 Monaten bis zu 12 Jahren vergleichbar mit der bei 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 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 Verringerung 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.

Piperacillin/Tazobactam HEXAL® 4 g/0,5 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



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 Rattenfeteten, 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 Totgeburten) und Toxizitäten beim Muttertier beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

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

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

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

Piperacillin/Tazobactam sollte, außer bei nachgewiesener Kompatibilität, über ein Infusionsset getrennt von anderen Arzneimitteln angewendet werden.

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

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

Piperacillin/Tazobactam darf nicht zu Blutprodukten oder Albuminhydrolysaten hinzugegeben werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet

2 Jahre

Nach Auflösen (und Verdünnen)

Die chemische und physikalische Stabilität nach Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 20-25 °C sowie für 48 Stunden bei 2-8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch sofort verwendet werden. Wenn die Lösungen nicht sofort nach der Zubereitung verbraucht werden, unterliegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2-8 °C betragen, es sei denn, das Auflösen/Verdünnen der gebrauchsfertigen Lösung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Zu Lagerungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50-ml-Durchstechflasche aus Glas (Typ-III) mit einem Injektionsflaschen-Stopfen und einem 20 mm Flip-off-Deckel

Piperacillin/Tazobactam HEXAL® 4 g/0,5 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



50-ml-Durchstechflasche aus Glas (Typ-II) mit einem Injektionsflaschen-Stopfen und einem 20 mm Flip-off-Deckel

100-ml-Durchstechflasche aus Glas (Typ II) mit einem Gummistopfen aus halogeniertem Butylkautschuk und Aluminiumversiegelung mit einem Flip-off-Deckel.

50-ml-Durchstechflasche aus Glas (Typ II) mit einem Gummistopfen aus halogeniertem Butylkautschuk und Aluminiumversiegelung mit einem Flip-off-Deckel.

Packungen mit 5 und 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Auflösen und Verdünnen muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Lösung ist vor der Anwendung 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

Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche mit einem für die Rekonstitution geeigneten Lösungsmittel in der in der folgenden Tabelle angegebenen Menge. Durchstechflasche bis zur Auflösung des Inhalts schwenken. Bei konstantem Schwenken erfolgt die Rekonstitution in der Regel innerhalb von 3 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 und 0,5 g Tazobactam)	20 ml

* Kompatible Lösungsmittel zur Rekonstitution:

- Wasser für Injektionszwecke
- 0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke
- Glucose 50 mg/ml (5 %) Lösung in Wasser für Injektionszwecke
- Glucose 50 mg/ml (5 %) Lösung in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung

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 50 mg/ml (5 %) Lösung in Wasser für Injektionszwecke
- Dextran (Grad 40) 60 mg/ml (6 %) Lösung in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung.

Gleichzeitige Anwendung mit Aminoglykosiden

Aufgrund der *in vitro* Inaktivierung des Aminoglykosids durch Betalactam-Antibiotika werden Piperacillin/Tazobactam HEXAL und das Aminoglykosid zur getrennten Anwendung empfohlen. Piperacillin/Tazobactam HEXAL und das Aminoglykosid sollten separat rekonstituiert und verdünnt werden, wenn eine gleichzeitige Therapie mit Aminoglykosiden indiziert ist.

In den Fällen, in denen eine gleichzeitige Verabreichung indiziert ist, ist Piperacillin/Tazobactam HEXAL für die gleichzeitige Gabe über ein Infusionsbesteck mit Y-Stück nur mit den folgenden Aminoglykosiden unter den folgenden Bedingungen kompatibel:

Piperacillin/Tazobactam HEXAL® 4 g/0,5 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



Aminoglycosid	Piperacillin/Tazobactam Dosis	Piperacillin/Tazobactam Lösungsmittelvolumen (ml)	Aminoglycosid Konzentrationsbereich* (mg/ml)	Zulässige Lösungsmittel
Amikacin	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	0,9 % Natriumchlorid- oder 5 % Glucose-Lösung
Gentamicin	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	0,9 % Natriumchlorid- oder 5 % Glucose-Lösung

* Die Dosis von Aminoglykosid sollte auf dem Patientengewicht, dem Infektionsstatus (schwerwiegend oder lebensbedrohlich) und der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) basieren.

Die Verträglichkeit von Piperacillin/Tazobactam mit anderen Aminoglykosiden ist nicht erwiesen. Nur die in der vorstehenden Tabelle aufgeführten Konzentrationen und Verdünnungsmittel für Amikacin und Gentamicin mit der in der vorstehenden Tabelle aufgeführten Dosis von Piperacillin/Tazobactam wurden als verträglich für die gleichzeitige Verabreichung über ein Infusionsbesteck mit Y-Stück nachgewiesen. Die gleichzeitige Verabreichung über ein Infusionsbesteck mit Y-Stück auf eine andere als die oben aufgeführte Weise kann zur Inaktivierung des Aminoglykosids durch Piperacillin/Tazobactam führen.

Inkompatibilitäten siehe Kapitel 6.2

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

66278.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Dezember 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. September 2014

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Piperacillin/Tazobactam HEXAL® 4 g/0,5 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: April 2022) finden Sie in der folgenden Tabelle:

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<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 ° ^
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<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>
Anaerobe Mikroorganismen
<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
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecium</i> \$,+
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<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

Piperacillin/Tazobactam HEXAL® 4 g/0,5 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



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.