Piperacillin-Tazobactam-Teva® 4 g/ 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Piperacillin/Tazobactam-Teva® 4 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Jede Durchstechflasche enthält 216 mg Natrium entsprechend 9,4 mmol.

Dieses Arzneimittel enthält keine sonstigen Bestandteile.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis cremefarbenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Erwachsene und Jugendliche

- Schwere Pneumonien, einschließlich nosokomiale und ventilatorassoziierte Pneumonien
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
- Komplizierte 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-Teva® 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-Teva® 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-Teva®* sind abhängig von Schwere und Lokalisation der Infektion sowie von den vermuteten Krankheitserregern.

Piperacillin-Tazobactam-Teva® 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.

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-Teva® 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-Teva®*** (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, 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.

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-Teva®* (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-Teva®* bei Kindern im Alter von 0-2 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-Teva® 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, 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-Teva®* 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.

Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die zum Kounis-Syndrom (akuter allergischer koronarer Arteriospasmus, der zu einem Herzinfarkt führen kann, siehe Abschnitt 4.8) führten.

Piperacillin/Tazobactam kann schwere Nebenwirkungen der Haut, wie zum Beispiel das Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen sowie akute generalisierte, exanthematische Pustulose auslösen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die einen Hautausschlag entwickeln, sollten engmaschig überwacht werden und bei Fortschreiten der Läsionen sollte *Piperacillin/Tazobactam-Teva®* 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.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von *Piperacillin/Tazobactam-Teva®* wurde über Rhabdomyolyse berichtet. Wenn Anzeichen oder Symptome einer Rhabdomyolyse beobachtet werden, sollte *Piperacillin/Tazobactam-Teva®* abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet 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-Teva®* abgesetzt werden.

Die Behandlung mit *Piperacillin/Tazobactam-Teva®* 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.

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).

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

Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Hämodialysepatienten ist Piperacillin/Tazobactam aufgrund der potenziellen Nephrotoxizität mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.8). Die intravenöse Dosis und das Anwendungsintervall sind dem jeweiligen Grad der Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

In einer Sekundäranalyse der Daten einer groß angelegten, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie zur Untersuchung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach Gabe häufig verwendeter Antibiotika bei schwer kranken Patienten wurde die Verwendung von Piperacillin/Tazobactam mit einer niedrigeren Rate einer reversiblen GFR-Verbesserung im Vergleich zu anderen Antibiotika assoziiert. Als Ergebnis der Sekundäranalyse wurde festgestellt, dass Piperacillin/Tazobactam eine Ursache der verzögerten Wiederherstellung der Nierenfunktion bei diesen Patienten war.

Die gleichzeitige Anwendung von Piperacillin/Tazobactam und Vancomycin kann mit einer erhöhten Inzidenz einer akuten Nierenschädigung assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.5).

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält 216 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 10,8 % der, von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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.

Antikoagulanzien
Bei gleichzeitiger Gabe von Heparin, oralen Antikoagulanzien 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 Halbwertzeit 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
In Studien wurde eine erhöhte Inzidenz für akute Nierenschädigungen bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Piperacillin/Tazobactam und Vancomycin eingenommen haben, im Vergleich zur Einnahme von Vancomycin allein (siehe Abschnitt 4.4). In manchen dieser Studien wurde beobachtet, dass die Interaktion von der Vancomycin-Dosis abhängig ist.

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

Auswirkungen auf Laborwerte
Wie mit anderen Penicillinen kann es bei nichtenzymatischen 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.

Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-Tests können bei Patienten mit Piperacillin/Tazobactam 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 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 Durchfall (bei 1 von 10 Patienten).

