

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
216 mg (9,4 mmol) Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Weißes bis weißliches 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 Pneumonien, einschließlich nosokomialer und ventilatorassoziierte Pneumonien
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
- Komplizierte intra-abdominale Infektionen
- Komplizierte Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes (einschließlich Infektionen bei diabetischem Fußsyndrom)

Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt, oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird.

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

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

Kinder von 2 bis 12 Jahren

– Komplizierte intra-abdominale Infektionen
Piperacillin/Tazobactam kann zur Behandlung von neutropenischen Kindern mit Fieber angewendet werden, wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion besteht.

Offizielle Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

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

Erwachsene und JugendlicheInfektionen

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

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

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

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

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

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

Hämodialysepatienten 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

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, im Bezug zur Indikation oder Erkrankung:

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

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

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam (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 in einem Bereich 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 des Patienten orientieren.

Art der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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 sollte die Vorgeschichte des Patienten im Hinblick auf vorangegangene Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, andere Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Cephalosporine, Monobactame oder Carbapeneme) und andere Allergene sorgfältig abgeklärt werden. Bei Patienten, die eine Therapie mit Penicillinen einschließlich Piperacillin/Tazobactam erhielten, wurde über schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen [einschließlich Schock]) berichtet. Das Risiko des Auftretens dieser Überempfindlichkeitsreaktionen ist bei Patienten mit bekannter Empfindlichkeit gegen multiple Allergene erhöht. 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, toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen und akute generalisierte exanthematische Pustulose hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die einen Hautausschlag entwickeln, müssen daher engmaschig überwacht und die Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam muss abgebrochen werden, falls die Läsionen fortschreiten.

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 abgesetzt werden.

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

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

Es können Leukopenie und Neutropenie auftreten, insbesondere während einer länger andauernden Therapie. Daher sollte die hämopoetische Funktion in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

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).

Bei Patienten mit geringen Kaliumreserven oder bei Patienten unter Begleitmedikamenten, die die Kaliumwerte verringern können, kann es zu einer Hypokaliämie kommen. Daher wird empfohlen, bei diesen Patienten in regelmäßigen Abständen Elektrolytbestimmungen durchzuführen.

Niereninsuffizienz

Aufgrund seines nephrotischen Potenzials (siehe Abschnitt 4.8) darf Piperacillin/Tazobactam bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und bei Hämodialysepatienten nur mit Vorsicht angewendet werden. Die intravenösen Dosen und die Anwendungsintervalle müssen je nach Ausmaß der Nierenfunktionsstörung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

In einer Sekundäranalyse von Daten aus einer großen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie, bei der die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach Gabe häufig angewendeter Antibiotika bei kritisch kranken Patienten untersucht wurde, war Piperacillin/Tazobactam mit einer langsameren Wiederherstellung der GFR verbunden als die anderen Antibiotika. Die Sekundäranalyse kam zu dem Schluss, dass Piperacillin/Tazobactam bei diesen Patienten die Ursache der verzögerten renalen Erholung war.

Bei Kombination von Piperacillin/Tazobactam und Vancomycin kann es möglicherweise vermehrt zu akutem Nierenversagen kommen (siehe Abschnitt 4.5).

Piperacillin/Tazobactam Stragen 4 g / 0,5 g enthält 216 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 10,8% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme. Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels entspricht 43,2% der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme. Piperacillin/Tazobactam Stragen 4 g / 0,5 g ist reich an Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

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 Funktion der Blutplättchen beeinflussen, sollten die entsprechenden Gerinnungsparameter häufiger und regelmäßig überwacht werden.

Methotrexat

Piperacillin kann die Ausscheidung von Methotrexat vermindern. Daher sollten bei Patienten, die mit Methotrexat behandelt werden, die Methotrexat-Spiegel überwacht werden, um Toxizitäten durch die Substanz zu vermeiden.

Probenecid

Wie bei 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 mäßiger 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. Eine Inaktivierung von Tobramycin und Gentamicin durch Piperacillin wurde bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz gezeigt. Informationen zur Anwendung von Piperacillin/Tazobactam mit Aminoglykosiden sind den Abschnitten 6.2 und 6.6 zu entnehmen.

Vancomycin

In Studien wurde bei Patienten, die gleichzeitig Piperacillin/Tazobactam und Vancomycin erhielten, eine höhere Inzidenz von akutem Nierenversagen beobachtet als bei

solchen, die nur mit Vancomycin behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4). In manchen dieser Studien wurde berichtet, dass die Interaktion abhängig von der Dosis von Vancomycin ist.

