

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Hinweis: Diese Fachinformation, Etikettierung und Packungsbeilage entsprechen dem Stand zum Zeitpunkt der Kommissionsentscheidung.

Nach der Kommissionsentscheidung werden die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten diese Produktinformation bei Bedarf und in Abstimmung mit den jeweiligen Referenzmitgliedstaaten aktualisieren. Daher stellen diese Fachinformation, Etikettierung und Packungsbeilage nicht unbedingt den aktuellen Text dar.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tazocin und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Annex I) 2 g / 0,25 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Tazocin und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Annex I) 4 g / 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält Piperacillin (als Natriumsalz) entsprechend 2 g und Tazobactam (als Natriumsalz) entsprechend 0,25 g.

Eine Durchstechflasche mit Tazocin 2 g / 0,25 g enthält 5,58 mmol (128 mg) Natrium.

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

Eine Durchstechflasche mit Tazocin 4 g / 0,5 g enthält 11,16 mmol (256 mg) Natrium.

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis grauweißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tazocin ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern über 2 Jahren (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1):

Erwachsene und Jugendliche

- Schwere Pneumonien, einschließlich nosokomiale und ventilatorassoziierte Pneumonien
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
- Komplizierte 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.

Tazocin kann angewendet werden bei der Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber, wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion besteht.

Kinder von 2 bis 12 Jahren

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen

Tazocin 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, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Dosis und Anwendungshäufigkeit von Tazocin 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	Tazocin 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)

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)	Tazocin (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.

Leberinsuffizienz

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion bzw. Kreatinin-Clearance-Werten über 40 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder (2 bis 12 Jahre)

Infektionen

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Anwendungshäufigkeit und die Dosis bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren in Abhängigkeit von Körpergewicht, Indikation oder Erkrankung:

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

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

Niereninsuffizienz

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

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Tazocin (empfohlene Dosierung)
>50	Keine Dosisanpassung erforderlich
≤50	70 mg Piperacillin / 8,75 mg Tazobactam / kg alle 8 Stunden

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

Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Tazocin 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

Tazocin 2 g / 0,25 g kann als intravenöse Infusion (über 30 Minuten) angewendet werden.

Tazocin 4 g / 0,5 g kann als intravenöse Infusion (über 30 Minuten) angewendet werden.

Anweisungen zur Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

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 Tazocin abgesetzt werden.

Die Behandlung mit Tazocin 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, 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 Anwendung von hohen Dosen zu neurologischen Komplikationen in Form von Konvulsionen kommen, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen.

Eine Durchstechflasche mit Tazocin 2 g / 0,25 g enthält 5,58 mmol (128 mg) Natrium und Tazocin 4 g / 0,5 g enthält 11,16 mmol (256 mg) Natrium. Dies muss bei Patienten mit natriumarmer Diät berücksichtigt werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien

Bei der gemeinsamen Anwendung von Piperacillin mit Vecuronium wurde eine Verlängerung der neuromuskulären Blockade von Vecuronium beobachtet. Aufgrund der ähnlichen Wirkmechanismen dieser Arzneimittel wird angenommen, dass die neuromuskuläre Blockade durch ein nicht-depolarisierendes Muskelrelaxanz in Gegenwart von Piperacillin verlängert sein könnte.

Orale 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 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, allein oder in Kombination mit Tazobactam, hat bei Patienten mit normaler Nierenfunktion bzw. mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz keinen bedeutenden Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tobramycin. Die Pharmakokinetik von Piperacillin, Tazobactam und des M1-Metaboliten wurde durch die Anwendung von Tobramycin ebenfalls nicht bedeutend verändert.

Die Inaktivierung von Tobramycin und Gentamicin durch Piperacillin wurde bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz gezeigt.

Informationen zur Anwendung von Piperacillin / Tazobactam mit Aminoglykosiden sind den Abschnitten 6.2 und 6.6 zu entnehmen.

Vancomycin

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 Tazocin enzymatische Verfahren der Glukosemessung im Urin verwendet werden.

Einige chemische Methoden zur Eiweißbestimmung im Urin können zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Die Eiweißbestimmung mit Teststreifen wird nicht beeinflusst.

Der direkte Coombs-Test kann positiv ausfallen.

