Fresenius Kabi

Piperacillin Fresenius 1 g/4 g
Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Piperacillin Fresenius 1 g
Piperacillin Fresenius 4 g

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Piperacillin Fresenius 1 g:
1 Durchstechflasche mit 1,0425 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 1,0425 g Piperacillin-Natrium, entsprechend 1 g Piperacillin.

Piperacillin Fresenius 4 g:
1 Durchstechflasche mit 4,17 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 4,17 g Piperacillin-Natrium, entsprechend 4 g Piperacillin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von akuten und chronischen bakteriellen Infektionen verschiedenster Lokalisation und Intensität, die durch Piperacillin-empfindliche Erreger verursacht werden, wie:

- Atemwegsinfektionen, z. B. Empyem, Lungenabszess und Lungenentzündung. Bei Patienten mit chronischen Atemwegsinfekten oder zystischer Fibrose kann klinische Besserung erreicht werden.
- Hals-, Nasen- und Ohreninfektionen
- schwere systemische Infektionen, einschließlich Septikämie
- intraabdominelle Infektionen, wie z. B. Infektionen der Gallenwege, Peritonitis und intraabdominelle Abszesse (häufig verursacht durch gramnegative und/oder anaerobe Organismen der normalen Darmflora)
- Urogenitalinfektionen, einschließlich Pyelonephritis, Zystitis und Urethritis. Zudem ist Piperacillin Fresenius wirksam bei akuten, unkomplizierten Infektionen, verursacht durch Neisseria gonorrhoeae, einschließlich der Prostatitis
- bakterielle Endokarditis
- gynäkologische Infektionen, wie z. B. Endometritis, Abszesse und Entzündungen des Beckens, Salpingitis
- Haut- und Weichteilinfektionen, einschließlich Infektionen nach Unfällen, chirurgischen Eingriffen und Verbrennungen
- Knochen- und Gelenkinfektionen, einschließlich Osteomyelitis

Piperacillin Fresenius kann auch verwendet werden zur perioperativen Kurzzeitprophylaxe bei erhöhter Gefährdung des Patienten durch Infektionen.

Im Sinne einer kalkulierten Chemotherapie kann bei schweren hoch akuten Infektionen erforderlichenfalls die intravenöse Therapie mit Piperacillin Fresenius schon eingeleitet werden, bevor ein Antibiogramm vorliegt, sofern die beteiligten Erreger als nur in Ausnahmefällen resistent bekannt sind.
Bei drohenden schweren bakteriellen Infektionen mit unbekanntem oder weniger empfindlichem Erreger sowie Mischinfektionen mit einem oder mehreren unbekannten oder weniger empfindlichen Erregern ist eine Kombinationstherapie mit anderen bakterizid wirksamen Substanzen angezeigt.
In Betracht kommen vor allem Kombinationspartner, deren Wirksamkeit durch Betalaktamase-Bildung, der häufigsten Ursache einer Piperacillin-Resistenz, nicht vermindert wird.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten beachtet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene
Die klinische Erfahrung zeigt, dass Piperacillin Fresenius bei schweren und komplizierten Infektionen intravenös gegeben werden sollte.

Intravenöse Anwendung (Injektion oder Infusion):
Die empfohlene Tagesdosierung liegt üblicherweise zwischen 100 und 200 mg Piperacillin/kg KG, verteilt auf 2 – 4 Einzeldosen. Die übliche klinische Dosierung liegt damit bei 6 – 12 g Piperacillin/Tag.
In schweren Fällen sollten täglich zwischen 200 und 300 mg Piperacillin/kg KG gegeben werden. Die Applikation sollte in 3 – 4 Einzeldosen erfolgen. Die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 24 g, obwohl auch höhere Dosen komplikationslos vertragen wurden.

Intramuskuläre Anwendung:
Bei unkomplizierten Infektionen oder zur Erhaltungstherapie kann Piperacillin Fresenius auch intramuskulär verabreicht werden.
Die intravenöse Therapie kann ggf. durch eine intramuskuläre Behandlung fortgesetzt werden. Dabei soll die Einzeldosis pro Injektion und Applikationsort nicht mehr als 2 g Piperacillin betragen.