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

In einer begrenzten Zahl retrospektiver Studien wurde jedoch bei Patienten, die gleichzeitig Piperacillin/Tazobactam und Vancomycin erhielten, eine höhere Inzidenz von akuten Nierenschädigungen beobachtet als bei solchen, die nur mit Vancomycin behandelt wurden.

Auswirkungen auf Laborwerte

Wie bei 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 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.

Platelia Aspergillus EIA-Tests der Bio-Rad Laboratories GmbH können bei mit Piperacillin/Tazobactam behandelten Patienten falsch-positive Ergebnisse aufweisen.

Es wurde über Kreuzreaktionen von Nicht-*Aspergillus*-Polysacchariden und -Polyfuranosen mit dem Platelia *Aspergillus* EIA-Test der Bio-Rad Laboratories GmbH berichtet.

Positive Testergebnisse dieser oben genannten Assays bei Patienten, die Piperacillin/Tazobactam erhalten, sollten durch andere diagnostische Verfahren bestätigt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es 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 passieren die Plazentaschranke. Daher sollte Piperacillin/Tazobactam während der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung gegeben werden, das heißt, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für die Schwangere und den Fetus überwiegt.

Stillzeit

Piperacillin ist in niedriger Konzentration in der Muttermilch nachweisbar. Die Konzentration von Tazobactam in der Muttermilch wurde nicht untersucht. Stillende Mütter sollten nur behandelt werden, wenn der er-

wartete Nutzen die möglichen Risiken für die Frau und das Kind überwiegt.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigste Nebenwirkung (bei 1 von 10 Patienten) ist Durchfall.

Zu den schwersten Nebenwirkungen zählen pseudomembranöse Kolitis und toxische epidermale Nekrolyse, die bei 1 bis 10 von 10.000 Patienten auftreten. Die Häufigkeit von Panzytopenie, anaphylaktischem Schock und Stevens-Johnson-Syndrom ist auf Grundlage der derzeit verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

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

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 (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candida-Infektion*		pseudomembranöse Kolitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie, Anämie *	Leukopenie	Agranulozytose	Panzytopenie*, Neutropenie, hämolytische Anämie*, Thrombozytose*, Eosinophilie*
Erkrankungen des Immunsystems					anaphylaktischer Schock, anaphylaktischer Schock*, anaphylaktische Reaktion*, anaphylaktische Reaktion*, Überempfindlichkeit*
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen			Hypokaliämie		
Psychiatrische Störungen		Schlaflosigkeit			Delirium*
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Krampfanfälle*		
Gefäßkrankungen			Hypotonie, Thrombophlebitis, Phlebitis, Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Epistaxis	Eosinophile Neutropenie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Dyspepsie		Stomatitis	

Fortsetzung Tabelle

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 (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Leber- und Gallenerkrankungen					Hepatitis*, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschläge, Pruritus	Erythema multiforme*, Urtikaria, makulopapulöse Ausschläge*	Toxische epidermale Nekrolyse*	Stevens-Johnson-Syndrom*, exfoliative Dermatitis, Arzneimittelreaktion 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, Erhöhung von Aspartataminotransferase, Reduzierung der Proteine insgesamt, reduzierte Blut-Albuminwerte, positiver direkter Coombs-Test, erhöhter Kreatinin-Blutspiegel, Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut, erhöhte Blutharnstoffwerte, Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit	reduzierte Blutzuckerwerte, erhöhte Blut-Bilirubinwerte, Verlängerung der Prothrombinzeit		verlängerte Blutungsdauer, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase

*Nebenwirkungen aus der Anwendungsbeobachtung

Bei Patienten mit Mukoviszidose war die Therapie mit Piperacillin mit einer erhöhten Häufigkeit von Fieber und Hautausschlag verbunden.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Es liegen Berichte zu Überdosierungen von Piperacillin/Tazobactam nach Markteinführung vor. Die Mehrzahl der beobachteten Symptome, u.a. Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, entsprachen denen, die auch bei den üblichen empfohlenen Dosierungen auftreten. Bei intravenös angewendeten Dosen, die höher sind als die empfohlenen Dosen, kann es zu neuromuskulären Erregungszuständen oder Krämpfen kommen (insbesondere bei gleichzeitig bestehender Niereninsuffizienz).

