

Anlage 1

zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 7007904.00.00

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Natriumgehalt pro Durchstechflasche: 216 mg Natrium.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißes bis fast weißes Pulveragglomerat oder Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice ist für die Behandlung folgender Infektionen bei Erwachsenen und Kindern über 2 Jahren indiziert (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.1):

Erwachsene und Jugendliche

- Schwere Pneumonien, einschließlich nosokomialer und Ventilator-assoziiertes Pneumonien
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
- Komplizierte intraabdominelle Infektionen
- Komplizierte Haut- und Weichgewebsinfektionen (einschließlich Infektionen bei diabetischem Fuß)

Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der o. g. Infektionen auftritt oder wenn ein Zusammenhang vermutet wird.

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

Hinweis: Die Anwendung bei Bakteriämie aufgrund von Extended-Beta-Laktamase (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 Antibiotice kann zur Behandlung neutropenischer Kinder mit Fieber angewendet werden, wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion besteht.

Die offiziellen Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung und Häufigkeit der Anwendung von Piperacillin/Tazobactam Antibiotice sind abhängig von der Schwere und Lokalisation der Infektion sowie von den vermuteten Krankheitserregern .

Erwachsene und Jugendliche

Infektionen

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

Bei neutropenischen Patienten mit nosokomialen Pneumonien und bakteriellen Infektionen beträgt die empfohlene Dosierung 4 g Piperacillin/0,5 g Tazobactam alle 6 Stunden. Dieser Dosierungsplan kann auch zur Behandlung von Patienten mit anderen indizierten Infektionen herangezogen werden, wenn diese besonders schwerwiegend sind.

In der folgenden Tabelle sind die Häufigkeit der Verabreichung und die empfohlene Dosierung für erwachsene und jugendliche Patienten nach Indikation bzw. Erkrankung zusammengefasst:

Häufigkeit der Anwendung	Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g
Alle 6 Stunden	Schwere Pneumonien
	Neutropenische Erwachsene mit Fieber, wenn der Verdacht auf bakterielle Infektion besteht.
Alle 8 Stunden	Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
	Komplizierte intraabdominelle Infektionen
	Haut- und Weichgewebsinfektionen (einschließlich Infektionen bei diabetischem Fuß)

Nierenfunktionsstörung

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 Antibiotice (empfohlene Dosierung)
> 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 sollte nach jeder Dialysephase eine zusätzliche Dosis Piperacillin/Tazobactam 2 g/0,25 g verabreicht werden, da die Hämodialyse in 4 Stunden etwa 30-50 % des Piperacillins eliminiert.

Leberfunktionsstörung

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Keine Dosisanpassung erforderlich für ältere Patienten mit normaler Nierenfunktion oder Kreatinin-Clearance über 40 ml/min.

Kinder (2–12 Jahre alt)

Infektionen

In der folgenden Tabelle sind die Behandlungshäufigkeit und die Dosis pro Körpergewicht für pädiatrische Patienten im Alter von 2–12 Jahren nach Indikation bzw. Erkrankung aufgeführt:

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

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

Nierenfunktionsstörung

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 Antibiotice (empfohlene Dosierung)
> 50	Keine Dosisanpassung erforderlich.
≤ 50	70 mg Piperacillin/8,75 mg Tazobactam/kg alle 8 Stunden.

Kindern unter Hämodialysebehandlung ist nach einer Dialysephase eine zusätzlich Dosis von 40 mg Piperacillin/5 mg Tazobactam/kg Körpergewicht zu verabreichen.

Anwendung bei Kindern im Alter von unter 2 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Piperacillin/Tazobactam bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht nachgewiesen..

Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor.

Behandlungsdauer

Die übliche Behandlungsdauer bei den meisten Indikationen beträgt 5–14 Tage. Allerdings sollte die Behandlungsdauer nach der Schwere der Infektion, dem/den Erreger(n), am klinischen Bild und den bakteriologischen Befunden des Patienten ausgerichtet werden.

Art der Anwendung

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g wird als intravenöse Infusion (über 30 Minuten hinweg) verabreicht.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Vorgeschichte mit akuter schwerer allergischer Reaktion gegen andere betalaktamhaltige Wirkstoffe (z. B. Cephalosporin, Monobactam oder Carbapenem).

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 Antibiotice sollte die Vorgeschichte des Patienten im Hinblick auf frühere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, andere Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Cephalosporine, Monobactame oder Carbapeneme) und andere Allergene sorgfältig abgeklärt werden. Schwere und gelegentlich auch letale Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktisch/anaphylaktoid [einschließlich Schock]) wurden bei Patienten unter Behandlung mit Penicillinen, einschließlich Piperacillin/Tazobactam, berichtet. Diese Reaktionen sind insbesondere bei Personen mit multiplen Allergien in der Anamnese zu erwarten. Bei schwereren Überempfindlichkeitsreaktionen muss das Antibiotikum abgesetzt werden. Möglicherweise sind die Gabe von Epinephrin und die Einleitung anderer Notfallmassnahmen erforderlich.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 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 bekommen, müssen engmaschig überwacht werden, und Piperacillin/Tazobactam muss abgesetzt werden, wenn es zu einer Zunahme der Hautläsionen kommt.