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

Positive Testergebnisse dieser oben genannten Assays bei Patienten mit Tazocin 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 Tazocin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben bei für das Muttertier toxischen Dosen eine Entwicklungstoxizität gezeigt, aber keine Hinweise auf eine Teratogenität ergeben (siehe Abschnitt 5.3).

Piperacillin und Tazobactam sind plazentagängig. Piperacillin / Tazobactam sollten während der Schwangerschaft nur bei klarer Indikationsstellung angewendet werden, das heißt, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für die Schwangere und den Fetus überwiegt.

Stillzeit

Piperacillin geht in geringer Konzentration in die Muttermilch über; die Konzentrationen von Tazobactam in menschlicher Muttermilch wurden nicht untersucht. Stillende Frauen sollten nur behandelt werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken für die Frau und das Kind überwiegt.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (bei 1 bis 10 von 100 Patienten) sind Durchfall, Erbrechen, Übelkeit und Hautausschlag.

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	Häufig ≥1/100 bis <1/10	Gelegentlich ≥1/1.000 bis <1/100	Selten ≥1/10.000 bis <1/1.000	Sehr selten (<1/10.000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candida- Superinfektion		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Neutropenie, Thrombozyto- penie	Anämie, hämolytische Anämie, Purpura, Epistaxis, verlängerte Blutungsdauer, Eosinophilie	Agranulozytose, Panzytopenie, Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastin- zeit, Verlängerung der Thromboplastin- zeit, positiver direkter Coombs- Test, Thrombozythämie
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich- keit	anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Schock)	
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen				Hypokaliämie, reduzierte Blutzuckerwerte, reduzierte Albuminwerte, Reduzierung der Blutproteine insgesamt
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit		
Gefäß- erkrankungen		Hypotonie, Thrombophlebitis, Phlebitis	Hitzewallungen	
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit	Ikterus, Stomatitis, Obstipation, Dyspepsie	Pseudomembra- nöse Kolitis, Bauchschmerzen	

Systemorgan- klasse	Häufig ≥1/100 bis <1/10	Gelegentlich ≥1/1.000 bis <1/100	Selten ≥1/10.000 bis <1/1.000	Sehr selten (<1/10.000)
Leber- und Gallenerkran- kungen		Erhöhung von Alaninamino- transferase und Aspartatamino- transferase	Hepatitis, Hyperbilirubin- ämie, Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut, erhöhte Gamma- Glutamyltrans- ferase	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	Ausschläge, einschließlich makulopapu- löse Ausschläge	Urtikaria, Pruritus	Erythema multiforme, bullöse Dermatitis, Exantheme	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson- Syndrom
Skelettmuskula- tur-, Bindegewebs- und Knochenerkran- kungen			Arthralgie, Myalgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Erhöhter Kreatinin- Blutspiegel	Nierenversagen, tubulointerstitielle Nephritis	Erhöhte Blutharnstoffwerte
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Pyrexie, Reaktionen an der Injektionsstelle	Schüttelfrost	

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Aus der Anwendungsbeobachtung wurden Fälle von Überdosierung mit Piperacillin / Tazobactam berichtet. Die meisten der dabei beobachteten Symptome, darunter Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, wurden auch unter normaler Dosierung berichtet. Bei intravenöser Anwendung von Dosen, welche die empfohlene Dosierung überschreiten (insbesondere bei Patienten mit Nierenversagen) kann es zu neuromuskulärer Erregbarkeit oder Krampfanfällen kommen.

Behandlung

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

Die Behandlung sollte sich am klinischen Bild des Patienten orientieren und unterstützend und symptomatisch ausgerichtet sein.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Kombination von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren; ATC-Code: J01C R05

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

Klinische MHK-Grenzwerte für Piperacillin / Tazobactam (EUCAST, 2009-12-02, v 1).
Im Rahmen der Empfindlichkeitstests wurde die Konzentration von Tazobactam auf 4 mg/l festgelegt

Erreger	Speziesbedingte Grenzwerte (S≤/R>)
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/16
Gramnegative und grampositive Anaerobier	8/16
Nicht-speziesbedingte Grenzwerte	4/16

Die Empfindlichkeit von Streptokokken wird von der Penicillin-Empfindlichkeit abgeleitet.

Die Empfindlichkeit von Staphylokokken wird von der Oxacillin-Empfindlichkeit abgeleitet.

