

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 30 ml-Durchstechflasche enthält 4,17 g Piperacillin-Natrium entsprechend 4 g Piperacillin und 0,536 g Tazobactam-Natrium entsprechend 0,5 g Tazobactam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 9,4 mmol (216,2 mg) Natrium.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Weißes bis hellgelbes kristallines Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Erwachsene und Jugendliche

- Schwere Pneumonie, einschließlich nosokomiale und Ventilator-assoziierte 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 mit einer der oben genannten Infektionen in Zusammenhang steht, oder bei der ein solcher Zusammenhang vermutet wird.

Piperacillin/Tazobactam Noridem kann angewendet werden bei der Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber, wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion besteht.

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

Kinder von 2 bis 12 Jahren

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen

Piperacillin/Tazobactam Noridem 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, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

Erwachsene und Jugendliche

Infektionen

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

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

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

Behandlungshäufigkeit	Piperacillin/Tazobactam Noridem 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 Noridem (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 % 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 Jahren)

Infektionen

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Anwendungshäufigkeit und die Dosis bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren in Abhängigkeit von Körpergewicht, Indikation oder Erkrankung:

Dosis nach Körpergewicht und Anwendungshäufigkeit	Indikation/Erkrankung
80 mg Piperacillin / 10 mg Tazobactam pro kg Körpergewicht / alle 6 Stunden	Neutropenische Kinder mit Fieber und Verdacht auf bakterielle Infektionen*
100 mg Piperacillin / 12,5 mg Tazobactam pro kg Körpergewicht / alle 8 Stunden	Komplizierte intraabdominelle Infektionen*

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

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 Arzneimittels überwacht werden; Dosis und Anwendungsintervall sind entsprechend anzupassen):

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Noridem (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 g Tazobactam / kg erhalten.

Abwendung bei Kindern unter 2 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Piperacillin/Tazobactam Noridem 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 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 Noridem 4 g/0,5 g wird als intravenöse Infusion (über 30 Minuten) verabreicht.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Vor Einleitung einer Behandlung mit Piperacillin-Tazobactam Noridem sollte die Vorgeschichte des Patienten im Hinblick auf vorangegangene Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, Beta-Laktam-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 Nebenwirkungen der Haut, wie zum Beispiel das Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermolysis acuta toxica, Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen sowie akute generalisierte pustulöse Exantheme, auslösen (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei Patienten Ausschläge auftreten, sollten sie engmaschig überwacht werden und, falls es zu einem Voranschreiten der Läsionen kommt, sollte Piperacillin/Tazobactam abgesetzt werden.

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.

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 Noridem abgesetzt werden.

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

Bei einigen Patienten, die Beta-Laktam-Antibiotika erhalten haben, wurden Blutungen beobachtet. Diese Reaktionen gingen manchmal mit abnormalen Gerinnungswerten wie z. B. Gerinnungszeit, Thrombozytenaggregation und Prothrombinzeit einher, und werden häufiger bei Patienten mit Nierenversagen beobachtet. Sobald Blutungen auftreten, sollten die Antibiotikatherapie abgebrochen und geeignete Gegenmaßnahmen eingeleitet werden.

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

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

Dieses Arzneimittels enthält 216,2 mg Natrium pro Dosis. Dies entspricht 10,81 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g mit der Nahrung.

Die maximale tägliche Dosis dieses Arzneimittels enthält 864,8 mg Natrium. Dies entspricht 43,24 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g mit der Nahrung.

Piperacillin/Tazobactam 4 g/0,5 g gilt als reich an Natrium. Dies sollte insbesondere bei Personen mit salzarmer Diät berücksichtigt werden.

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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Auf Grund seiner möglichen Nierentoxizität (siehe Abschnitt 4.8), sollte Piperacillin/Tazobactam nur mit Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Hämodialyse-Patienten angewendet werden. Die intravenöse Dosierung und Anwendungsintervalle sollten dem Grad der renalen Funktionsstörung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

In einer Sekundäranalyse mit Daten einer großen kontrollierten multizentrischen, randomisierten Studie, bei der die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach Verabreichung häufig verwendeter Antibiotika bei schwerkranken Patienten untersucht wurde, war die Anwendung von Piperacillin/Tazobactam mit einer niedrigeren Rate der reversiblen GFR-Verbesserung assoziiert, verglichen mit anderen Antibiotika.