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 abzuklären. Falls die Diagnose HLH gestellt wird, sollte die Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam abgebrochen werden.

Eine antibiotikainduzierte 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 diesen Fällen ist Piperacillin/Tazobactam Antibiotice sofort abzusetzen.

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

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

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

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

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

Nierenfunktionsstörung

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 großangelegten, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie zur Untersuchung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach Gabe häufig verwendeter Antibiotika bei schwer kranken Patienten ging die Gabe von Piperacillin/Tazobactam mit einer niedrigeren Rate einer reversiblen GFR-Verbesserung im Vergleich zu anderen Antibiotika einher. 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).

Natriumgehalt

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/ 0,5 g enthält etwa 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.

Dies ist bei Patienten unter einer natriumkontrollierten Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien

Bei der gemeinsamen Gabe von Piperacillin mit Vecuronium zeigte sich eine Verlängerung der neuromuskulären Blockade durch Vecuronium. Aufgrund der ähnlichen Wirkmechanismen dieser Arzneimittel wird angenommen, dass die neuromuskuläre Blockade durch ein nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans in Gegenwart von Piperacillin verlängert sein könnte

Antikoagulanzen

Bei gleichzeitiger Gabe von Heparin, oralen Antikoagulanzen 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 Toxizität durch die Substanz zu vermeiden.

Probenecid

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

Aminoglykoside

Piperacillin, allein oder in Kombination mit Tazobactam, hat bei Patienten mit normaler Nierenfunktion bzw. mit leichter bis mässiger Niereninsuffizienz keinen bedeutenden Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tobramycin. Die Pharmakokinetik von Piperacillin, Tazobactam und des M1-Metaboliten wurde durch die Anwendung von Tobramycin ebenfalls nicht bedeutend verändert. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz zeigte sich eine Inaktivierung von Tobramycin und Gentamicin durch Piperacillin.

Informationen zur Gabe 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 Eiweisbestimmung 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 der o. g. 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 über die Gabe 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 sollte 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 über die 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 folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen gemäß der MedDRA-Konvention aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candida Infektion*		Pseudomembra- nöse Kolitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems		Thrombozytopenie, Anämie*	Leukopenie	Agranulo- zytose	Panzytopenie*, Neutrozytopenie, hämolytische Anämie*, Thrombozytose*, Eosinophilie*
Erkrankungen des Immun- systems					anaphylaktoider Schock*, anaphylaktischer Schock*, anaphylaktoide Reaktion*, anaphylaktische Reaktion*, Überempfindlich- keit*
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			Hypokaliämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit			Delirium*
Erkrankungen des Nerven- systems		Kopfschmerzen	Krampfanfälle*		
Gefäßer- krankungen			Hypotonie, Phlebitis, Thrombophle- bitis, Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums				Epistaxis	Eosinophile Pneumonie

und Mediastinums					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall	Bauchschmerzen, Erbrechen, Obstipation, Übelkeit, Dyspepsie		Stomatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen					Hepatitis*, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, 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 Dermatose, Purpura
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Arthralgie, Myalgie		
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,	Glucosewerte im Blut erniedrigt, Bilirubinwerte im Blut erhöht, verlängerte Prothrombinzeit		Verlängerte Blutungszeit, Gamma-Glutamyltransferase erhöht

		Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit			
--	--	--	--	--	--

*UAW nach Markteinführung identifiziert

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

Wirkungen der Antibiotikaklasse Beta-Lactam

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: 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 von Piperacillin/Tazobactam sollte die Behandlung abgesetzt werden. Es ist kein spezifisches Antidot 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: Antibakterielle Arzneimittel zur systemischen Anwendung, Penicillin-Kombinationen einschl. Betalaktamasehemmer, ATC-Code: J01CR05

Wirkmechanismus

Piperacillin, ein halbsynthetisches Breitband-Penicillin, wirkt bakterizid, indem es sowohl die Septum- als auch die Zellwandsynthese hemmt.