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 grampositive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , Methicillin-empfindlich ^f Staphylokokken-Spezies – Koagulase-negativ, Methicillin-empfindlich <i>Streptococcus pyogenes</i> Streptokokken der Gruppe B
<u>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobe grampositive Mikroorganismen</u> <i>Clostridium</i> -Spezies <i>Eubacterium</i> -Spezies <i>Peptostreptococcus</i> -Spezies
<u>Anaerobe gramnegative Mikroorganismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -Gruppe <i>Fusobacterium</i> -Spezies <i>Porphyromonas</i> -Spezies <i>Prevotella</i> -Spezies

Zusammenfassung relevanter Spezies im Hinblick auf deren Empfindlichkeit gegen Piperacillin / Tazobactam
SPEZIES, BEI DENEN EINE ERWORBENE RESISTENZ EIN PROBLEM SEIN KÖNNTE
<u>Aerobe grampositive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{§,+} <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus viridans</i> -Gruppe <u>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> [§] <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> -Spezies <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> ssp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> -Spezies
VON NATUR AUS RESISTENTE ORGANISMEN
<u>Aerobe grampositive Mikroorganismen</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</u> <i>Legionella</i> -Spezies <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Sonstige Mikroorganismen</u>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[§] Spezies mit natürlicher mäßiger Empfindlichkeit. ⁺ Spezies, für die in einem/einer oder mehreren Ländern/Regionen/Gegenden der EU hohe Resistenzraten von über 50 % beobachtet wurden. [£] Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind gegen Piperacillin / Tazobactam resistent.

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 Anwendung von Einzel- oder Mehrfachdosen von Piperacillin/Tazobactam an gesunde Probanden ergab sich eine Plasmahalbwertszeit von 0,7 bis 1,2 Stunden, die von der Dosis und Infusionsdauer unabhängig war. Sowohl bei Piperacillin als auch bei Tazobactam erhöhte sich die Eliminationshalbwertszeit mit sinkender renaler Clearance.

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

Besondere Patientengruppen

Im Vergleich zu gesunden Personen erhöht sich die 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 % von Tazobactam in Form seines Metaboliten eliminiert werden. Bei einer Peritonealdialyse werden etwa 6 % bzw. 21 % der Piperacillin- bzw. Tazobactam-Dosis eliminiert, wobei bis zu 18 % der Tazobactam-Dosis in Form seines Metaboliten ausgefiltert werden.

Pädiatrische Patienten

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

Ältere Patienten

Im Vergleich zu jüngeren Patienten war die durchschnittliche Halbwertszeit von Piperacillin und Tazobactam bei älteren Patienten um 32 % bzw. 55 % verlängert. 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 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 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 Rattenfeteten, 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) und Toxizitäten beim Muttertier beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumedetat (EDTA)
Citronensäure-Monohydrat

6.2 Inkompatibilitäten

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

Wird Tazocin gemeinsam mit einem anderen Antibiotikum (z. B. einem Aminoglykosid) angewendet, müssen die Arzneimittel getrennt angewendet werden. Das Mischen von Beta-Laktam-Antibiotika mit einem Aminoglykosid *in vitro* kann zu einer erheblichen Inaktivierung des Aminoglykosids führen.

Tazocin darf nicht mit anderen Substanzen in einer Spritze oder Infusionsflasche gemischt werden, da die Kompatibilität nicht gesichert ist.

Aufgrund chemischer Instabilität darf Tazocin nicht in Lösungen aufgelöst werden, die ausschließlich Natriumhydrogencarbonat enthalten.

Tazocin darf nicht Blutprodukten oder Albuminhydrolysaten beigemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der ungeöffneten Durchstechflasche: 3 Jahre

Rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde über bis zu 24 Stunden bei 25 °C und für 48 Stunden bei Lagerung im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen, sofern eines der kompatiblen Lösungsmittel zur Rekonstitution verwendet wurde (siehe Abschnitt 6.6).

Verdünnte Infusionslösung

Nach Rekonstitution wurde die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen, verdünnten Infusionslösung für 24 Stunden bei 25 °C und für 48 Stunden bei Lagerung im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen, sofern bei der Rekonstitution eines der kompatiblen Lösungsmittel zur weiteren Verdünnung der rekonstituierten Lösung in den angegebenen Verdünnungsvolumen verwendet wurde (siehe Abschnitt 6.6).

