

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g

Jede Durchstechflasche enthält Piperacillin-Natrium entsprechend 2 g Piperacillin und Tazobactam-Natrium entsprechend 0,25 g Tazobactam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Natriumgehalt pro Durchstechflasche: 108 mg Natrium.

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g

Jede Durchstechflasche enthält Piperacillin-Natrium entsprechend 4 g Piperacillin und Tazobactam-Natrium entsprechend 0,5 g Tazobactam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Natriumgehalt pro Durchstechflasche: 216 mg Natrium.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis gebrochen weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Piperacillin/Tazobactam Kalceks ist angezeigt zur Behandlung folgender Infektionen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 2 Jahren (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1):

Erwachsene und Jugendliche

- Schwere Pneumonien, einschließlich nosokomiale und Ventilator-assoziierte Pneumonien
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
- Komplizierte intraabdominelle Infektionen
- Komplizierte Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes (einschließlich Infektionen bei diabetischem Fuß)

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

Piperacillin/Tazobactam Kalceks kann bei der Behandlung neutropenischer Patienten mit Fieber angewendet werden, 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 Kalceks kann bei der Behandlung neutropenischer Kinder mit Fieber angewendet werden, wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion besteht.

Die offiziellen Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosis und Anwendungshäufigkeit von Piperacillin/Tazobactam Kalceks 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 nosokomialer Pneumonie 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 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 (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 sollen nach jeder Blutwäsche eine zusätzliche Dosis Piperacillin/Tazobactam 2 g/0,25 g erhalten, da bei der Hämodialyse innerhalb von 4 Stunden 30 % - 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 intraabdominale 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 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)
> 50	Keine Dosisanpassung erforderlich
≤ 50	70 mg Piperacillin/8,75 mg Tazobactam pro kg Körpergewicht alle 8 Stunden

Kinder unter Hämodialyse sollen nach jeder Blutwäsche eine zusätzliche Dosis von 40 mg Piperacillin/5 mg Tazobactam pro kg erhalten.

Anwendung bei Kindern 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 beträgt bei den meisten Indikationen 5-14 Tage. Allerdings hat sich die Behandlungsdauer am Schweregrad der Infektion, dem/den Erreger/n, am klinischen Bild und an den bakteriologischen Befunden zu orientieren.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g wird als intravenöse Infusion angewendet (über 30 Minuten).

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

Die rekonstituierte Lösung ist farblos bis gelblich.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Penicillin-Antibiotika.

Anamnestisch bekannte schwere, akute allergische Reaktionen auf andere Beta-Lactam-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 ist anhand von Faktoren wie Schweregrad der Infektion und Prävalenz von Resistenzen gegen andere geeignete antibakterielle Substanzen abzuwägen, ob ein halbsynthetisches Breitband-Penicillin geeignet ist.

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

Piperacillin/Tazobactam kann schwere Nebenwirkungen der Haut, wie 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, sind engmaschig zu überwachen und bei Fortschreiten der Läsionen ist Piperacillin/Tazobactam abzusetzen.

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, ist die Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam abzubrechen.

Eine Antibiotika-induzierte pseudomembranöse Kolitis kann sich durch schweren anhaltenden, möglicherweise lebensbedrohlichen Durchfall zeigen. Symptome einer pseudomembranösen Kolitis können während oder nach der Antibiotikatherapie auftreten. In solchen Fällen ist Piperacillin/Tazobactam abzusetzen.

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

Bei einigen Patienten, die Beta-Lactam-Antibiotika erhielten, traten Blutungen auf. 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, ist die Antibiotikatherapie abzubrechen und geeignete Gegenmaßnahmen sind einzuleiten.

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 niedrigen Kaliumreserven oder Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen/anwenden, die die Kaliumspiegel senken können, 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 verbunden sein (siehe Abschnitt 4.5).

Natrium

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g

Dieses Arzneimittel enthält 108 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 5,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g

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 Wirkungsmechanismen wird angenommen, dass die neuromuskuläre Blockade durch ein nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans in Gegenwart von Piperacillin verlängert sein könnte.