Kleinkinder und Kinder (1 Monat bis 12 Jahre)
Für Kleinkinder und Kinder wird nur die intravenöse Verabreichung von Piperacillin empfohlen.

Intravenöse Anwendung (Injektion oder Infusion):
Die empfohlene tägliche Dosierung liegt üblicherweise zwischen 100 und 200 mg Piperacillin/kg KG, verteilt auf 2 – 4 Einzeldosen.
In schweren Fällen (wie beispielsweise Septikämien) sollten täglich zwischen 200 und 300 mg Piperacillin/kg KG gegeben werden, verteilt auf 2 – 4 Einzeldosen.

Neugeborene (< 1 Monat)
Für Neugeborene wird nur die intravenöse Verabreichung von Piperacillin empfohlen.
150 mg/kg KG/Tag, i. v., verteilt auf 3 Einzeldosen für Neugeborene jünger als 7 Tage oder älter als 7 Tage aber mit einem Gewicht < 2000 g.
300 mg/kg KG/Tag, i. v., verteilt auf 3 oder 4 Einzeldosen für Neugeborene älter als 7 Tage und mit einem Körpergewicht größer 2000 g.

Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte die intravenöse Gabe dem jeweiligen Grad der Einschränkung der Nierenfunktion angepasst werden.

Siehe Tabellen auf Seite 2

Piperacillin wird parenteral verabreicht. Es kann als langsame intravenöse-Injektion (3 – 5 min), i. v.-Infusion (20 – 40 min) oder intramuskuläre Injektion angewendet werden.

Intravenöse Injektion

Piperacillin Fresenius 1 g
Der Inhalt einer Durchstechflasche Piperacillin Fresenius 1 g soll in mindestens 5 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

Piperacillin Fresenius 4 g
Der Inhalt einer Durchstechflasche Piperacillin Fresenius 4 g soll in mindestens 20 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

Die Lösungen sollen langsam intravenös (3 – 5 min) injiziert werden.

Intravenöse Infusion

Piperacillin Fresenius 1 g
Der Inhalt einer Durchstechflasche Piperacillin Fresenius 1 g soll in 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

Piperacillin Fresenius 4 g
Der Inhalt einer Durchstechflasche Piperacillin Fresenius 4 g soll in 50 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

Eine weitere Verdünnung auf größere gewünschte Volumina ist möglich. Die Infusionsdauer sollte 20 – 40 min betragen.
Eine Verdünnung kann mit folgenden Lösungsmitteln vorgenommen werden:
Wasser für Injektionszwecke, Glucoselösung 50 mg/ml (5 %), Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %)

Dauer der Anwendung
Die Anwendungsdauer von Piperacillin Fresenius sollte bei akuten Infektionen 2 – 4 Tage über das Abklingen der klinischen Hauptsymptome bzw. der erhöhten Temperatur hinausgehen. Die Behandlungsdauer ist jedoch entsprechend dem Krankheitsverlauf festzulegen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Piperacillin.
Wegen der Gefahr eines anaphylaktischen Schocks darf Piperacillin Fresenius bei Patienten mit erwiesener Penicillin-Überempfindlichkeit nicht angewendet werden. Eine Kreuzallergie mit anderen Betalaktam-Antibiotika kann bestehen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit allergischer Reaktionsbereitschaft (z. B. Heuschnupfen, Asthma bronchiale, Nesselsucht) ist das Risiko für schwerwiegendere Überempfindlichkeitsreaktionen bei Injektions- bzw. Infusionsbehandlung erhöht, weshalb Piperacillin in solchen Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden sollte.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Piperacillin Fresenius und Muskelrelaxantien vom nicht-depolarisierenden Typ, z. B. bei Infektionsprophylaxe während einer Operation,

Dosierungsempfehlung für Erwachsene

Die folgenden Empfehlungen sind obere Dosisbegrenzungen und gelten für ein durchschnittliches Erwachsenengewicht von 70 kg:

Nierenfunktion	Kreatinin-Clearance (ml/min)	Serum-kreatinin (mg%)	tägliche Maximaldosis (g)	Dosierungs-intervall
leichte Einschränkung	40–80	(1,5–3)*	16	4 g alle 6 Std.
mäßige Einschränkung	20–40	(3–5)*	12	4 g alle 8 Std.
schwere Einschränkung	< 20	(> 5)*	8	4 g alle 12 Std.
Patienten mit Hämodialyse**	–	–	6	2 g alle 8 Std.