Behandlung

Im Fall einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam abgebrochen werden. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Eine unterstützende, symptomatische Behandlung entsprechend dem klinischen Zustand des Patienten sollte eingeleitet werden.

Überhöhte Serumspiegel von Piperacillin und/oder Tazobactam können durch Dialyse reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung. Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren; ATC-Code: J01CR05

Wirkmechanismus

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

Tazobactam, ein in seiner Struktur mit den Penicillinen verwandtes Beta-Laktam, ist ein Inhibitor vieler Beta-Laktamasen, die häufig zu einer Penicillin- und Cephalosporinresistenz führen, aber es hemmt nicht die AmpC-Enzyme oder Metallo-Beta-Laktamasen. Tazobactam erweitert das antibakterielle Wirkungsspektrum von Piperacillin, so dass viele Beta-Laktamase-bildende Bakterien

eingeschlossen werden, die eine Resistenz gegen Piperacillin allein gebildet haben.

Pharmakokinetischer/pharmakodynamischer Zusammenhang

Der Zeitraum oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (T>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 Molekülklassen 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-Membrantransportern zu einer bakteriellen Resistenz gegen Piperacillin/Tazobactam beitragen bzw. diese verursachen.

Grenzwerte

Klinische MHK-Grenzwerte für Piperacillin/Tazobactam (EUCAST-Tabelle für klinische Grenzwerte Version 12.0, gültig ab 1.1.2022).

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
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 0,001/16 ¹
Staphylokokken-Spezies	– ²
Enterokokken-Spezies	– ³
Streptokokken-Gruppen A, B, C und G	– ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	– ⁵
<i>Streptococcus viridans</i> -Gruppe	– ⁶
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	– ⁷
<i>Bacteroides</i> -Spezies (außer <i>B. thetaiotaomicron</i>)	8/8
<i>Prevotella</i> -Spezies	0,5/0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5

Erreger	Speziesspezifische Grenzwerte (S≤/R>), mg/l Piperacillin
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
<i>Vibrio</i> -Spezies	1/1
Nicht-spezies-spezifische (PK/PD) Grenzwerte	8/16

- 1 Für mehrere Wirkstoffe hat EUCAST Grenzwerte eingeführt, die Wildtyp-Organismen (Organismen ohne phänotypisch nachweisbare erworbene Resistenzmechanismen gegen den Wirkstoff) als „empfindlich bei erhöhter Exposition (I)“ statt als „empfindlich bei Standard-Dosierungsschema (S)“ einstuft. Die Empfindlichkeitsgrenzwerte für diese Organismus-Wirkstoff-Kombinationen werden als willkürliche „Off-Scale“-Grenzwerte von S ≤ 0,001 mg/l aufgeführt.
- 2 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. Staphylokokken, die ein negatives Testergebnis gegen Benzylpenicillin und Cefoxitin aufweisen, können als empfindlich gegen alle Penicilline eingestuft werden. Staphylokokken, die ein negatives Testergebnis gegen Benzylpenicillin aufweisen, aber empfindlich gegen Cefoxitin sind, sind empfindlich gegen Betalactamaseinhibitor-Kombinationen, die Isoxazolylpenicilline (Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin) und Nafcillin. Bei oral verabreichten Wirkstoffe ist darauf zu achten, dass eine ausreichende Exposition am Infektionsort erreicht wird. Staphylokokken, die ein negatives Testergebnis gegen Cefoxitin aufweisen, sind resistent gegen alle Penicilline. Ampicillin-empfindliche *S. saprophyticus* sind *mecA*-negativ und empfindlich gegen Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (mit oder ohne Betalactamaseinhibitor).
- 3 Die Empfindlichkeit gegen Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (mit oder ohne Betalactamaseinhibitor) kann von Ampicillin abgeleitet werden. Eine Ampicillin-Resistenz ist selten bei *E. faecalis* (anhand der MHK bestätigten), jedoch häufig bei *E. faecium*.
- 4 Die Empfindlichkeit der *Streptokokken*-Gruppen A, B, C und G gegen Penicilline wird von der Benzylpenicillin-Empfindlichkeit abgeleitet, mit Ausnahme von Phenoxymethylpenicillin und Isoxazolylpenicillinen in Bezug auf die *Streptokokken*-Gruppe B. Die *Streptokokken*-Gruppen A, B, C und G produzieren keine Betalactamase. Die Hinzufügung eines Betalactamaseinhibitors bringt keinen zusätzlichen klinischen Nutzen mit sich.