Diese Sekundäranalyse kam zu dem Schluss, dass Piperacillin/Tazobactam ein Grund für die verzögerte renale Erholung bei diesen Patienten war.

Die kombinierte Anwendung von Piperacillin/Tazobactam und Vancomycin kann mit einer erhöhten Inzidenz akuter Nierenschädigungen verbunden sein. (siehe Abschnitt 4.5)

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 Muskelrelaxans in Gegenwart von Piperacillin verlängert sein könnte.

Antikoagulantien

Bei gleichzeitiger Gabe von Heparin, oralen Antikoagulantien oder 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

Im Vergleich zu einer alleinigen Behandlung mit Vancomycin haben Studien eine gesteigerte Inzidenz für akute Nierenschädigungen bei Patienten festgestellt, denen gleichzeitig Piperacillin/Tazobactam und Vancomycin verabreicht wurde. (siehe Abschnitt 4.4)

Manche dieser Studien berichteten, dass die Wechselwirkung abhängig von der Vancomycin-Dosis 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 Noridem enzymatische Verfahren der Glukosemessung im Urin verwendet werden.

Einige chemische Methoden zur Eiweißbestimmung im Urin können zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Die Eiweißbestimmung mit Teststreifen wird nicht beeinflusst.

Der direkte Coombs-Test kann positiv ausfallen.

Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-Tests können bei Patienten mit Piperacillin/Tazobactam Noridem falsch-positive Ergebnisse aufweisen. Bei der Verwendung des Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-Tests wurde über Kreuzreaktionen zwischen nicht vom *Aspergillus* abstammenden Polysacchariden und Polyfuranosen berichtet.

Positive Testergebnisse dieser oben genannten Assays bei Patienten mit Piperacillin/Tazobactam Noridem sollten durch andere diagnostische Verfahren bestätigt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Piperacillin und Tazobactam sind plazentagängig. Piperacillin/Tazobactam sollten 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.

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 zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung ist Diarrhoe (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen).

Bei den schweren Nebenwirkungen treten pseudomembranöse Kolitis und Epidermolysis acuta toxica bei 1 bis 10 von 10.000 Behandelten auf. Die Häufigkeiten für Panzytopenie, anaphylaktischen Schock und Stevens-Johnson-Syndrom sind auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

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

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candida Infektion*		Pseudomem- branöse Kolitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombo- zytopenie, Anämie*	Leukopenie	Agranulo- zytose	Panzytopenie*, Neutropenie, hämolytische Anämie, Thrombozytose*, Eosinophilie*

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ bis < 1/10)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis < 1/100)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems					anaphylaktoider Schock*, anaphylaktischer Schock*, anaphylaktoide Reaktion*, anaphylaktische Reaktion*, Überempfindlichkeit *
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			Hypokali- ämie		
Psychische Erkrankungen		Schlaflosig- keit			Delirium*
Erkrankungen des Nervensystems		Kopf- schmerzen	Krampf- anfälle*		
Gefäß- erkrankungen			Hypotonie, Phlebitis, Thrombo- phlebitis, Phlebitis, Hitze- wallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Epitaxis	Eosinophilzellige Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointes- tinaltrakts	Diar- rhoe,	Abdominal- schmerzen, Erbrechen, Obstipation, Übelkeit Dyspepsie		Stomatitis	
Leber- und Gallen- erkrankungen					Hepatitis*, Ikterus

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ bis < $1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis < $1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis < $1/1.000$)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Ausschlag, Pruritus	Erythema multiforme*, Urtikaria, makulo- papulöse Ausschläge	Epidermo- lysis acuta toxica*	Stevens-Johnson- Syndrom*, Dermatitis exfoliativa, Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)*, Akut generalisierendes pustulöses Exanthem (AGEP)*, bullöse Dermatitis, Purpura
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen			Arthralgie, Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Nierenversagen, tubulo- interstitielle Nephritis*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort		Pyrexie, Reaktionen an der Injektions- stelle	Schüttelfrost		