* Die Serum-Kreatininwerte sind Richtwerte, die nicht für alle Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion genau den gleichen Grad der Einschränkung angeben; falls zu Beginn der Therapie nur das Serumkreatinin bekannt ist, kann mit folgender Formel die Kreatinin-Clearance annäherungsweise bestimmt werden.

Männer:

$$\text{Kreatinin-Clearance (ml/min)} = \frac{\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter})}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

bzw.

$$\text{Kreatinin-Clearance (ml/min)} = \frac{\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter})}{0{,}814 \times \text{Serumkreatinin } (\mu\text{mol/l})}$$

Frauen:
0,85 × dem für Männer geltenden Wert.

** Durch Hämodialyse werden 30–50 % Piperacillin in 4 Stunden entfernt. Daher sollte nach jeder Dialyseperiode 1 g Piperacillin zusätzlich verabreicht werden.

Dosierungsempfehlung für Kinder (älter 1 Monat bis 12 Jahre)

Kreatinin-Clearance (ml/min)*	unkomplizierte Harnwegsinfektion	komplizierte Harnwegsinfektion	schwere Allgemeininfektion
> 40	keine Dosisanpassung erforderlich		
20–40	keine Dosisanpassung erforderlich	150 mg/kg KG/Tag	200 mg/kg KG/Tag
< 20	75 mg/kg KG/Tag	100 mg/kg KG/Tag	133 mg/kg KG/Tag

*bezogen auf eine Körperoberfläche von 1,73 m^2

kann die neuromuskuläre Blockade vertieft und verlängert sein. Diese Wechselwirkungen können Ursache unerwarteter, unter Umständen lebensbedrohlicher Zwischenfälle sein.

Bei Patienten, die eine Kombination aus Piperacillin und Tazobactam erhielten, wurde über schwere Hautreaktionen wie Steven-Johnson-Syndrom und toxisch-epidermale Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Patienten einen Hautausschlag entwickeln, sollten sie engmaschig überwacht werden und die Behandlung abgebrochen werden, falls die Läsionen weiter fortschreiten.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)
Bei Patienten, die mit Piperacillin behandelt wurden, wurden Fälle von HLH berichtet, häufig nach einer Behandlungsdauer von mehr als 10 Tagen. HLH ist ein lebensbedrohliches Syndrom mit einer pathologischen Immunaktivierung, die durch klinische Zeichen und Symptome einer exzessiven systemischen Entzündung (z. B. Fieber, Hepatosplenomegalie, Hypertriglyzeridämie, Hypofibrinogenämie, hohe Ferritinkonzentration im Serum, Zytopenien und Hämophagozytose) gekennzeichnet ist. Patienten, bei denen frühe Manifestationen einer pathologischen Immunaktivierung auftreten, sind unverzüglich zu untersuchen. Falls die Diagnose HLH gestellt wird, sollte die Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam abgebrochen werden.

Bei Langzeitanwendung oder bei Gabe hoher Dosen
Generell ist bei Patienten mit verstärkter Blutungsneigung (z. B. infolge hämorrhagischer Diathese, gerinnungshemmender oder fibrinolytischer Therapie) oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Acetylsalicylsäurepräparaten und einer hoch dosierten Piperacillin-Behandlung Vorsicht geboten. Auf mögliche Blutungsquellen, wie Geschwüre des Magen-Darm-Traktes (Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi, intestinale Malignome u. a.) ist zu achten. Wenn erkennbare Blutungen auftreten und andere Gründe für eine Blutung nicht erkennbar sind, sollte Piperacillin abgesetzt und geeignete therapeutische Maßnahmen ergriffen werden. Bei länger als 10 Tage dauernder, hoch dosierter Therapie mit Piperacillin muss häufiger mit Verminderungen der Anzahl weißer Blutkörperchen (Leukozytendepressionen bis zur Agranulozytose) gerechnet werden, die sich nach dem Absetzen schnell und vollständig rückbilden.