Piperacillin-Tazobactam-Teva® 4 g/ 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

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

In der nachfolgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen gemäß der MedDRA-Konvention angegeben. Innerhalb 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 (Häufigkeit 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*
Herzerkrankungen					Kounis-Syndrom*,**
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktoider Schock*, anaphylaktischer Schock*, anaphylaktoide Reaktion*, anaphylaktische Reaktion*, Überempfindlichkeit*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hypokaliämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie			Delirium*
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Krampfanfälle*		
Gefäßerkrankungen			Hypotonie, Thrombophlebitis, Phlebitis, Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Epistaxis	Eosinophile Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Bauchschmerzen, Erbrechen, Obstipation, Übelkeit, Dyspepsie		Stomatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen					Hepatitis*, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschläge, Pruritus	Erythema multiforme*, Urtikaria, makulo-papulöse	Toxische epidermale Nekrolyse*	Stevens-Johnson-Syndrom*, exfoliative Dermatitis,

			Ausschläge*		Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)*, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)*, bullöse Dermatitis, lineare IgA-Krankheit*, Purpura
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Arthralgie, Myalgie		Rhabdomyolyse*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Nierenversagen, tubulo-interstitielle Nephritis*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie, Reaktionen an der Injektionsstelle	Schüttelfrost		
Untersuchungen		Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Gesamt-Protein erniedrigt, Albumin im Blut erniedrigt, direkter Coombs-Test positiv, Kreatinin im Blut erhöht, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Blutharnstoff erhöht, Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit	Glucosewerte im Blut erniedrigt, Bilirubinwerte im Blut erhöht, verlängerte Prothrombinzeit		Verlängerte Blutungszeit, Gamma-Glutamyltransferase erhöht

* UAW nach Markteinführung identifiziert.

**Akutes Koronarsyndrom im Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion.

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 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, inklusive Beta-Laktamase-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 > 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 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 der Empfindlichkeitstestung
Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Piperacillin/Tazobactam festgelegt und sind hier aufgeführt:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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

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

Piperacillin-Tazobactam-Teva® 4 g/ 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Zusammenfassung relevanter Spezies im Hinblick auf deren Empfindlichkeit gegen Piperacillin/Tazobactam
ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecalis (nur Ampicillin- oder Penicillin-anfällige Isolate)
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus (nur Methicillin- empfindliche Isolate)
Staphylokokken-Spezies, *Koagulase-negativ* (nur Methicillin-empfindliche Isolate)
Streptococcus agalactiae (Streptokokken der Gruppe B)†
Streptococcus pyogenes (Streptokokken der Gruppe A)†
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Citrobacter koseri
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Proteus mirabilis
Anaerobe Gram-positive Mikroorganismen
Clostridium-Spezies
Eubacterium-Spezies
Anaerobe Gram-positive Kokken††
Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen
Bacteroides fragilis-Gruppe
Fusobacterium-Spezies
Porphyromonas-Spezies
Prevotella-Spezies
SPEZIES, BEI DENEN EINE ERWORBENE RESISTENZ EIN PROBLEM SEIN KÖNNTE
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecium
Streptococcus pneumoniae†
Streptococcus viridans-Gruppe†
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter-Spezies
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia spp.
Pseudomonas aeruginosa
Serratia-Spezies

VON NATUR AUS RESISTENTE ORGANISMEN
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Corynebacterium jeikeium
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Burkholderia cepacia
Legionella-Spezies
Ochrobactrum anthropi
Stenotrophomonas maltophilia
Sonstige Mikroorganismen
Chlamydophila pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

† 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 *S. pyogenes* nicht bekannt.

†† Einschließlich *Anaerococcus*, *Finegoldia*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus*, und *Peptostreptococcus 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 zusammenhingen.

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 im Gewebe 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, welcher 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 Halbwertzeit von Piperacillin und Tazobactam bei Patienten mit Leberzirrhose um etwa 25 % bzw. 18 %.

Die Halbwertzeit von Piperacillin und Tazobactam erhöht sich mit abnehmender Kreatinin-Clearance. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion erhöht sich die Halbwertzeit 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 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 Halbwertzeit von Piperacillin und Tazobactam bei älteren Patienten um 32 % bzw. 55 % verlängert. Dieser Unterschied basiert vermutlich auf der altersbedingten Veränderung der Kreatinin-Clearance.

Ethnische Herkunft
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 nichtklinischen 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 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 der Jungtiere, Zunahme der Totgeburten, erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere) und Toxizitäten beim Muttertier beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

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

Wird Piperacillin/Tazobactam gemeinsam mit einem anderen Antibiotikum (z. B. einem Aminoglykosid) angewendet, müssen die Arzneimittel getrennt angewendet werden. Das Mischen von Beta-Laktam-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.