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ bis < 1/10)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis < 1/100)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Unter- suchungen		Alaninamino- transferase erhöht, Aspartat- amino- transferase erhöht, Gesamtpro- tein erniedrigt, Coombs-Test direkt positiv, Kreatinin im Blut erhöht, Alkalische Phosphatase im Blut, erhöht, Blutharnstoff erhöht, Verlänger- ung der aktivierten partiellen Thromboplas- tinzeit	Glukose im Blut erniedrigt, Bilirubin im Blut erhöht, Prothrombin- zeit verlängert		Blutungszeit verlängert, Gamma- Glutamyltransferase erhöht

*UAW nach Markteinführung identifiziert

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

Beta-Lactam-Antibiotika-Klasseneffekte

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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 Diarrhoe, 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. Beta-Lactamase-Inhibitoren ATC-Code: J01CR05

Wirkmechanismus

Piperacillin, ein halbsynthetisches Breitband-Penicillin, übt eine bakterizide Wirkung aus, indem es sowohl die Septum- als auch die Zellwandsynthese hemmt.

Tazobactam, ein in seiner Struktur mit den Penicillinen verwandtes Beta-Laktam, ist ein Hemmer vieler Beta-Laktamasen, die häufig zu einer Resistenz gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen führen, aber es hemmt nicht die AmpC-Enzyme oder Metallo-Beta-Laktamasen. Tazobactam erweitert das antibiotische Spektrum von Piperacillin, so dass viele Beta-Laktamase-bildende Bakterien mit eingeschlossen werden, die eine Resistenz gegen Piperacillin allein gebildet haben.

Pharmakokinetischer/pharmakodynamischer Zusammenhang

Der Zeitraum oberhalb der minimalen Hemmkonzentration ($T > \text{MHK}$) wird als der wichtigste pharmakodynamische Parameter für die Wirksamkeit von Piperacillin angesehen.

Resistenzmechanismus

Die zwei wichtigen Resistenzmechanismen von Piperacillin/Tazobactam sind:

- Inaktivierung der Piperacillin-Komponente durch jene Beta-Laktamasen, die nicht durch Tazobactam gehemmt werden: Beta-Laktamasen der Molekularklassen B, C und D.
- Veränderung der Penicillin-bindenden Proteine (PBP), dies führt zu einer reduzierten Affinität von Piperacillin für das molekulare Ziel im Bakterium.

Zudem können, insbesondere bei gramnegativen Bakterien, Veränderungen bei der Permeabilität der bakteriellen Membran sowie eine Expression von Multidrug-Efflux-Transportern zu einer bakteriellen Resistenz gegen Piperacillin/Tazobactam beitragen bzw. diese verursachen.

Grenzwerte

Klinische MHK-Grenzwerte für Piperacillin/Tazobactam (EUCAST, Clinical Breakpoint Table Version 14.0, gültig ab dem 2024-01-01). Im Rahmen der Empfindlichkeitstests wurde die Konzentration von Tazobactam auf 4 mg/l festgelegt.

Erreger	Speziesbedingte Grenzwerte ($S \leq R >$), $>$), mg/l von Piperacillin
---------	---

<i>Enterobacterales</i> (vormals Enterobacteriaceae)	8/8
<i>Pseudomonas</i> spp.	0.001/16
<i>Staphylococcus</i> spp.	Hinweis ^{1,2}
<i>Enterococcus</i> spp.	Hinweis ³
<i>Streptococcus</i> Gruppen A, B, C, und G ⁵	Hinweis ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁵	Hinweis ^{6,7}
Streptokokken der Viridans-Gruppe ⁵	Hinweis ⁸
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.25/0.25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Hinweis ⁹
<i>Bacteroides</i> spp.	2/2
<i>Prevotella</i> spp.	Hinweis ^{10,11}
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0.5/0.5 ¹⁰
<i>Clostridium perfringens</i>	0.5/0.5 ¹⁰
<i>Cutibacterium acnes</i>	Hinweis ^{10,11}
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
<i>Vibrio</i> spp.	1/1