Antikoagulanzen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Heparin, oralen Antikoagulanzen und anderen Substanzen, die das Blutgerinnungssystem einschließlich der Thrombozytenfunktion beeinflussen, sind geeignete Gerinnungstest häufiger durchzuführen und regelmäßig zu kontrollieren.

Methotrexat

Piperacillin kann die Ausscheidung von Methotrexat reduzieren; daher ist der Serumspiegel von Methotrexat zu überwachen, um toxische Wirkungen des Arzneimittels zu vermeiden.

Probenecid

Wie mit anderen Penicillinen führt die gleichzeitige Anwendung von Probenecid und Piperacillin/Tazobactam zu einer längeren Halbwertszeit und einer geringeren renalen Clearance von Piperacillin und Tazobactam; allerdings werden die maximalen Plasmakonzentrationen der beiden Substanzen nicht beeinflusst.

Aminoglykoside

Piperacillin allein oder in Kombination mit Tazobactam veränderte die Pharmakokinetik von Tobramycin bei Personen mit normaler Nierenfunktion und mit leichter bzw. mäßig schwerer Niereninsuffizienz nur geringfügig. Die Pharmakokinetik von Piperacillin, Tazobactam und des Metaboliten M1 wurde durch die Anwendung von Tobramycin ebenfalls nicht bedeutend verändert. Die Inaktivierung von Tobramycin und Gentamicin durch Piperacillin wurde bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen gezeigt. Informationen zur Verabreichung von Piperacillin/Tazobactam mit Aminoglykosiden sind den Abschnitt 6.2 zu entnehmen.

Vancomycin

In Studien wurde eine erhöhte Inzidenz für akute Nierenschädigungen bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Piperacillin/Tazobactam und Vancomycin angewendet haben, im Vergleich zur Anwendung 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 Labortests

Wie mit anderen Penicillinen kann es bei nicht-enzymatischen Verfahren der Glucosemessung im Urin zu falsch-positiven Ergebnissen kommen. Daher sind während einer Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam enzymatische Verfahren der Glucosemessung im Urin zu verwenden.

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.

Die EIA-Tests auf *Platelia Aspergillus* von Bio-Rad Laboratories können bei Patienten, die Piperacillin/Tazobactam erhalten, zu falsch positiven Ergebnissen führen. Es wurde von Kreuzreaktionen mit Nicht-*Aspergillus*-Polysacchariden und Polyfuranosen mit dem *Platelia-Aspergillus*-EIA von Bio-Rad Laboratories berichtet.

Positive Testergebnisse dieser oben genannten Assays bei Patienten, die Piperacillin/Tazobactam erhalten, sind durch andere diagnostische Verfahren zu bestätigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur 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 sind während der Schwangerschaft nur bei klarer Indikationsstellung anzuwenden, das heißt, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für die Schwangere und den Fetus überwiegt.

Stillzeit

Piperacillin geht in niedrigen Konzentrationen in die Muttermilch über; die Tazobactam-Konzentrationen in der Muttermilch wurden nicht untersucht. Stillende Frauen sollen 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 jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1000)	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*
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktoider Schock*, anaphylaktischer Schock*, anaphylaktoide Reaktion*, anaphylaktische Reaktion*, Überempfindlichkeit *
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			Hypokaliämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit			Delirium*
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Krampfanfälle*		
Gefäßkrankung en			Hypotonie, Phlebitis, Thrombophlebitis, 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, 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 Knochenkrankungen			Arthralgie, Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Nierenversagen, tubulointerstitielle Nephritis*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie, Reaktion 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

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

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 ist die Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam abzusetzen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Die Behandlung hat sich am klinischen Bild des Patienten zu orientieren und unterstützend und symptomatisch auszurichten.

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, 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-Lactam, ist ein Hemmer vieler Beta-Lactamasen, die häufig zu einer Resistenz gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen führen, aber es hemmt nicht die AmpC-Enzyme oder Metallo-Beta-Lactamasen. Tazobactam erweitert das antibiotische Spektrum von Piperacillin, so dass viele Beta-Lactamase-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 solche Beta-Lactamasen, die selbst nicht durch Tazobactam gehemmt werden: Beta-Lactamasen der Molekülklassen B, C und D.
- Veränderung der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs); dies führt zu einer reduzierten Affinität von Piperacillin für das molekulare Ziel im Bakterium.