Bei längerer Behandlungsdauer wird daher eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes empfohlen.

Bei Patienten, die gleichzeitig hoch dosiertes Heparin, orale Antikoagulantien, Acetylsalicylsäure und andere Mittel erhalten, die das Blutgerinnungssystem und/oder die Thrombozytenfunktion beeinflussen, sollten die Gerinnungsparameter häufiger und regelmäßig überwacht werden.
Langfristige und wiederholte Anwendung von Piperacillin kann zu Superinfektionen mit resistenten Bakterien oder Sprosspilzen führen.

Patienten mit Niereninsuffizienz
Siehe Abschnitt 4.2, Angaben bei forcierter Diurese liegen nicht vor.

Elimination bei eingeschränkter Leberfunktion
Bei eingeschränkter Leberfunktion vermindert sich die totale Clearance bis zu 20 % und die Halbwertszeit der Eliminationsphase kann bis zu 50 % verlängert sein.

1 Durchstechflasche Piperacillin Fresenius 1 g/4 g mit 1,0425/4,17 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 1,85/7,4 mmol (42,5/170,2 mg) Natrium. Dies entspricht 2,13 %/8,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Piperacillin/Probenecid bzw. Analgetika/Antipyretika u. a.
Die gleichzeitige Gabe von Probenecid führt als Folge einer Hemmung der renalen Ausscheidung zu höheren und länger anhaltenden Piperacillin-Konzentrationen im Serum und in der Galle. Auch Indometacin, Phenylbutazon, Salicylate und Sulfinpyrazon führen zu erhöhten und verlängerten Serumkonzentrationen.

Piperacillin/Muskelrelaxantien
Wird Piperacillin unter oder unmittelbar nach Operationen verabreicht, kann bei gleichzeitiger Anwendung von Muskelrelaxantien vom nicht-depolarisierenden Typ die neuromuskuläre Blockade vertieft und verlängert sein. Diese Wechselwirkungen können Ursache unerwarteter, unter Umständen lebensbedrohlicher Zwischenfälle sein.

Piperacillin/Heparin, orale Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmer u. a.
Bei gleichzeitiger Gabe von hoch dosiertem Heparin, von oralen Antikoagulantien und von anderen Mitteln, die das Blutungsgerinnungssystem oder die Thrombozytenfunktion beeinflussen, sollten die Gerinnungsparameter häufiger und regelmäßig überwacht werden.

Piperacillin/andere Antibiotika
Die Kombinationstherapie mit geeigneten Antibiotika (z. B. Aminoglykoside, Staphylokokken-Penicilline) kann zu einem synergistischen Effekt führen.
Bakteriostatisch wirkende Antibiotika, wie z. B. Tetracycline, Sulfonamide und Chloramphenicol können unter Umständen eine Verminderung der antibakteriellen Wirksamkeit des bakterizid wirkenden Piperacillins bewirken.
Durch kompetitive Hemmung der tubulären Sekretion können hohe Piperacillin-Dosen

zur Verlängerung der Halbwertszeit anderer Betalaktam-Antibiotika (z. B. Amoxicillin, Flucloxacillin) führen.
Bei gemeinsamer Applikation von Piperacillin und Tobramycin wird bezüglich Tobramycin die Fläche unter der Blutspiegel/Zeitkurve um etwa 10 % und die renale Clearance und die Ausscheidung im Urin um etwa $^1/_3$ reduziert. Die veränderte Pharmakokinetik von Tobramycin bei gemeinsamer Applikation mit Piperacillin könnte auf eine In-vivo- und In-vitro-Inaktivierung des Tobramycins in Gegenwart von Piperacillin zurückzuführen sein.