¹ Die meisten Staphylokokken sind Penicillinase-Produzenten, und einige sind methicillinresistent. Beide Mechanismen machen sie resistent gegen Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin und Ticarcillin. Staphylokokken, die empfindlich auf Benzylpenicillin und Cefoxitin reagieren, können als empfindlich für alle Penicilline eingestuft werden. Staphylokokken, die resistent gegen Benzylpenicillin, aber empfindlich gegen Cefoxitin sind, sind empfindlich gegen β -Laktamasehemmer-Kombinationen, den Isoxazolympenicillinen (Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin) und Nafcillin. Bei oral verabreichten Wirkstoffen sollte darauf geachtet werden, dass eine ausreichende Exposition am Ort der Infektion erreicht wird. Isolate, die sich als resistent gegen Cefoxitin erweisen, sind gegen alle Penicilline resistent. Es gibt derzeit keine Methode, mit der die Penicillinase-Produktion bei allen Staphylokokkenarten zuverlässig nachgewiesen werden kann, doch kann die Methicillin-Resistenz wie beschrieben mit Cefoxitin nachgewiesen werden.

² Ampicillin-empfindliche *S. Saprophyticus* sind *mecA*-negativ und empfindlich für Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (ohne oder mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor).

³ Bei *E. faecalis* ist die Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (mit und ohne Beta-Lactamase-Inhibitor) der erwartete Phänotyp, während bei *E. faecium* eine Resistenz üblich ist. Gegen Ampicillin resistente Isolate können als resistent gegen Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (mit oder ohne Inhibitor) gemeldet werden. Bei *E. faecalis*, die sich im Diskusdiffusionstest als resistent gegen Ampicillin erweisen, ist dies mit einem MHK-Test zu bestätigen.

⁴ Die Empfindlichkeit der Streptokokkengruppen A, B, C und G gegenüber Penicillinen wird aus der Benzylpenicillin-Empfindlichkeit abgeleitet (andere Indikationen als Meningitis), mit Ausnahme von Phenoxymethylpenicillin und Isoxazolympenicillinen für Streptokokkengruppe B, bei denen eine Therapie mit einem dieser Wirkstoffe als ungeeignet gilt.

⁵ Die Zugabe eines Beta-Lactamase-Hemmers bringt keinen zusätzlichen klinischen Nutzen.

⁶ Zum Ausschluss von Beta-Lactam-Resistenzmechanismen ist der Oxacillin-1 μ g- Test oder ein Benzylpenicillin-MIC-Test zu verwenden. Wenn das Screening negativ ist (Oxacillin-Hemmzone ≥ 20 mm oder Benzylpenicillin-MHK $\leq 0,06$ mg/l), können alle Beta-Lactam-Wirkstoffe, für die klinische Breakpoints verfügbar sind, einschließlich derjenigen mit "Hinweis", ohne weitere Tests als empfindlich gemeldet werden, mit Ausnahme von Cefaclor, das, falls gemeldet, als "empfindlich, erhöhte Exposition" gemeldet werden sollte. Wenn das Screening positiv ist (Hemmzone < 20 mm oder Benzylpenicillin-MHK $> 0,06$ mg/l):

- Oxacillin-Hemmzone 9-19 mm: Empfänglich (S) ohne weitere Tests melden für: Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (ohne und mit Beta-Lactamase-Inhibitor), Cefepime, Cefotaxim, Ceftarolin, Ceftobiprol, Ceftriaxon, Imipenem und Meropenem.
- Oxacillin-Hemmzone < 9 mm: Führen Sie Empfindlichkeitstests für den betreffenden Erreger durch und interpretieren Sie die Ergebnisse entsprechend den Bruchpunkten.

Dieser Leitfaden gilt auch für Meningitis-Breakpoints.