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

Grenzwerte

Klinische MHK-Grenzwerte für Piperacillin/Tazobactam (EUCAST Clinical Breakpoint Table Version 12.0, valid from 2022-01-01. Im Rahmen der Empfindlichkeitstests wurde die Konzentration von Tazobactam auf 4 mg/l festgelegt.

Krankheitserreger	Speziesbezogene Grenzwerte (S≤/R>), mg/l von Piperacillin
<i>Enterobacterales</i> (früher <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 0,001/16 ^a
Staphylococcus Spezies	b
<i>Enterococcus</i> Spezies	c
<i>Streptococcus</i> Gruppen A, B, C und G	d
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	e
Streptokokken der <i>Viridans</i> -Gruppe	f
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	g
<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
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
<i>Vibrio</i> Spezies	1/1
Nicht-speziesbezogene (PK/PD) Grenzwerte	8/16

^a Für mehrere Wirkstoffe hat EUCAST Grenzwerte eingeführt, die Wildtyp-Organismen (Organismen ohne phänotypisch nachweisbare erworbene Resistenzmechanismen gegen den Wirkstoff) als „empfindlich, erhöhte Exposition (I)“ anstelle von „empfindlich, Standard-Dosierungsschema (S)“ kategorisieren. Die empfindlichen Grenzwerte für diese Organismus-Wirkstoff-Kombinationen werden als willkürliche, „Off-Scale“-Grenzwerte von S ≤ 0,001 mg/l angeführt.

^b Die meisten Staphylokokken sind Penicillinase-Produzenten, und einige sind Methicillin-resistent. Beide Mechanismen machen sie resistent gegen Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin und Ticarcillin. Staphylokokken, die gegenüber Benzylpenicillin und Cefoxitin empfindlich sind, können gegenüber aller Penicilline als empfindlich gemeldet werden. Staphylokokken, die gegenüber Benzylpenicillin resistent, aber gegenüber Cefoxitin empfindlich sind, sind empfindlich gegenüber Beta-Lactamase-Inhibitorkombinationen, die Isoxazolympenicilline (Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin) und Nafcillin. Bei oral verabreichten Wirkstoffen ist darauf zu achten, dass eine ausreichende Exposition am Ort der Infektion erreicht wird. Staphylokokken, die gegen Cefoxitin resistent sind, sind gegen alle Penicilline resistent. Ampicillin-empfindliche *S. saprophyticus* sind *mecA*-negativ und empfindlich für Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (ohne oder mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor).

^c Die Empfindlichkeit gegen Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (mit und ohne Beta-Lactamase-Inhibitor) kann von Ampicillin abgeleitet werden. Eine Ampicillinresistenz ist bei *E. faecalis* selten (mit MHK bestätigen), bei *E. faecium* jedoch häufig.

^d Die Empfindlichkeit der *Streptococcus* Gruppen A, B, C und G gegenüber Penicillinen wird aus der Benzylpenicillin-Empfindlichkeit abgeleitet, mit Ausnahme von Phenoxymethylpenicillin und

Isoxazolympenicillinen für die *Streptococcus* Gruppe B. Die *Streptococcus* Gruppen A, B, C und G produzieren keine Beta-Lactamase. Der Zusatz eines Beta-Lactamase-Inhibitors bringt keinen zusätzlichen klinischen Nutzen.