Einfluss auf Laboruntersuchungen
Nichtenzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung können ein falsch-positives Resultat ergeben.
Ebenso können Urobilinogen-Nachweis und die Ninhydrin-Probe gestört sein.
Verschiedene chemische Methoden zur Eiweißbestimmung im Harn können ein falsch-positives Resultat ergeben. Die Eiweißbestimmung mit Teststäbchen bleibt unbeeinflusst.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Piperacillin bei Schwangeren vor.
Tierexperimentelle Studien haben bei maternaltoxischen Dosierungen Embryotoxizität gezeigt, aber keine Hinweise auf eine Teratogenität ergeben (siehe Abschnitt 5.3).
Piperacillin ist plazentagängig. Piperacillin sollte während der Schwangerschaft nur bei strikter Indikationsstellung angewendet werden, das heißt, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko für die Schwangere und den Fetus überwiegt.

Stillzeit
Piperacillin geht in geringer Konzentration in die Muttermilch über. Stillende Frauen sollten nur behandelt werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken für die Frau und das Kind überwiegt.

Fertilität
Eine Fertilitätsstudie mit Ratten zeigte nach intraperitonealer Verabreichung der Kombination aus Piperacillin und Tazobactam keine Auswirkungen auf die Fertilität und das Paarungsverhalten (siehe Abschnitt 5.3).

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

Nach bisherigen Erfahrungen hat Piperacillin keinen Einfluss auf Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. In Einzelfällen sind Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“) beobachtet worden, die eine aktive Teilnahme am Straßenverkehr und Arbeiten mit Maschinen ohne sicheren Halt unmöglich machen (z. B. Krampfanfälle, anaphylaktischer Schock).

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

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, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Überdosierung

Krämpfe
In sehr hohen Dosen können Penicilline – im Allgemeinen nur bei gleichzeitiger Niereninsuffizienz – zu cerebralen (epileptischen) Krämpfen, zentralnervösen Erregungszuständen und Myoklonien führen.

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen
Diese treten im Allgemeinen innerhalb der ersten halben Stunde nach Applikation auf und äußern sich u. a. in starkem Blutdruckabfall, Atemnot und Nesselausschlag (weitere Reaktionen siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Schwere Durchfälle
Schwere, anhaltende Durchfälle (eventuell mit Blut und Schleimbeimengungen), die mit Fieber und Bauchschmerzen einherge-

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Blutungskomplikationen (einschließlich Verlängerung der Blutungszeit, Purpura) vor allem bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion.
	Sehr selten	Leukopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie.
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Allergische Hautreaktionen (z. B. Exantheme, Erytheme, Juckreiz). Eine urtikarielle Sofortreaktion deutet meist auf eine echte Penicillin-Allergie hin und zwingt zum Therapieabbruch.
	Gelegentlich	Schwerwiegende allergische Reaktionen als Folge einer Sensibilisierung gegen die 6-Amino-Penicillansäure-Gruppe, z. B. in Form von Arzneimittelfieber, Gelenkschmerzen, Eosinophilie, angioneurotischem Ödem, Larynxödem, Serumkrankheit, hämolytischer Anämie, allergischer Vaskulitis und akuter Nephritis.
	Selten	Hautmanifestationen wie Erythema exsudativum multiforme und Stevens-Johnson-Syndrom. Zwischen Hautpilzen und Penicillin kann eine Antigengemeinschaft bestehen, so dass bei Mykose-Erkrankten auch bei erstmaliger Penicillin-Gabe Reaktionen wie nach Zweitkontakt nicht auszuschließen sind. Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade bis zum anaphylaktischen Schock; schwere anaphylaktoide Reaktionen erfordern entsprechende Notfallmaßnahmen.
	Sehr selten	Toxisch epidermale Nekrolyse
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, bei hohen Serumkonzentrationen (z. B. durch eingeschränkte Nierenfunktion): zentralnervöse Erregungszustände, Muskelzuckungen (Myoklonien), tonisch/klonische Krämpfe, Tremor, Schwindel.
Gefäßerkrankungen	Selten	Bei längerer Behandlung kann es zu Blutungen kommen.
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Selten	Übelkeit, Erbrechen, Magendruck, Flatulenz und Durchfälle. Treten während oder in den ersten Wochen nach Behandlung schwere, anhaltende Durchfälle auf, so ist an eine pseudomembranöse Colitis zu denken (in den meisten Fällen verursacht durch Clostridium difficile). Diese durch eine Antibiotika-Behandlung ausgelöste Darmerkrankung kann lebensbedrohlich sein.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (siehe auch Erkrankungen des Immunsystems)	Häufig	Hautausschläge (Exantheme) und Purpura, insbesondere bei hochdosierter Piperacillin-Therapie.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Interstitielle Nephritis.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schleimhautentzündungen oder Schleimhautblutungen, insbesondere bei hochdosierter Piperacillin-Therapie.
	Selten	Schmerzen an der Injektionsstelle und Venenentzündungen bis zur Thrombophlebitis.
Untersuchungen	Häufig	Anstieg der Serumkreatinin- und Harnstoffkonzentrationen.
	Gelegentlich	Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit, Ansteigen der Thrombozytenzahl.
	Sehr selten	Verminderung der Kaliumkonzentration im Blut, vorübergehender Anstieg von Leberenzymen (Transaminasen, alkalische Phosphatase) sowie der Bilirubinkonzentration im Serum