⁷ Die Empfindlichkeit kann von Ampicillin abgeleitet werden (andere Indikationen als Meningitis).

⁸ Benzylpenicillin (MHK oder Scheibendiffusion) kann zum Screening auf Beta-Lactam-Resistenz bei Streptokokken der Viridans-Gruppe verwendet werden. Isolate, die als Screening-negativ eingestuft werden, können als empfindlich gegenüber Betalaktam-Wirkstoffen gemeldet werden, für die klinische Bruchpunkte 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.

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

⁹ Die Empfindlichkeit kann von Amoxicillin-Clavulansäure abgeleitet werden.

¹⁰ Isolate, die für Benzylpenicillin empfindlich sind, können ohne weitere Tests als empfindlich für alle Beta-Lactam-Wirkstoffe mit Haltepunkten (einschließlich derer mit "Note") gemeldet werden. Isolate, die gegen Benzylpenicillin resistent sind, sollten auf ihre Anfälligkeit für einzelne Wirkstoffe getestet werden.

¹¹ Bei sehr niedrigen Konzentrationen von Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin in Hemmstoffkombinationen ist die antimikrobielle In-vitro-Aktivität der festgelegten Hemmstoffkonzentration (2 mg/l für Clavulansäure und 4 mg/l für Sulbactam und Tazobactam) so hoch, dass artefaktisch niedrige MHK-Werte erzielt werden können. Daher können keine Grenzwerte angegeben werden. Dies gilt nicht für die Scheibendiffusion, bei der die Konzentration des Inhibitors proportional zur Konzentration des Wirkstoffs abnimmt.

Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann geographisch und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Gegebenenfalls ist der Rat eines Experten einzuholen, wenn die lokale Prävalenz einer Resistenz den Nutzen der Anwendung des Wirkstoffs zumindest bei einigen Infektionen in Frage stellt.

Zusammenfassung relevanter Spezies im Hinblick auf deren Empfindlichkeit gegen Piperacillin / Tazobactam	
ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES	
<u>Aerobe grampositive Mikroorganismen</u>	<i>Enterococcus faecalis</i> (nur Ampicillin- oder Penicillin-anfällige Isolate) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (nur Methicillin-empfindliche Isolate) Staphylokokken-Spezies – Koagulase-negativ (nur Methicillin-empfindliche Isolate) <i>Streptococcus pyogenes</i> (Streptokokken der Gruppe A) [†] <i>Streptococcus agalactiae</i> (Streptokokken der Gruppe B) [†]
<u>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</u>	<i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobe grampositive Mikroorganismen</u>	<i>Clostridium</i> -Spezies <i>Eubacterium</i> -Spezies <i>Anaerobe Gram-positive Kokken</i> ^{††}
<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 pneumonia</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 grampositive Mikroorganismen</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<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>Chlamydia pneumonia</i>
<i>Mycoplasma pneumonia</i>
[†] Streptokokken sind keine β -Laktamase-produzierenden Bakterien; die Resistenz bei diesen Organismen beruht auf Veränderungen der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) und daher sind anfällige Isolate allein für Piperacillin anfällig. Eine Penicillin-Resistenz ist bei <i>S. pyogenes</i> nicht bekannt. ^{††} Einschließlich <i>Anaerococcus</i> , <i>Fingoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> , und <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Merino-Studie (Blutstrominfektionen durch ESBL- produzierende Bakterien)

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

Insgesamt 23 von 187 Patienten (12,3 %), die Piperacillin/Tazobactam erhielten, erreichten den primären Endpunkt der 30-Tage-Mortalität, verglichen zu 7 von 191 (3,7 %) der Patienten, die Meropenem erhielten (Risikodifferenz, 8,6 % [1-seitiges 97,5 % CI - ∞ bis 14,5 %]; P = 0,90 für Nicht-Unterlegenheit). Der Unterschied verfehlte die Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 5 %.