- 5 Der Oxacillin 1-µ-Testblättchen-Screeningtest oder ein Benzylpenicillin-MHK-Test sind zu verwenden, um Betalactam-Resistenzmechanismen auszuschließen. Wenn der Screeningtest negativ ist (Oxacillin-Hemmzone ≥ 20 mm oder Benzylpenicillin-MHK ≤ 0,06 mg/l), können alle Betalactam-Wirkstoffe, für die klinische Grenzwerte verfügbar sind, einschließlich solche mit einem „Hinweis“, ohne weitere Tests als empfindlich ausgewiesen werden; eine Ausnahme bildet Cefaclor, das ggf. als „empfindlich bei erhöhter Exposition (I)“ ausgewiesen werden sollte. *Streptococcus pneumoniae* produziert keine Betalactamase. Die Hinzufügung eines Betalactamaseinhibitors bringt keinen zusätzlichen klinischen Nutzen mit sich. Die Empfindlichkeit wird von Ampicillin (MHI oder Zonendurchmesser) abgeleitet.
- 6 Bei Isolaten, die empfindlich gegen Benzylpenicillin sind, kann die Empfindlichkeit von Benzylpenicillin oder Ampicillin abgeleitet werden. Bei Isolaten, die empfindlich gegen Benzylpenicillin sind, wird die Empfindlichkeit von Ampicillin abgeleitet.
- 7 Die Empfindlichkeit kann von Amoxicillin-Clavulansäure abgeleitet werden.

Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann in geographischer und zeitlicher Hinsicht variieren. Deshalb sind, insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen, aktuelle lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Piperacillin/Tazobactam bei bestimmten Infektionstypen in Frage gestellt ist, sollte gegebenenfalls eine Therapieberatung durch Experten erfolgen.

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 ^{††}

Einteilung relevanter Spezies im Hinblick auf deren Empfindlichkeit gegen Piperacillin/Tazobactam
ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES
Anaerobe gramnegative Mikroorganismen <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
Aerobe grampositive Mikroorganismen <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] <i>Streptococcus viridans</i> -Gruppe [†]
Aerobe gramnegative Mikroorganismen <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> -Spezies <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> -Spezies
VON NATUR AUS RESISTENTE ORGANISMEN
Aerobe grampositive Mikroorganismen <i>Corynebacterium jeikeium</i>
Aerobe gramnegative Mikroorganismen <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> -Spezies <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Sonstige Mikroorganismen <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>Finogoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> und <i>Peptostreptococcus spp.</i>

Merino-Studie (Blutstrominfektionen durch ESBL-produzierende Bakterien)

In einer prospektiven, randomisierten, veröffentlichten 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 im Vergleich zu 7 von 191 (3,7%) der Patienten, die Meropenem erhielten (Risikodifferenz, 8,6% [1-seitiges 97,5%

KI – ∞ bis 14,5%]; P = 0,90 für Nicht-Unterlegenheit). Der Unterschied verfehlte die Nicht-Unterlegenheits-Grenze 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 begleitenden Infektionen zusammenhängen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Spitzenkonzentrationen von Piperacillin und Tazobactam nach 30-minütiger intravenöser Infusion von 4 g/0,5 g betragen 298 µg/ml bzw. 34 µg/ml.

Verteilung

Sowohl Piperacillin als auch Tazobactam sind zu ca. 30% an Plasmaproteine gebunden. Die Proteinbindung sowohl von Piperacillin als auch von Tazobactam wird nicht vom Vorhandensein des jeweils anderen Wirkstoffs beeinflusst. Die Proteinbindung des Metaboliten von Tazobactam ist vernachlässigbar.

Piperacillin/Tazobactam wird weit in zahlreichen Geweben und Körperflüssigkeiten, einschließlich Darmschleimhaut, Gallenblase, Lunge, Galle und Knochen, verteilt. 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 unbedeutenden mikrobiologisch aktiven Desethyl-Metaboliten abgebaut. Tazobactam wird zu einem einzigen Metaboliten metabolisiert, der mikrobiologisch inaktiv ist.

Elimination

Piperacillin und Tazobactam werden renal durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden.

Piperacillin wird schnell in unveränderter Form ausgeschieden und 68% der angewendeten Dosis werden im Urin wiedergefunden. Tazobactam und sein Metabolit werden primär renal ausgeschieden, wobei 80% der applizierten Dosis in unveränderter Form und der Rest als einzelner Metabolit

mit dem Urin ausgeschieden werden. Piperacillin, Tazobactam und Desethylpiperacillin werden außerdem über die Galle ausgeschieden.