Tazobactam, ein in seiner Struktur mit den Penicillinen verwandtes Betalaktam, ist ein Hemmer vieler Betalaktamasen, die häufig zu einer Resistenz gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen führen, aber es hemmt nicht die AmpC-Enzyme oder Metallo-Betalaktamasen. Tazobactam erweitert

das antibiotische Spektrum von Piperacillin, so dass viele Betalaktamase-bildende Bakterien mit eingeschlossen werden, die eine Resistenz gegen Piperacillin allein gebildet haben.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Wirkungen

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

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

Grenzwerte

MHK (Minimale Hemm-Konzentration) -Grenzwerte für Piperacillin/Tazobactam wurde von European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 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
<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>Staphylokokken</i> -Spezies, <i>koagulasen</i> negativ, Methicillin-empfindlich
<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
<i>Anaerobe gram-positive Kokken</i> ††
<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 RESISTENZEN EIN PROBLEM SEINKÖNNTE

<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>Chlamydophilia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>

† Streptokokken sind keine β -Laktamase-produzierenden Bakterien; die Resistenz bei diesen Organismen beruht auf Veränderungen der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) und daher sind anfällige Isolate allein für Piperacillin anfällig. Eine Penicillin-Resistenz ist bei *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 in 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, wobei weitere 5 % des Tazobactams in Form seines Metaboliten eliminiert werden. Bei einer Peritonealdialyse werden etwa 6 % bzw. 21 % der Piperacillin- bzw. Tazobactam-Dosis eliminiert, wobei bis zu 18 % der Tazobactam-Dosis in Form seines Metaboliten ausgefiltert werden.

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

Ethnische Zugehörigkeit

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. 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 zur Toxizität beim Muttertier – eine Verkleinerung des Wurfs und ein gehäuftes Auftreten von verzögerter Verknöcherung 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 und erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere, Zunahme der Todgeburten) bei gleichzeitiger maternaler Toxizität 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.

Wann immer Piperacillin/Tazobactam Antibiotice zusammen mit einem anderen Antibiotikum (z. B. einem Aminoglykosid) eingesetzt wird, müssen diese Substanzen getrennt verabreicht werden. Das Mischen von Betalaktam-Antibiotika mit einem Aminoglykosid kann *in vitro* zu einer beträchtlichen Inaktivierung des Aminoglykosids führen.

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

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice ist über ein Infusionsset getrennt von anderen Arzneimitteln zu verabreichen, es sei denn die Kompatibilität ist gesichert.

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

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice ist nicht kompatibel mit Ringer-Lactat-Lösung (Hartmann-Lösung) und für die gleichzeitige Verabreichung über ein Y-Stück.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice darf keinen Blutprodukten oder Albuminhydrolysaten beigemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der ungeöffneten Durchstechflasche: 3 Jahre.

Nach Rekonstitution:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung nach der Rekonstitution mit einem geeigneten Lösungsmittel wurde für 5 Stunden bei 25 °C und für 24 Stunden bei 2-8 °C nachgewiesen.

Nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung nach der Verdünnung mit einem der geeigneten Lösungsmittel wurde für 5 Stunden bei 25 °C und für 24 Stunden bei 2-8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Rekonstitution und Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Verunreinigung aus. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g: Durchstechflasche aus Glas, Typ I, mit einem Brombutyl-Gummistopfen und Flip-Off-Verschluss.

Packungsgrößen: 1 oder 10 Durchstechflaschen in einem Karton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Rekonstitution und Verdünnung ist unter aseptischen Bedingungen durchzuführen. Die Lösung muss vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und frei von Partikeln ist.

Intravenöse Anwendung

Jede Durchstechflasche wird mit dem in der folgenden Tabelle angegebenen Volumen eines der zur Rekonstitution geeigneten Lösungsmittel rekonstituiert. Die Durchstechflasche wird bis zur vollständigen Auflösung des Inhalts geschwenkt. Bei konstantem Schwenken erfolgt die Rekonstitution im Allgemeinen innerhalb von 5 bis 10 Minuten (Details zur Handhabung, siehe unten).

Inhalt der Durchstechflasche	Volumen des Lösungsmittels*, das in die Durchstechflasche zugegeben werden muss	Verdrängungsvolumen	Geeignete Konzentration pro ml
4 g/0,5 g (4 g Piperacillin und 0,5 g Tazobactam)	20 ml	3 ml	Piperacillin: 173,9 mg/ml Tazobactam: 21,7 mg/ml

- * Kompatible Lösungsmittel zur Rekonstitution:
- Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Injektionslösung
 - Steriles Wasser für Injektionszwecke⁽¹⁾
 - Glukose 5 %

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

Die rekonstituierte Lösung ist mit einer Spritze aus der Durchstechflasche aufzuziehen. Bei Rekonstitution nach Anleitung enthält der mit einer Spritze entnommene Inhalt der Durchstechflasche die auf dem Etikett angegebene Menge Piperacillin und Tazobactam.

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

- Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Injektionslösung
- Glukose 5 %
- Dextran 6 % in Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml)

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

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Lösung ist zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Antibiotice SA
Str. Valea Lupului nr. 1
707410 IASI
Rumänien

Mitvertreiber:
EVER Pharma GmbH
Oppelner Straße 5
82194 Gröbenzell
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7007904.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. Mai 2024

10. STAND DER INFORMATION

31. Juli 2026