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

Piperacillin/Tazobactam-Teva® darf nicht Blutprodukten oder Albuminhydrolysaten beigemischt werden.

Ringer-Lactat-Lösung ist mit *Piperacillin/Tazobactam-Teva®* nicht kompatibel.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:
3 Jahre

Rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche:
Die chemische und physikalische Stabilität wurde über 8 Stunden bei Lagerung unter 25 °C bzw. über 48 Stunden bei Lagerung im Kühlschrank (2-8 °C) nachgewiesen, vorausgesetzt bei der Verdünnung wurde eines der kompatiblen Lösungsmittel zur Rekonstitution verwendet (siehe Abschnitt 6.6).

Rekonstituierte Infusionslösung:
Nach der Rekonstitution/Verdünnung wurde die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung über 24 Stunden bei 25 °C und über 48 Stunden bei Lagerung im Kühlschrank (bei 2-8 °C) nachgewiesen, vorausgesetzt bei der Verdünnung wurde eines der kompatiblen Lösungsmittel zur Rekonstitution verwendet und die empfohlenen Volumen des Lösungsmittels eingehalten (siehe Abschnitt 6.6).
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte und verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Geschieht dies nicht, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor dem Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei Lagerung im Kühlschrank (2-8 °C) nicht übersteigen, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche:
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Rekonstituierte Lösung:
Lagerungsbedingungen des rekonstituierten und verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50-ml-Durchstechflasche aus Glas (Typ II) mit einem Brombutylkautschuk-Gummistopfen und einer (grünen) Flip-off-Kappe aus Aluminium/Polypropylen.

Packungsgrößen: 10 Durchstechflaschen in Umkarton

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zubereitung der rekonstituierten/verdünnten Lösung
Kompatible Verdünnungsmittel für die Rekonstitution:

- Steriles Wasser für Injektionszwecke
- Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %)

Piperacillin-Tazobactam-Teva® 4 g/ 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche *Piperacillin/Tazobactam-Teva® 4 g/0,5 g* sollte mit 20 ml einer der oben genannten Lösungsmittel rekonstituiert werden.

Zubereitung der intravenösen Infusionslösung
Die rekonstituierte Lösung sollte bis zum Erreichen des gewünschten Volumens (z. B. 50 bis 150 ml) mit einem der nachstehenden kompatiblen Verdünnungsmittel zur intravenösen Anwendung weiter verdünnt werden:

- Steriles Wasser für Injektionszwecke (empfohlenes Höchstvolumen je Dosis: 50 ml)
- Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %)
- Glucose 50 mg/ml (5 %) in Wasser für Injektionszwecke

- Glucose 50 mg/ml (5 %) in Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %)
- Dextran 60 mg/ml (6 %) in Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %)

Nur zur einmaligen Anwendung. Übrige Lösungsmengen verwerfen.

Die Rekonstitution/Verdünnung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Um eine vollständige Rekonstitution des Inhalts sicherzustellen, sollte nach Zugabe des Lösungsmittels die Durchstechflasche umgedreht und geschüttelt werden, bis sich das Pulver vollständig gelöst hat.

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.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

66530.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. September 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21.Oktober 2014

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Piperacillin-Tazobactam-Teva® 4 g/ 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: Mai 2026) finden Sie in folgender Tabelle:

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecalis
Listeria monocytogenes °
Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel) £
Staphylokokken-Spezies – Koagulase-negativ, Methicillin-empfindlich
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptokokken der Gruppe B
Streptococcus der „Viridans“-Gruppe °^
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Citrobacter koseri
Escherichia coli #
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis °
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris °
Serratia marcescens
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides fragilis-Gruppe
Fusobacterium-Spezies °
Porphyromonas-Spezies °
Prevotella-Spezies °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecium $,+
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Acinetobacter baumannii $
Acinetobacter pittii
Burkholderia cepacia
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Klebsiella pneumoniae
Klebsiella oxytoca
Morganella morganii
Pseudomonas aeruginosa ɜ

Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Corynebacterium jeikeium
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Legionella-Spezies
Stenotrophomonas maltophilia
Andere Mikroorganismen
Chlamydia pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

° 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 ≥ 10 %.

ǯ 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.