hen können, können Anzeichen einer pseudomembranösen Kolitis sein, die lebensbedrohlich sein kann.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Im Notfall sind alle erforderlichen intensivmedizinischen Maßnahmen angezeigt.

Krämpfe
Hohe Serumspiegel können durch Hämodialyse reduziert werden, Angaben zur forcierten Diurese liegen nicht vor.
Bei motorischer Erregung oder Krampfzuständen können Antikonvulsiva (wie Diazepam oder Barbiturate) angezeigt sein.

Überempfindlichkeitsreaktionen
Im Falle schwerer hypererger (anaphylaktischer) Reaktionen ist die weitere Verabreichung von Piperacillin Fresenius sofort abzubrechen und es sind die üblichen Gegenmaßnahmen einzuleiten (Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und bedarfsweise Beatmung).

Pseudomembranöse Kolitis
In diesen Fällen muss vom Arzt in Abhängigkeit von der Indikation ein Abbruch der Piperacillin-Behandlung erwogen werden und ggf. sofort eine geeignete Therapie (z. B. Vancomycin oral, 4-mal 250 mg täglich bei Erwachsenen) eingeleitet werden. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe
Piperacillin ist ein halbsynthetisches, nicht Betalaktamase-festes, Acylaminopenicillin.

ATC-Code
J01CA12

Wirkungsweise
Der Wirkungsmechanismus von Piperacillin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen
Eine Resistenz gegenüber Piperacillin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:
- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Piperacillin verfügt nur über mäßige Betalaktamase-Stabilität, so dass es gegen die meisten Betalaktamase-bildenden Bakterien unwirksam ist. Von einigen Bakterienspezies bildet ein hoher Anteil der Stämme Betalaktamase (z. B. *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*).
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Piperacillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Piperacillin verantwortlich.
- Unzureichende Penetration von Piperacillin durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Piperacillin aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Piperacillin besteht mit anderen Penicillinen und Cephalosporinen.

Grenzwerte
Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

Die Testung von Piperacillin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Die Beurteilung der Ergebnisse erfolgt auf der Basis der Grenzwerte für Piperacillin. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 13.0)

Erreger	S	R
Enterobacterales	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
Pseudomonas spp.	≤ 0,001 mg/l	> 16 mg/l
Staphylococcus spp. [1)]	– [1)]	– [1)]
Enterococcus faecalis [2)]	– [2)]	– [2)]
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) [1)]	– [1)]	– [1)]
Streptococcus pneumoniae [2)]	– [2)]	– [2)]
Haemophilus influenzae [3)]	– [3)]	– [3)]
Moraxella catarrhalis [4)]	– [4)]	– [4)]
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte *	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l

Die I-Kategorie wird nicht angezeigt. Die minimalen Hemmkonzentrationen der I-Kategorie liegen zwischen den Grenzwerten der S- und R-Kategorie.[1)] Für *Staphylococcus* spp. und *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

[2)] Für *Enterococcus faecalis* und *Streptococcus pneumoniae* wird das Testergebnis von Ampicillin übernommen.