- ^e Der Oxacillin 1 µg Disk-Screen-Test oder ein Benzylpenicillin-MHK-Test wird verwendet, um Beta-Lactam-Resistenzmechanismen auszuschließen. Wenn der Screen negativ ist (Oxacillin-Hemmzone ≥ 20 mm oder Benzylpenicillin-MHK $\leq 0,06$ mg/l), können alle Beta-Lactam-Wirkstoffe, für die klinische Grenzwerte vorliegen, einschließlich derjenigen mit "Hinweis", ohne weitere Tests als empfindlich gemeldet werden, mit Ausnahme von Cefaclor, der, falls er gemeldet wird, als "empfindlich, erhöhte Exposition" (I) zu melden ist. *Streptococcus pneumoniae* produziert keine Beta-Lactamase. Der Zusatz eines Beta-Lactamase-Inhibitors bringt keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Empfindlichkeit wird von Ampicillin abgeleitet. (MHK oder Zonendurchmesser).
- ^f Bei Isolaten, die empfindlich für Benzylpenicillin sind, kann die Empfindlichkeit von Benzylpenicillin oder Ampicillin abgeleitet werden. Bei Isolaten, die gegen Benzylpenicillin resistent sind, wird die Empfindlichkeit von Ampicillin abgeleitet.
- ^g Die Empfindlichkeit kann von Amoxicillin-Clavulansäure abgeleitet werden.

Empfindlichkeit

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

Zusammenfassung relevanter Spezies im Hinblick auf deren Empfindlichkeit gegen Piperacillin/Tazobactam
ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES
<u>Aerobe gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (nur Ampicillin- oder Penicillin-empfindliche Isolate) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (nur Methicillin-empfindliche Isolate) <i>Staphylococcus</i> -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 gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobe gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Clostridium</i> -Spezies <i>Eubacterium</i> -Spezies Anaerobe gram-positive Kokken ^{††}
<u>Anaerobe gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -Gruppe <i>Fusobacterium</i> -Spezies <i>Porphyromonas</i> -Spezies <i>Prevotella</i> -Spezies
SPEZIES, BEI DENEN EINE ERWORBENE RESISTENZ EIN PROBLEM SEIN KÖNNTE
<u>Aerobe gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] <i>Streptococcus viridans</i> -Gruppe [†]
<u>Aerobe gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> -Spezies <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>

<i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> -Spezies
VON NATUR AUS RESISTENTE ORGANISMEN
<u>Aerobe gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Aerobe gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> -Spezies <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Sonstige Mikroorganismen</u> <i>Chlamyphilia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
† Streptococci sind keine Beta-Lactamase 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 <i>S. pyogenes</i> nicht berichtet. †† Einschließlich <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> und <i>Peptostreptococcus</i> 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 Per-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 zugrunde liegenden 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 µg/ml bzw. 34 µg/ml.

Verteilung

Piperacillin und Tazobactam werden zu etwa 30 % an Plasmaproteine gebunden. Die Proteinbindung von Piperacillin oder Tazobactam wird durch die Gegenwart der jeweils anderen Substanz nicht beeinflusst. Die Proteinbindung des Tazobactam-Metaboliten ist vernachlässigbar.

Piperacillin/Tazobactam verteilt sich gut in Geweben und Körperflüssigkeiten, einschließlich Darmmukosa, Gallenblase, Lunge, Galle und Knochen. Die mittleren Gewebekonzentrationen liegen in der Regel bei 50 bis 100 % der Plasmakonzentrationen. Wie bei anderen Penicillinen ist die Verteilung im Liquor bei Patienten mit nicht entzündeten Hirnhäuten gering.

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Nach Gabe einzelner oder mehrfacher Dosen von Piperacillin/Tazobactam bei gesunden Personen betrug die Plasmahalbwertszeit von Piperacillin und Tazobactam zwischen 0,7 und 1,2 Stunden und wurde nicht durch die Dosis oder die Infusionsdauer beeinflusst. Die Eliminationshalbwertszeit sowohl von Piperacillin als auch Tazobactam ist bei abnehmender renaler Clearance erhöht.

Die Pharmakokinetik von Piperacillin wird durch Tazobactam nicht signifikant verändert. Piperacillin scheint die Tazobactam-Clearance leicht zu reduzieren.

Besondere Patientengruppen

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

Die Halbwertszeit von Piperacillin und Tazobactam erhöht sich mit abnehmender Kreatinin-Clearance. Bei einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min ist die Halbwertszeit im Vergleich zur Halbwertszeit bei Patienten mit normaler Nierenfunktion für Piperacillin um den Faktor 2 und für Tazobactam um den Faktor 4 erhöht

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.