Aus mikrobiologischer Sicht sollten die rekonstituierten und verdünnten Lösungen sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, fällt die Einhaltung der Lagerungszeiten und -bedingungen in den Verantwortungsbereich des Anwenders und sollte in der Regel 12 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, außer die Rekonstitution und Verdünnung fanden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflaschen: Nicht über 25 °C lagern.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten und verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Stopfen aus Bromobutyl-Gummi und Flip-off-Deckel.

70 ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Stopfen aus Bromobutyl-Gummi und Flip-off-Deckel.

Packungsgrößen: 1, 5, 10, 12 oder 25 Durchstechflaschen pro Schachtel.

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 schwenken. Bei konstantem Schwenken 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
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 zur Rekonstitution:

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

- (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 Glukoselösung
- Dextran 6 % in Natriumchloridlösung 0,9 %
- Ringer-Laktat zur Injektion
- Hartmann-Lösung
- Ringer-Acetat
- Ringer-Acetat/-Malat

Gleichzeitige Verabreichung mit Aminoglykosiden

Aufgrund der *in vitro* beobachteten Inaktivierung von Aminoglykosiden durch Beta-Laktam-Antibiotika wird empfohlen, Tazocin und das Aminoglykosid getrennt voneinander zu verabreichen. Tazocin und das Aminoglykosid sollten getrennt voneinander rekonstituiert und verdünnt werden, wenn eine gemeinsame Behandlung mit einem Aminoglykosid indiziert ist.

In Fällen, in denen eine gemeinsame Verabreichung empfohlen wird, darf Tazocin nur mit folgenden Aminoglykosiden unter folgenden Bedingungen über ein Y-Stück gleichzeitig infundiert werden:

Aminoglykosid	Dosis von Tazocin	Volumen des Verdünnungsmittels für Tazocin (ml)	Konzentrationsbereich des Aminoglykosids* (mg/ml)	Mögliche Verdünnungsmittel
Amikacin	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 bis 7,5	0,9 % Natriumchlorid oder 5 % Glukose
Gentamicin	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 bis 3,32	0,9 % Natriumchlorid oder 5 % Glukose

* Die Aminoglykosid-Dosis orientiert sich am Patientengewicht, am Schweregrad der Infektion (schwer oder lebensbedrohlich) und an der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance).

Die Kompatibilität von Tazocin mit anderen Aminoglykosiden ist nicht gesichert. Die Kompatibilität bei gleichzeitiger Verabreichung über ein Y-Stück ist nur für die Konzentrationen und Verdünnungsmittel von Amikacin und Gentamicin nachgewiesen, die in der Tabelle oben für die genannten Dosen von Tazocin angegeben sind. Die gleichzeitige Verabreichung mittels Y-Stück auf jedwede andere Weise, die von der oben beschriebenen abweicht, kann zur Inaktivierung des Aminoglykosids durch Tazocin führen.

Inkompatibilitäten siehe Abschnitt 6.2.

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{E-Mail:}>

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[Ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[Ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[Ist national auszufüllen]

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite ... verfügbar:

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

SCHACHTEL UND DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tazocin und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Annex I) 2 g / 0,25 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Tazocin und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Annex I) 4 g / 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Piperacillin / Tazobactam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält: 2 g Piperacillin (als Natriumsalz) und 0,25 g Tazobactam (als Natriumsalz).

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dinatriumedetat (EDTA) und Citronensäure-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

5 x 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

10 x 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

12 x 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

25 x 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Ungeöffnete Durchstechflaschen: Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{E-Mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[Ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[Ist national auszufüllen]

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist TAZOCIN und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von TAZOCIN beachten?
3. Wie ist TAZOCIN anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist TAZOCIN aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST TAZOCIN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Piperacillin gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als „Breitband-Antibiotika“ (oder auch „Breitband-Penicilline“) bekannt sind. Es kann unterschiedlichste Arten von Bakterien abtöten. Tazobactam kann verhindern, dass manche Bakterien resistent werden, wenn sie die Wirkung von Piperacillin überleben. Das bedeutet, dass durch die gemeinsame Verabreichung von Piperacillin und Tazobactam noch mehr Bakterienarten abgetötet werden.

TAZOCIN wird bei Erwachsenen und Jugendlichen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen zum Beispiel der unteren Atemwege (Lunge), der Harnwege (Nieren und Blase), der Bauchhöhle, der Haut oder des Blutes angewendet. TAZOCIN kann auch zur Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Patienten mit einer verringerten Anzahl von weißen Blutkörperchen (geringere Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen) angewendet werden.

TAZOCIN wird bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren zur Behandlung von Infektionen der Bauchhöhle angewendet, wie zum Beispiel bei Blinddarmentzündung, Bauchfellentzündung (Entzündung der Flüssigkeit bzw. der Auskleidung des Bauchraums) und bei Gallenblaseninfektionen. TAZOCIN kann auch zur Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Patienten mit einer verringerten Anzahl von weißen Blutkörperchen (geringere Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen) angewendet werden.

Bei bestimmten schweren Infektionen kann Ihr Arzt TAZOCIN in Kombination mit anderen Antibiotika einsetzen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON TAZOCIN BEACHTEN?

TAZOCIN darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Piperacillin oder Tazobactam oder gegen einen der sonstigen Bestandteile von TAZOCIN sind.
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Antibiotika wie Penicilline, Cephalosporine oder andere Beta-Laktamase-Hemmer sind, da Sie auch gegen TAZOCIN allergisch sein könnten.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von TAZOCIN ist erforderlich,

- wenn Sie Allergien haben. Wenn Sie mehrere Allergien haben, denken Sie daran, Ihren Arzt oder medizinischen Betreuer vor der Anwendung dieses Arzneimittels darüber zu informieren.
- wenn Sie vor der Behandlung unter Durchfall leiden, oder während beziehungsweise nach der Behandlung Durchfälle auftreten. In diesem Fall müssen Sie Ihren Arzt oder medizinischen Betreuer umgehend darüber informieren. Nehmen Sie keine Arzneimittel gegen den Durchfall ein, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen.
- wenn Sie niedrige Kaliumwerte im Blut haben. Möglicherweise wird der Arzt Ihre Nierenfunktion überprüfen, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird und auch während der Behandlung regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen.
- wenn Sie Leber- oder Nierenprobleme haben oder eine Hämodialyse-Behandlung (Blutwäsche) erhalten. Möglicherweise wird der Arzt Ihre Nierenfunktion überprüfen, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird und auch während der Behandlung regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen.
- wenn Sie bestimmte Arzneimittel (so genannte Antikoagulanzen) einnehmen, um eine übermäßige Blutgerinnung zu verhindern (siehe auch „Bei Anwendung von TAZOCIN mit anderen Arzneimitteln“ in dieser Packungsbeilage), oder wenn während der Behandlung unerwartet Blutungen auftreten. In diesem Fall sollten Sie Ihren Arzt oder medizinischen Betreuer umgehend darüber informieren.
- wenn Sie während der Behandlung Krampfanfälle entwickeln. In diesem Fall sollten Sie Ihren Arzt oder medizinischen Betreuer darüber informieren.
- wenn Sie glauben, unter einer neuen oder sich verschlechternden Infektion zu leiden. In diesem Fall sollten Sie Ihren Arzt oder medizinischen Betreuer darüber informieren.

Kinder unter 2 Jahren

Die Anwendung von Piperacillin / Tazobactam bei Kindern unter 2 Jahren wird nicht empfohlen, da nicht genügend Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.

Bei Anwendung von TAZOCIN mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder medizinischen Betreuer, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Einige Wirkstoffe könnten Wechselwirkungen mit Piperacillin und Tazobactam haben.

Dazu gehören:

- Ein Mittel gegen Gicht (Probenecid). Dieses kann den Zeitraum verlängern, in dem Piperacillin und Tazobactam aus dem Körper ausgeschieden werden.
- Arzneimittel zur Blutverdünnung oder zur Behandlung von Blutgerinnseln (z. B. Heparin, Warfarin oder Aspirin).
- Arzneimittel zur Entspannung der Muskulatur während einer Operation. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine Vollnarkose geplant ist.
- Methotrexat (Mittel zur Behandlung von Krebs, Arthritis oder Psoriasis). Piperacillin und Tazobactam können den Zeitraum verlängern, in dem Methotrexat aus dem Körper ausgeschieden wird.
- Medikamente, welche die Kaliumkonzentration in Ihrem Blut reduzieren (z. B. Tabletten zur Erhöhung der Urinausscheidung oder einige Krebsmedikamente).

- Arzneimittel, welche die anderen Antibiotika Tobramycin oder Gentamycin enthalten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie unter Nierenproblemen leiden.