[3)] Betalaktamase-bildende Stämme von *Haemophilus influenzae* sind als resistent zu werten.

[4)] Betalaktamase-bildende Stämme von *Moraxella catarrhalis* sind als resistent zu werten.

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik (siehe www.nak-deutschland.org)

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland
Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung

schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Piperacillin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Piperacillin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2023):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecalis ° $
Staphylococcus aureus (Penicillin-sensibel)
Streptococcus agalactiae °
Streptococcus pneumoniae °
Streptococcus pyogenes °
Streptokokken der „Viridans"-Gruppe ° ^
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Haemophilus influenzae °
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides fragilis °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus +
Staphylococcus epidermidis +
Staphylococcus haemolyticus +
Staphylococcus hominis +
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Acinetobacter baumannii $ +
Acinetobacter pittii $
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter cloacae
Escherichia coli +
Klebsiella aerogenes
Klebsiella oxytoca $
Klebsiella pneumoniae $
Morganella morganii
Neisseria gonorrhoeae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecium
Staphylococcus aureus (Penicillin-resistent)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Legionella pneumophila
Stenotrophomonas maltophilia
Andere Mikroorganismen
Chlamydia spp.
Mycoplasma spp.

° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

$ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt in der Kategorie I (sensibel bei erhöhter Exposition).

ᵊ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

^ Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Streptokokken-Spezies. Resistenzrate kann in Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokokken-Spezies variieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Piperacillin wird nach oraler Gabe nicht resorbiert und ist daher nur parenteral anwendbar.

Verteilung
Nach einer i. v.-Bolusinjektion von 1 g-, 2 g-, 4 g- und 6 g-Dosen lagen die Serumspitzenkonzentrationen bei 71, 200, 331 bzw. 452 mg/l. Piperacillin ist gut gewebegängig und in vielen Organen und Körperflüssigkeiten (z. B. Galle, Pleuraflüssigkeit, Bronchialsekret) werden therapeutisch wirksame Konzentrationen erreicht.
Bei Kindern und bei Erwachsenen werden bei entzündeten Meningen im Liquor cerebrospinalis bis zu 33 % der zeitgleichen Serumkonzentrationen erreicht. Wie andere Penicilline durchdringt auch Piperacillin die Plazentaschranke und tritt in den fetalen Kreislauf über. Im Fruchtwasser wurden 24 % der entsprechenden Serumkonzentrationen gemessen. Piperacillin penetriert nur in geringem Umfang in die Muttermilch. Nach wiederholter Applikation konnte keine Anreicherung des Antibiotikums in der Muttermilch festgestellt werden. Auch bei regelmäßigem Stillen sind keine therapeutischen oder toxischen Piperacillin-Konzentrationen im Darm des Neugeborenen zu erwarten.
Im therapeutischen Konzentrationsbereich (etwa 20 – 300 mg/l) liegt die Serumproteinbindung bei 16 – 21 %.
Die ermittelten Werte für das scheinbare Verteilungsvolumen sind bei hohen Piperacillin-Dosen kleiner als bei niedrigen. Nach i. v.-Bolusinjektion von 60 mg/kg wurde ein Verteilungsvolumen von 16,2 l bestimmt und nach Gabe von 30 mg/kg bzw. 15 mg/kg ein Verteilungsvolumen von 20 – 21 l.
Nach i. m.-Injektion werden die maximalen Plasmaspiegel nach etwa 30 min erreicht. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit steigt nach i. m.-Applikation mit zunehmender Dosis an (ca. 80 min bei 2 g Piperacillin), was u. a. auf eine verlängerte Resorption aus der Injektionsstelle zurückzuführen ist.