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

Rassenzugehörigkeit

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die 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, Zunahme der Totgeburten und 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-Lactam-Antibiotika mit einem Aminoglykosid *in-vitro* kann zu einer erheblichen Inaktivierung des Aminoglykosids führen.

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

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

Piperacillin/Tazobactam darf nicht Blutprodukten oder Albuminhydrolysaten beigemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Haltbarkeit nach Rekonstitution in der Durchstechflasche

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 12 Stunden bei 25 °C und 48 Stunden bei 2 bis 8 °C nachgewiesen, wenn eines der kompatiblen Lösungsmittel zur Rekonstitution verwendet wurde (siehe Abschnitt 6.6).

Haltbarkeit nach Verdünnung der rekonstituierten Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der weiter verdünnten gebrauchsfertigen Lösung wurde für 12 Stunden bei 25 °C und 48 Stunden bei 2 bis 8 °C nachgewiesen, wenn sie mit Ringer-Acetat-Lösung, Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), Glucose 50 mg/ml (5 %), Glucose (5 %) in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) in dem für die weitere Verdünnung empfohlenen Volumen weiter verdünnt wurde (siehe Abschnitt 6.6).

Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Lösung sofort anzuwenden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort angewendet wird, ist der Anwender für die Dauer der Lagerung und die Bedingungen vor der Anwendung verantwortlich. Sofern die Rekonstitution/Verdünnung der gebrauchsfertigen Lösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 12 Stunden bei 2 bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g

Durchstechflasche aus farblosem Glas mit Bromobutylgummi-Stopfen und mit einer Aluminiumdichtung mit blauen Flip-off-Kappe aus Kunststoff.

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g

Durchstechflasche aus farblosem Glas mit Bromobutylgummi-Stopfen und mit einer Aluminiumdichtung mit orangenen Flip-off-Kappe aus Kunststoff.

Die Durchstechflaschen sind in Umkartons verpackt.

Packungsgrößen: 1 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung.

Die Rekonstitution und die Verdünnung müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Nicht verwendete Lösung ist zu entsorgen.

Intravenöse Anwendung

Eine Durchstechflasche muss mit dem in der folgenden Tabelle aufgeführten Lösungsmittelvolumen rekonstituiert werden, wobei für die Rekonstitution eines der kompatiblen Lösungsmittel zu verwenden ist. So lange schütteln, bis das Pulver aufgelöst ist. Bei konstantem Schütteln erfolgt die Rekonstitution in der Regel innerhalb von 2 Minuten (Details zur Handhabung sind im Folgenden aufgeführt). Die rekonstituierte Lösung ist farblos bis gelblich.

Inhalt der Durchstechflasche	Lösungsmittelvolumen*, das in die Durchstechflasche zugegeben werden muss
2 g/0,25 g (2 g Piperacillin und 0,25 g Tazobactam)	10 ml
4 g/0,5 g (4 g Piperacillin und 0,5 g Tazobactam)	20 ml

* Kompatible Lösungsmittel für die Rekonstitution:

- Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %)
- Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %)
- Glucose 50 mg/ml (5 %) in Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %)
- Wasser für Injektionszwecke⁽¹⁾

⁽¹⁾ Die empfohlene Höchstmenge an sterilem Wasser für Injektionszwecke pro Dosis beträgt 50 ml.

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

Die rekonstituierte Lösung kann mit einer der folgenden kompatiblen Lösungen auf das gewünschte Volumen (z. B. 50 ml bis 150 ml) weiter verdünnt werden:

- Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %)
- Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %)
- Glucose 50 mg/ml (5 %) in Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %)
- Ringer-Acetat-Lösung

Vor der Verwendung ist die Lösung visuell zu überprüfen. Nur klare Lösungen frei von Partikel dürfen verwendet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland
Tel.: +371 67083320
E-Mail: kalceks@kalceks.lv

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Z.Nr.:
Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Z.Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

12/2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.