Die Effekte waren in einer Analyse der Per-Protocol-Population konsistent: 18 von 170 Patienten (10,6 %) erreichten den primären Endpunkt in der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe im Vergleich zu 7 von 186 (3,8 %) in der Meropenem-Gruppe (Risikodifferenz, 6,8 % [einseitiges 97,5 % CI, - ∞ bis 12,8 %]; P = 0,76 für Nicht-Unterlegenheit).

Die klinische und mikrobiologische Ausheilung der Infektion (sekundäre Endpunkte) an Tag 4 erfolgte bei 121 von 177 Patienten (68,4 %) in der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe im Vergleich zu 138 von 185 (74,6 %) Patienten, die Meropenem erhielten (Risikodifferenz, 6,2 % [95 % CI - 15,5 bis 3,1 %]; P = 0,19). Für die sekundären Endpunkte waren die statistischen Tests zweiseitig, wobei ein P < 0,05 als signifikant angesehen wurde.

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

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.

Kinder und Jugendliche

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse war die geschätzte Clearance mit einem Durchschnittswert (SE) für die Population von 5,64 (0,34) ml/min/kg bei Patienten im Alter von 9 Monaten bis zu 12 Jahren vergleichbar mit erwachsenen Patienten. Die Piperacillin-Clearance wird bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2-9 Monaten auf 80 % dieses Wertes geschätzt. Der Mittelwert (SE) der Population für das Piperacillin-Verteilungsvolumen ist 0,243 (0,011) l/kg und altersunabhängig.

Ältere Patienten

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

Rassenzugehörigkeit

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Karzinogenitätsstudien wurden mit Piperacillin / Tazobactam nicht durchgeführt.

In einer Fertilitäts- und allgemeinen Reproduktionsstudie mit Ratten, bei der Tazobactam oder die Kombination Piperacillin/Tazobactam intraperitoneal verabreicht wurde, wurden – zusätzlich zu Toxizitäten beim Muttertier – eine Verkleinerung des Wurfs und ein gehäuftes Auftreten von verzögerter Ossifikation und Variationen der Rippen bei den Föten beobachtet. Die Fertilität der F1-Generation und die embryonale Entwicklung der F2-Generation waren nicht beeinträchtigt.

Teratogenitätsstudien an Mäusen und Ratten, denen Tazobactam oder die Kombination Piperacillin / Tazobactam intravenös verabreicht wurde, führten bei für das Muttertier toxischen Dosen zu einem geringfügig reduzierten Gewicht der Rattenfetten, zeigten jedoch keine teratogenen Effekte.

Nach intraperitonealer Verabreichung von Tazobactam oder der Kombination Piperacillin/Tazobactam an Ratten wurden eine beeinträchtigte peri-/postnatale Entwicklung (reduziertes Gewicht und erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere, Zunahme der Todgeburten) und Toxizitäten beim Muttertier beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

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

Immer wenn Piperacillin/Tazobactam Noridem zusammen mit einem anderen Antibiotikum (z. B. Aminoglykoside) angewendet wird, müssen die Wirkstoffe getrennt voneinander verabreicht werden. Das *in vitro* Mischen von Beta-Laktam Antibiotika mit einem Aminoglykosid kann zu einer erheblichen Inaktivierung des Aminoglykosids führen.

Ringer-Lactat-Lösung (Hartmann's) ist nicht kompatibel mit Piperacillin/Tazobactam Noridem. Piperacillin/Tazobactam Noridem sollte in einer Spritze oder Infusionsflasche nicht mit anderen Wirkstoffen gemischt werden, da die Kompatibilität nicht nachgewiesen wurde.

Aufgrund chemischer Instabilität darf Piperacillin/Tazobactam Noridem nicht mit Lösungen verwendet werden, die nur Natriumhydrogencarbonat enthalten.

Piperacillin/Tazobactam Noridem darf nicht zu Blutprodukten oder Albuminhydrolysaten hinzugefügt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre

Rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für bis zu 24 Stunden bei Aufbewahrung in einem Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen, sofern eines der kompatiblen Lösungsmittel zur Rekonstitution verwendet wurde (siehe Abschnitt 6.6).