Metabolismus und Ausscheidung
Piperacillin wird nur in geringem Umfang metabolisiert, etwa 5 – 10 % einer Dosis werden in Form der Penicillinsäure ausgeschieden. Piperacillin wird überwiegend renal (durch glomeruläre Filtration und durch tubuläre Sekretion) in unveränderter Form ausgeschieden. Im 24-h-Sammelurin wurden 60 – 80 % einer i. v.-Dosis wieder gefunden. In geringerem Umfang (Bereich 0,1 – 13,4 %) wird Piperacillin auch auf dem hepatobiliären Weg ausgeschieden. In der Galle werden dabei sehr hohe Konzentrationen erreicht. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit liegt bei 60 min (Bereich 36 – 80 min).
Sowohl die Gesamt-Clearance als auch der renale Anteil der Gesamt-Clearance des Piperacillin ist dosisabhängig und nicht linear. Bei einer Erhöhung der Dosis von 15 mg/kg auf 60 mg/kg kann die totale Clearance um 25 – 40 % sinken. Dabei nimmt der Anteil der renalen Clearance von ca. 50 % auf ca. 70 % zu.
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bzw. bei anurischen Patienten kommt es zu einer deutlichen Verlängerung der Halbwertszeit bis auf ca. 6 h.

Bei stark eingeschränkter Leberfunktion kann die totale Clearance des Piperacillin um bis zu 20 % vermindert und die Halbwertszeit um bis zu 50 % verlängert sein.

Bioverfügbarkeit
100 % intravenös
70 – 80 % intramuskulär

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. Lebenszeitstudien zur Karzinogenität wurden mit Piperacillin nicht durchgeführt.

In einer Fertilitäts- und allgemeinen Reproduktionsstudie mit Ratten, bei der Tazobactam oder die Kombination aus Piperacillin und Tazobactam intraperitoneal appliziert wurde, wurden – zusätzlich zu Toxizitäten beim Muttertier – eine Verkleinerung des Wurfs, 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 aus Piperacillin und Tazobactam intravenös appliziert wurde, führten in maternaltoxischen Dosen zu einem geringfügig reduzierten Gewicht der Rattenfeten, zeigten jedoch keine teratogenen Effekte.

Nach intraperitonealer Verabreichung von Tazobactam oder der Kombination aus Piperacillin und Tazobactam an Ratten wurde in maternaltoxischen Dosierungen eine Beeinträchtigung der peri-/postnatalen Entwicklung (reduziertes Gewicht und erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere, Zunahme der Totgeburten) beobachtet.

Pharmakologische Wirkung
Piperacillin zeigt im Hinblick auf das Zentralnervensystem, die Funktion von Herz, Kreislauf und Nieren und die glatte Muskulatur in therapeutischer Dosierung wenig pharmakologische Effekte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Piperacillin-haltige Injektions- bzw. Infusionslösungen sind – sofern nicht die Kompatibilität mit anderen Injektions- bzw. Infusionslösungen (siehe unter 4.2) und Arzneimitteln erwiesen ist – grundsätzlich getrennt zu applizieren.
Insbesondere darf Piperacillin nicht mit Natriumhydrogencarbonat-haltigen Lösungen, Aminoglykosiden, Blutprodukten oder Eiweißhydrolysaten gemischt verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Piperacillin Fresenius 1 g: 3 Jahre
Piperacillin Fresenius 4 g: 3 Jahre

Gebrauchsfertige Lösung
Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25 °C und für 48 Stunden bei 2 – 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.
Die gebrauchsfertige Lösung ist vor Licht zu schützen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

Bezüglich der Lagerungsbedingungen des rekonstituierten, verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Piperacillin Fresenius 1 g
Packung mit 1, 5, 10, 12 Durchstechflaschen zu 1,0425 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, entsprechend 1 g Piperacillin

Piperacillin Fresenius 4 g
Packung mit 1, 5, 10, 12 Durchstechflaschen zu 4,17 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, entsprechend 4 g Piperacillin

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
D-61352 Bad Homburg v. d. Höhe
E-Mail: kundenberatung@fresenius-kabi.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Piperacillin Fresenius 1 g: 36668.00.00
Piperacillin Fresenius 4 g: 36668.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
30. Juni 1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. April 2002

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt