

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Eine Durchstechflasche des Pulvers zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 9,7 mmol (224 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis cremefarbenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Erwachsene und Jugendliche

- Schwere Pneumonien, einschließlich nosokomiale und ventilatorassoziierte Pneumonien
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
- Komplizierte intraabdominale 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 kann angewendet werden bei der Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber, wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion besteht. Anmerkung: Die Anwendung bei Bakteriämie durch Extended-spectrum Beta-Laktamase (ESBL) produzierende *E.coli* und *K.pneumoniae* (Ceftriaxon-unempfindlich) wird für erwachsene Patienten nicht empfohlen, siehe Abschnitt 5.1.

Kinder von 2 bis 12 Jahren

- Komplizierte intraabdominale Infektionen

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

Erwachsene und Jugendliche

Infektionen

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

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

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

Anwendungshäufigkeit	Piperacillin/Tazobactam 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 intraabdominale 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 (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 pro kg Körpergewicht bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren in Abhängigkeit von 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 intraabdominale 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 (empfohlene Dosierung)
> 50	Keine Dosisanpassung erforderlich
≤ 50	70 mg Piperacillin/8,75 mg Tazobactam/kg Körpergewicht alle 8 Stunden.

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

Kinder unter 2 Jahren

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

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

Fresenius Kabi

Hinweise zur Rekonstitution/Verdünnung 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, 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 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 schweren 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 Koronararterienkrampf, der einen Myokardinfarkt zur Folge haben kann, siehe Abschnitt 4.8) geführt haben.

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 abgesetzt 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.

Rhabdomyolyse wurde unter der Anwendung von Piperacillin/Tazobactam berichtet. Wenn Anzeichen oder Symptome einer Rhabdomyolyse beobachtet werden, ist Piperacillin/Tazobactam abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten.

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.

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, Hypertriglyceridämie, 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.

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

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

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

Niereninsuffizienz

Aufgrund der potenziellen Nierentoxizität (siehe Abschnitt 4.8) sollte Piperacillin/Tazobactam bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Hämodialysepatienten mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Die intravenöse Dosis und Anwendungintervalle sollten je nach Ausmaß der bestehenden Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2) angepasst werden.

In einer Sekundäranalyse unter Verwendung von Daten aus einer groß angelegten, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie, welche die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach Anwendung von häufig eingesetzten Antibiotika bei schwer

kranken Patienten untersucht hatte, war die Anwendung von Piperacillin/Tazobactam im Vergleich zu anderen Antibiotika mit einer geringeren Rate der reversiblen GFR-Verbesserung verbunden. Diese Sekundäranalyse kam zu dem Ergebnis, dass Piperacillin/Tazobactam die Ursache für eine verzögerte renale Besserung bei diesen Patienten war.

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

Dieses Arzneimittel enthält 224 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 11,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

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, alleine 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 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.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Piperacillin/Tazobactam 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 Fötus 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 zu den Auswirkungen 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). 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 jener Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

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

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)	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	Krampfanfall*		
Gefäßkrankungen			Hypotonie, Phlebitis, Thrombophlebitis, Hitzewallungen		

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

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)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Epistaxis	Eosinophile Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Bauchschmerzen, Erbrechen, Obstipation, Übelkeit, Dyspepsie		Stomatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen					Hepatitis*, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		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, lineare IgA-Dermatose*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Arthralgie, Myalgie		Rhabdomyolyse*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Nierenversagen, tubulointerstitielle 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.

Wirkungen der Antibiotikaklasse Beta-Laktam

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 dem 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

Aus der Anwendungsbeobachtung wurden Fälle von Überdosierung mit Piperacillin/Tazobactam berichtet. Die meisten der dabei beobachteten Symptome, darunter Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, 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 unter-

stützend und symptomatisch ausgerichtet sein.

Übermäßige Serumkonzentrationen von Piperacillin/Tazobactam können durch Hämodialyse gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Kombinationen von Penicillinen, inkl. 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 ($T > \text{MHK}$) 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. Darüber hinaus bietet Tazobactam keinen Schutz gegen ESBL (Extended-Spectrum-Beta-Laktamasen) in den Enzymgruppen der Molekularklassen A und D.
- Veränderung der Penicillin-bindenden Proteine (PBP); dies führt zu einer reduzierten Affinität von Piperacillin für das molekulare Ziel im Bakterium.

Zudem können, insbesondere bei 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 der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung anhand der Bestimmung der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (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.

Zusammenfassung relevanter Spezies im Hinblick auf deren Empfindlichkeit gegen Piperacillin/Tazobactam

ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES

Aerobe gram-positive Mikroorganismen

Enterococcus faecalis (nur Ampicillin- oder Penicillin-empfindliche Isolate)

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus, (nur Methicillin-empfindliche Isolate)

Staphylococcus Spezies, *Koagulase negativ*, (nur Methicillin-empfindliche Isolate)

Streptococcus agalactiae (Gruppe B streptococci) †

Streptococcus pyogenes (Gruppe A streptococci) †

Aerobe gram-negative Mikroorganismen

Citrobacter koseri

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

Anaerobe gram-positive Mikroorganismen

Clostridium Spezies

Eubacterium Spezies

Anaerobe gram-positive cocci ††

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 ssp.

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

† Streptococci sind keine β -Laktamase produzierenden Bakterien; die Resistenz in diesen Organismen ist auf Veränderungen in Penicillin-bindenden Proteinen (PBPs) zurückzuführen, und daher sind empfindliche Isolate empfindlich für Piperacillin allein. Eine Penicillinresistenz wurde bei *S. pyogenes* nicht berichtet.

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

Merino-Studie (Blutstrom-Infektionen durch ESBL Produzenten)

In einer publizierten, prospektiven-, parallel-Gruppen randomisierten klinischen Nichtunterlegenheits-Studie zeigte die definitive (d.h. auf in-vitro bestätigter Empfindlichkeit basierende) Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam, verglichen mit Meropenem, bei erwachsenen Patienten mit Ceftriaxon-unempfindlichen *E.coli* oder *K.pneumoniae* Blutstrom-Infektionen, keine Nichtunterlegenheit der 30-Tage-Mortalität.

Insgesamt 23 von 187 (12,3%) der in die Piperacillin/Tazobactam-Gruppe randomisierten Patienten erreichten den primären Endpunkt einer 30-Tage-Mortalität; verglichen mit 7 von 191 (3,7%) der in die Meropenem-Gruppe randomisierten Patienten (Risiko-Differenz 8,6% [1-seitig 97,5% KI- ∞ bis 14,5%]; $P = 0,90$ für Nicht-Unterlegenheit). Der Unterschied erreichte nicht die Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 5%.

Die Effekte waren konsistent in einer Analyse der Pre-Protokoll Population mit 18 von 170 Patienten (10,6%), die den primären Endpunkt in der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe erreichten, verglichen mit 7 von 186 (3,8%) in der Meropenem-Gruppe (Risiko-Differenz 6,8% [1-seitig 97,5% KI- ∞ bis 12,8%]; $P = 0,76$ für Nicht-Unterlegenheit).

Klinische und mikrobiologische Auflösung (sekundäre Endpunkte) bis Tag 4 traten bei 121 von 177 Patienten (68,4%) aus der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe auf, verglichen mit 138 von 185 (74,6%) Patienten, die in die Meropenem-Gruppe randomisiert wurden (Risiko-Differenz 6,2% [95% KI-15,5 bis 3,1%]; $P = 0,19$). Für sekundäre Endpunkte waren die statistischen Tests 2-seitig und sind mit $P < 0,05$ als signifikant erachtet.

In dieser Studie wurde ein Mortalitäts- Ungleichgewicht zwischen den Studiengruppen gefunden. Es wird angenommen, dass Todesfälle, die innerhalb der Piperacillin/Tazobactam Gruppe auftraten, eher mit zugrundeliegenden Krankheiten als mit der gleichzeitigen Infektion in Zusammenhang stehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Spitzenkonzentrationen von Piperacillin und Tazobactam nach 30-minütiger intravenöser Infusion von 4 g/0,5 g betragen 298 $\mu\text{g/ml}$ bzw. 34 $\mu\text{g/ml}$.

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

Fresenius Kabi

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 bei gesunden 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 und weitere 5 % von Tazobactam in Form seines Metaboliten. 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 Halbwertszeit von Piperacillin und Tazobactam bei älteren Patienten um 32 % bzw. 55 % länger. 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 Genotoxizität lassen die nicht-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Karzinogenitätsstudien wurden mit Piperacillin/Tazobactam nicht durchgeführt.

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

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

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 Todesgeburten) 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 Piperacillin/Tazobactam mit einem Aminoglykosid *in vitro* kann zu einer Inaktivierung des Aminoglykosids führen.

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

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

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

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

Piperacillin/Tazobactam darf nicht Blutprodukten oder Albuminhydrolysaten beigegeben werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit vor dem Öffnen:
3 Jahre.

Die chemisch-physikalische Stabilität der rekonstituierten/verdünnten Lösung wurde für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2–8 °C belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.

Wird die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen beim Anwender und sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2–8 °C betragen, sofern die Rekonstitution/Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten Bedingungen durchgeführt wurde. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50 ml Durchstechflasche aus farblosem Glas (Typ II) mit Halobutyl-Gummistopfen.
Packungsgrößen: 1, 5 und 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Inhalt der Durchstechflasche	Volumen des Lösungsmittels*, das in die Durchstechflasche zugegeben werden muss
4 g/0,5 g (4 g Piperacillin und 0,5 g Tazobactam)	20 ml

* Kompatible Lösungsmittel zur Rekonstitution:

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

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

Die rekonstituierte Lösung ist mit einer Spritze aus der Durchstechflasche aufzuziehen. Bei Einhaltung der Anweisungen zur Rekonstitution enthält das mit der Spritze aus der Durchstechflasche aufgezogene Volumen die auf dem Etikett angegebene Menge Piperacillin und Tazobactam.

Die rekonstituierte Lösung kann mit einem der folgenden kompatiblen Lösungsmittel bis zum gewünschten Volumen (z. B. 50 ml bis 150 ml) weiter verdünnt werden:

- 0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke
- 5%ige Glucoselösung
- Dextran 6 % in Natriumchloridlösung 0,9 %

Inkompatibilitäten siehe Abschnitt 6.2.

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

67720.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. Februar 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Dezember 2013

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