Auswirkungen auf Laborwerte

Informieren Sie den Arzt bzw. das Laborpersonal darüber, dass Sie TAZOCIN anwenden, wenn Sie eine Blut- oder Urinprobe abgeben müssen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind, glauben schwanger zu sein oder eine Schwangerschaft planen, informieren Sie Ihren Arzt oder medizinischen Betreuer vor der Anwendung dieses Produkts darüber. Ihr Arzt wird entscheiden, ob TAZOCIN für Sie geeignet ist.

Das Baby kann Piperacillin und Tazobactam entweder in der Gebärmutter oder über die Muttermilch aufnehmen. Wenn Sie stillen, wird Ihr Arzt entscheiden, ob TAZOCIN für Sie geeignet ist.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wird nicht erwartet, dass TAZOCIN Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von TAZOCIN

TAZOCIN 2 g / 0,25 g enthält 5,58 mmol (128 mg) Natrium.

TAZOCIN 4 g / 0,5 g enthält 11,16 mmol (256 mg) Natrium.

Dies muss bei Patienten mit natriumarmer Diät berücksichtigt werden.

3. WIE IST TAZOCIN ANZUWENDEN?

Ihr Arzt oder medizinischer Betreuer wird Ihnen dieses Arzneimittel in Form einer Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten in eine Vene geben. Die Dosis des Arzneimittels hängt von Ihrer Erkrankung und Ihrem Alter ab, und davon, ob Sie Nierenprobleme haben.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die übliche Dosis beträgt 4 g / 0,5 g Piperacillin / Tazobactam alle 6-8 Stunden, angewendet in eine Vene (direkt in den Blutstrom).

Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren

Die übliche Dosis bei Kindern mit Infektionen des Bauchraums beträgt 100 mg / 12,5 mg / kg Körpergewicht Piperacillin / Tazobactam alle 8 Stunden, angewendet in eine Vene (direkt in den Blutstrom). Die übliche Dosis bei Kindern mit einer geringen Anzahl weißer Blutkörperchen beträgt 80 mg / 10 mg / kg Körpergewicht Piperacillin / Tazobactam alle 6 Stunden, angewendet in eine Vene (direkt in den Blutstrom).

Ihr Arzt wird die Dosis anhand des Gewichts Ihres Kindes berechnen, wobei die tägliche Dosis 4 g / 0,5 g TAZOCIN nicht überschreiten wird.

TAZOCIN wird bei Ihnen angewendet, bis die Anzeichen der Infektion vollständig abgeklungen sind (5 bis 14 Tage).

Patienten mit Nierenproblemen

Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosis von TAZOCIN oder die Anwendungshäufigkeit reduzieren. Zudem wird Ihr Arzt unter Umständen Blutuntersuchungen durchführen lassen, um sicherzustellen, dass Sie die richtige Dosis erhalten, insbesondere, wenn Sie über längere Zeit mit dem Arzneimittel behandelt werden müssen.

Wenn Sie eine größere Menge von **TAZOCIN** erhalten haben, als Sie sollten
Da Sie TAZOCIN von einem Arzt oder medizinischen Betreuer gegeben bekommen, ist es unwahrscheinlich, dass Sie eine falsche Dosis erhalten. Wenn Sie allerdings Nebenwirkungen bemerken, wie zum Beispiel Krampfanfälle, oder wenn Sie glauben, eine zu hohe Dosis erhalten zu haben, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Wenn bei Ihnen eine Dosis **TAZOCIN** ausgelassen wurde
Wenn Sie glauben, dass bei Ihnen eine Dosis TAZOCIN vergessen wurde, informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder medizinischen Betreuer.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder medizinischen Betreuer.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann TAZOCIN Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder medizinischen Betreuer, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Schwere Nebenwirkungen von TAZOCIN sind:

- Schwellungen von Gesicht, Lippen, Zunge oder anderen Körperteilen
- Kurzatmigkeit, Keuchen oder Atemprobleme
- schwere Ausschläge, Juckreiz oder Nesselsucht der Haut
- Gelbfärbung von Augen oder Haut
- Schädigung der Blutkörperchen (Anzeichen hierfür können sein: unerwartete Atemnot, roter oder brauner Urin, Nasenbluten und Blutergüsse)

Suchen Sie umgehend Ihren Arzt auf, wenn Sie eines der oben genannte Symptome bemerken. Informationen zur Häufigkeit dieser Reaktionen finden Sie nachfolgend.

Die möglichen Nebenwirkungen werden folgendermaßen eingeteilt:

- Häufig: bei 1 bis 10 von 100 Behandelten
- Gelegentlich: bei 1 bis 10 von 1.000 Behandelten
- Selten: bei 1 bis 10 von 10.000 Behandelten
- Sehr selten: bei weniger als 1 von 10.000 Behandelten

Häufige Nebenwirkungen:

- Durchfall, Erbrechen, Übelkeit
- Hautausschläge

Gelegentliche Nebenwirkungen:

- Soor
- (Abnormale) Abnahme der weißen Blutkörperchen (Leukopenie, Neutropenie) und Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- Allergische Reaktion
- Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit

- Niedriger Blutdruck, Venenentzündung (in Form von Schmerzen oder Rötung des betroffenen Bereichs)
- Ikterus (Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes), Entzündung der Mundschleimhaut, Verstopfung, Verdauungsstörungen, Magenverstimmung
- Anstieg der Blutspiegel bestimmter Enzyme (Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase erhöht)
- Jucken, Nesselausschlag
- Anstieg von Muskelstoffwechselprodukten im Blut (Kreatinin erhöht)
- Fieber, Reaktion an der Injektionsstelle
- Hefeinfektion (Candida-Superinfektion)

Seltene Nebenwirkungen:

- (Abnormale) Abnahme der roten Blutkörperchen oder des Blutfarbstoffs / Hämoglobin, (abnormale) Abnahme der roten Blutkörperchen aufgrund vorzeitigen Abbaus (hämolytische Anämie), kleinleckige Hautblutungen (Purpura), Nasenbluten (Epistaxis) und verlängerte Blutungsdauer, (abnormale) Zunahme einer bestimmten Art der weißen Blutkörperchen (Eosinophilie)
- Schwere allergische Reaktion (anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion, einschließlich Schock)
- Hautrötungen
- Eine bestimmte Form der Dickdarmentzündung (pseudomembranöse Kolitis), Bauchschmerzen
- Leberentzündung (Hepatitis), Anstieg eines Blutfarbstoffabbauprodukts (Bilirubin), Anstieg der Blutspiegel bestimmter Enzyme (alkalische Phosphatase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht)
- Hautreaktionen mit Rötung und Bildung von Hautläsionen (Exanthem, Erythema multiforme), Hautreaktionen mit Blasenbildung (bullöse Dermatitis)
- Gelenk- und Muskelschmerzen
- Beeinträchtigung der Nierenfunktion und Nierenprobleme
- Schüttelfrost / Steifigkeit

Sehr seltene Nebenwirkungen:

- Drastische Abnahme der granulären weißen Blutkörperchen (Agranulozytose), drastische Abnahme von roten und weißen Blutkörperchen und Blutplättchen (Panzytopenie)
- Verlängerte Blutgerinnung (verlängerte partielle Thromboplastinzeit und Prothrombinzeit), abnormale Laborergebnisse (positiver direkter Coombs-Test), Anstieg der Blutplättchen (Thrombozytämie)
- Abnahme des Kaliumsspiegels im Blut (Hypokaliämie), Abnahme des Blutzuckers (Glukose), Abnahme des Proteins Albumin im Blut, Abnahme der Blutproteine insgesamt
- Ablösung der obersten Hautschicht am gesamten Körper (toxische epidermale Nekrolyse), schwere allergische Reaktion von Haut und Schleimhaut am gesamten Körper mit Ausschlägen und Hauteruptionen (Stevens-Johnson-Syndrom)
- Erhöhte Blutharnstoffstickstoff-Werte

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

5. WIE IST TAZOCIN AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen TAZOCIN nach dem auf der Schachtel und der Durchstechflasche (nach „Verwendbar bis“) angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Ungeöffnete Durchstechflaschen: Nicht über 25 °C lagern.

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

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was TAZOCIN enthält

- Die Wirkstoffe sind Piperacillin und Tazobactam.
Eine Durchstechflasche enthält 2 g Piperacillin (als Natriumsalz) und 0,25 g Tazobactam (als Natriumsalz).
Eine Durchstechflasche enthält 4 g Piperacillin (als Natriumsalz) und 0,5 g Tazobactam (als Natriumsalz).
- Die sonstigen Bestandteile sind Citronensäure-Monohydrat und Dinatriumedetat (EDTA).

Wie TAZOCIN aussieht und Inhalt der Packung

TAZOCIN 2 g / 0,25 g ist ein weißes bis grauweißes Pulver in einer Durchstechflasche. Die Packungen enthalten 1, 5, 10, 12 oder 25 Durchstechflaschen.

TAZOCIN 4 g / 0,5 g ist ein weißes bis grauweißes Pulver in einer Durchstechflasche. Die Packungen enthalten 1, 5, 10, 12 oder 25 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Hersteller

[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{E-Mail:}>

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}.

[Ist national auszufüllen]

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite ... verfügbar:

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Anwendungshinweise

TAZOCIN wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten angewendet.

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 schwenken. Bei konstantem Schwenken 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
2 g / 0,25 g (2 g Piperacillin und 0,25 g Tazobactam)	10 ml
4 g / 0,50 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⁾
- 5%ige Glukoselösung

⁽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 Glukoselösung
- Dextran 6 % in Natriumchloridlösung 0,9 %
- Ringer-Laktat zur Injektion
- Hartmann-Lösung
- Ringer-Acetat
- Ringer-Acetat/-Malat

Inkompatibilitäten

Wird TAZOCIN gemeinsam mit einem anderen Antibiotikum (z. B. einem Aminoglykosid) angewendet, müssen die Arzneimittel getrennt verabreicht werden. Das Mischen von Beta-Laktam-Antibiotika mit einem Aminoglykosid *in vitro* kann zu einer erheblichen Inaktivierung des Aminoglykosids führen. Allerdings wurde gezeigt, dass Amikacin und Gentamicin *in vitro* in bestimmten Verdünnungsmitteln und Konzentrationen mit Tazocin kompatibel sind (siehe **Gleichzeitige Verabreichung von TAZOCIN mit Aminoglykosiden** weiter unten).

TAZOCIN darf nicht mit anderen Substanzen in einer Spritze oder Infusionsflasche gemischt werden, da die Kompatibilität nicht gesichert ist.

Aufgrund chemischer Instabilität darf TAZOCIN nicht in Lösungen aufgelöst werden, die ausschließlich Natriumhydrogencarbonat enthalten.

TAZOCIN ist kompatibel mit Ringer-Laktat-Lösung und für die gemeinsame Gabe über ein Y-Stück.

TAZOCIN darf nicht Blutprodukten oder Albuminhydrolysaten beigemischt werden.

Gleichzeitige Anwendung von TAZOCIN mit Aminoglykosiden

Aufgrund der *in vitro* beobachteten Inaktivierung von Aminoglykosiden durch Beta-Laktam-Antibiotika wird empfohlen, TAZOCIN und das Aminoglykosid getrennt voneinander zu verabreichen. TAZOCIN und das Aminoglykosid sollten getrennt voneinander rekonstituiert und verdünnt werden, wenn eine gemeinsame Behandlung mit einem Aminoglykosid indiziert ist.

In Fällen, in denen eine gemeinsame Verabreichung empfohlen wird, darf TAZOCIN nur mit folgenden Aminoglykosiden unter folgenden Bedingungen über ein Y-Stück infundiert werden:

Aminoglykosid	Dosis von TAZOCIN	Volumen des Verdünnungsmittels für TAZOCIN (ml)	Konzentrationsbereich des Aminoglykosids* (mg/ml)	Mögliche Verdünnungsmittel
Amikacin	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	0,9 % Natriumchlorid oder 5 % Glukose
Gentamicin	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	0,9 % Natriumchlorid oder 5 % Glukose

* Die Aminoglykosid-Dosis orientiert sich am Patientengewicht, am Schweregrad der Infektion (schwer oder lebensbedrohlich) und an der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance).

Die Kompatibilität von TAZOCIN mit anderen Aminoglykosiden ist nicht gesichert. Die Kompatibilität bei gleichzeitiger Gabe über ein Y-Stück ist nur für die Konzentrationen und Verdünnungsmittel von Amikacin und Gentamicin nachgewiesen, die in der Tabelle oben für die genannten Dosen von TAZOCIN angegeben sind. Die gleichzeitige Anwendung mittels Y-Stück auf jedwede andere Weise, die von der oben beschriebenen abweicht, kann zur Inaktivierung des Aminoglykosids durch TAZOCIN führen.