Auf 50 ml verdünnte Infusionslösung

Nach der Rekonstitution wurde die chemische und physikalische Anbruchstabilität der verdünnten Infusionslösungen für bis zu 24 Stunden, bei Aufbewahrung in einem Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen, sofern eines der kompatiblen Lösungsmittel zur weiteren Verdünnung der rekonstituierten Lösung mit den vorgegebenen Verdünnungsvolumina verwendet wurde (siehe Abschnitt 6.6).

Die oben angeführten Lagerungsbedingungen der rekonstituierten und der weiter verdünnten Lösung sind nicht als zusätzlich anzusehen. (d.h. die Lösungen können nicht 24 Stunden +24 Stunden gelagert werden).

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus sollte die rekonstituierte und verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wenn die Lösungen nicht sofort nach der Zubereitung verwendet werden, unterliegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen des gebrauchsfertigen Arzneimittels vor der Anwendung der Verantwortung des Anwenders und sollen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, außer wenn die Rekonstitution und Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt wurde.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflaschen: Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution/Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 mL-Durchstechflaschen aus Glas (Ph.Eur., Typ I oder Typ III) verschlossen mit einem Gummistopfen (Ph. Eur., Typ I) und mit einer Aluminium/Kunststoff Flip-off-Verschlusskappe.

Packungsgrößen von 1, 5, 10 oder 20 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Intravenöse Anwendung

Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche mit dem Lösungsmittelvolumen, das unten in der Tabelle angegeben ist, verwenden Sie dabei eines der für die Rekonstitution kompatiblen Lösungsmittel. Bis zur Auflösung des Inhalts schwenken. Bei durchgehender Schwenkung erfolgt die Rekonstitution normalerweise innerhalb von 5 bis 10 Minuten (Einzelheiten zur Handhabung finden Sie weiter unten).

Inhalt der Durchstechflasche	Volumen des Lösungsmittels*, das zur Durchstechflasche zugegeben werden muss.
4 g / 0,5 g (4 g Piperacillin and 0,5 g Tazobactam)	20 ml

*Für die Rekonstitution kompatible Lösungsmittel:

- 0,9 %ige (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke
- steriles Wasser für Injektionszwecke
- Glukose 5 %

Die rekonstituierte Lösung sollte mit einer Spritze aus der Durchstechflasche entnommen werden. Wenn gemäß Anweisung rekonstituiert wurde, ergibt der mit der Spritze entnommene Inhalt der Durchstechflasche 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) weiterverdünnt werden:

- steriles Wasser für Injektionszwecke ⁽¹⁾
- 0,9 %ige (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke
- Glukose 5 %
- Dextran 6 % in 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid

⁽¹⁾ Je Dosis beträgt das maximal empfohlene Volumen an sterilem Wasser für Injektionszwecke 50 ml.

Gabe zusammen mit Aminoglykosiden

Aufgrund der *in vitro* Inaktivierung der Aminoglykoside durch Beta-Laktam Antibiotika, wird empfohlen, Piperacillin/Tazobactam Noridem und Aminoglykoside getrennt zu verabreichen. Wenn eine Behandlung zusammen mit Aminoglykosiden angezeigt ist, sollten Piperacillin/Tazobactam Noridem und die Aminoglykoside getrennt voneinander rekonstituiert und verdünnt werden.

Verdrängungsvolumen

Piperacillin/Tazobactam Noridem 4 g/0,5 g verdrängt ein Volumen von 3,12 ml.

Hinweise zu Inkompatibilitäten, siehe Abschnitt 6.2.

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

Nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou, Mitsi Building 3, Suite 115
1065 Nicosia
Zypern

Mitvertrieb:

DEMO Pharmaceuticals GmbH
Airport Business Center
Am Söldnermoos 17
85399 Hallbergmoos
Deutschland
Tel: 0811-555445-0

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

78591.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04.Juli 2012
Verlängerung von Zulassungen: 26.April.2018

10. STAND DER INFORMATION

28/02/2024

11. VERKAUFSBEGRENZUNG

Verschreibungspflichtig