Bei einmaliger oder mehrmaliger Anwendung von Piperacillin/Tazobactam bei gesunden Probanden lag die Plasmahalbwertszeit von Piperacillin und Tazobactam zwischen 0,7 und 1,2 Stunden und war von der Dosis und Infusionsdauer unabhängig. Sowohl bei Piperacillin als auch bei Tazobactam erhöhte sich die Eliminationshalbwertszeit mit Abnahme der renalen Clearance.

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

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% der Tazobactam-Dosis in Form seines Metaboliten eliminiert werden. Bei einer Peritonealdialyse werden etwa 6% bzw. 21% der Piperacillin- bzw. Tazobactam-Dosis eliminiert, wobei bis zu 18% der Tazobactam-Dosis in Form seines Metaboliten eliminiert werden.

Pädiatrische Patienten

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

Ethnische Zugehörigkeit

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den

Menschen erkennen. Kanzerogenitätsstudien 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 verminderte Wurfgröße und eine Zunahme an Föten mit verzögerter Ossifikation und Variationen der Rippen 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 Rattenfeten, 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 Todgeburt) und Toxizitäten beim Muttertier beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

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

Grundsätzlich muss Piperacillin/Tazobactam bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Antibiotika (z. B. Aminoglykosiden) getrennt verabreicht werden. Das Mischen von Beta-Laktam-Antibiotika und einem Aminoglykosid *in vitro* kann zu einer erheblichen Inaktivierung des Aminoglykosids führen.

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

Piperacillin/Tazobactam sollte über ein separates Infusionsbesteck getrennt von anderen Arzneimitteln gegeben werden, es sei denn, die Kompatibilität ist nachgewiesen.

Wegen chemischer Instabilität sollte Piperacillin/Tazobactam nicht in natriumhydrogencarbonathaltigen Lösungen angewendet werden.

Ringer-Laktat-Lösung ist mit Piperacillin/Tazobactam nicht kompatibel.

Piperacillin/Tazobactam sollte nicht zu Blutprodukten oder Eiweißhydrolysaten zugegeben werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre

Nach Rekonstitution:

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde für

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:

- 0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke
- Wasser für Injektionszwecke⁽¹⁾
- 5%ige Glukoselösung

⁽¹⁾ Pro Dosis sollten maximal 50 ml Wasser für Injektionszwecke verwendet werden.

24 Stunden bei 2–8 °C im Kühlschrank nachgewiesen.

Nach Rekonstitution und Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten und verdünnten Lösung wurde für 48 Stunden bei 2–8 °C im Kühlschrank nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Öffnung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, darf diese normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2–8 °C aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche: Nicht über 25 °C lagern.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten/verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ-II-Glasdurchstechflasche (50 ml) mit einem Brombutyl-Gummistopfen und mit einer Aluminiumkappe mit einer Flip-off-Kappe aus Polypropylen.

Packungsgrößen: 1 × 1 Durchstechflasche, 5 × 1 Durchstechflasche, 10 × 1 Durchstechflasche, 12 × 1 Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Intravenöse Anwendung

Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche mit einem für die Rekonstitution geeigneten Lösungsmittel in der in der Tabelle angegebenen Menge.

Zur Rekonstitution leicht gegen die Durchstechflasche klopfen, um das Pulver vom Boden und den Seiten zu lösen. Benetzen Sie die gesamte Innenfläche der Durchstechflasche mit Lösungsmittel, während

Sie die Durchstechflasche ständig schütteln. Durchstechflasche bis zur Auflösung des Inhalts schütteln; die Rekonstitution erfolgt in der Regel innerhalb von 5 bis 10 Minuten (weitere Einzelheiten zur Handhabung siehe unten).

Siehe Tabelle oben

Die rekonstituierten Lösungen sollten mit einer Spritze aus der Durchstechflasche entnommen werden. Bei vorschriftsgemäßer Rekonstitution entspricht der mit der Spritze entnommene Inhalt der Durchstechflasche der auf dem Etikett ausgewiesenen 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
- 5%ige Glukoselösung

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Lösungen sind zu entsorgen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Stragen Pharma GmbH
Itterpark 6
40724 Hilden
Deutschland
Telefon: 02103- 88097-00
Telefax: 02103- 88097-10
E-Mail: info@stragen-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

68282.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11. März 2009 / 10. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

04.04.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

