Fresenius Kabi Piperacillin Fresenius

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Piperacillin Fresenius 1 g
Piperacillin Fresenius 2 g
Piperacillin Fresenius 3 g
Piperacillin Fresenius 4 g

Wirkstoff: Piperacillin-Natrium

2. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung der Arzneimittel

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Antibiotikum, parenteral anwendbares Penicillin mit sehr breitem Spektrum und Pseudomonas-Aktivität

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

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

Piperacillin Fresenius 2 g:
1 Injektionsflasche oder Infusionsflasche mit 2,085 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 2,085 g Piperacillin-Natrium, entsprechend 2 g Piperacillin

Piperacillin Fresenius 3 g:
1 Infusionsflasche mit 3,127 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 3,127 g Piperacillin-Natrium, entsprechend 3 g Piperacillin

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

3.3 Sonstige Bestandteile

keine

4. 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, Cystitis 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 hochakuten 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 Betalaktamasebildung, der häufigsten Ursache einer Piperacillinresistenz, nicht vermindert wird.

5. Gegenanzeigen

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

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:
Da keine Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen in der Schwangerschaft und Stillzeit vorliegen, sollte Piperacillin Fresenius in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

6. Nebenwirkungen

Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt
Gastrointestinale Störungen mit Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Magendruck, Flatulenz und Durchfällen kommen unter der Therapie mit Piperacillin Fresenius vor.

Treten während oder in den ersten Wochen nach Behandlung schwere, anhaltende Durchfälle auf, so ist an eine pseudomembranöse Kolitis zu denken (in den meisten Fällen verursacht durch Clostridium difficile). Diese durch eine Antibiotika-Behandlung ausgelöste Darmerkrankung kann lebensbedrohlich sein (siehe auch Abschnitt Notfallmaßnahmen).

Haut- und Hautanhangsgebilde (siehe auch Überempfindlichkeitserscheinungen)
Gelegentlich können Hautausschläge (Exantheme) und Schleimhautentzündungen, Purpura oder Schleimhautblutungen, insbesondere bei hoch dosierter Piperacillin-Therapie auftreten.

Überempfindlichkeitserscheinungen
Gelegentlich sind allergische Reaktionen zu erwarten, meist in Form von Hautreaktionen (z. B. Exantheme, Erytheme, Juckreiz).

Eine urtikarielle Sofortreaktion deutet meist auf eine echte Penicillin-Allergie hin und zwingt zum Therapieabbruch. Selten werden schwerwiegende allergische Reaktionen als Folge einer Sensibilisierung gegen die 6-Amino-Penicillinsäure-Gruppe, z. B. in Form von Arzneimittelfieber, Gelenkschmerzen, Eosinophilie, angioneurotischem Ödem, Larynxödem, Serumkrankheit, hämolytischer Anämie, allergischer Vaskulitis und akuter Nephritis beobachtet.

In seltenen Fällen wurde über Hautmanifestationen wie Erythema exsudativum multiforme und Stevens-Johnson-Syndrom berichtet.

Zwischen Hautpilzen und Penicillin kann eine Antigengemeinschaft bestehen, so dass bei Mykose-Erkrankten auch bei erstmaliger Penicillingabe Reaktionen wie nach Zweitkontakt nicht auszuschließen sind.

Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade — bis zum anaphylaktischen Schock — sind auch nach Gabe von Piperacillin beobachtet worden. Schwere anaphylaktoide Reaktionen erfordern entsprechende Notfallmaßnahmen (siehe auch Abschnitt Notfallmaßnahmen).

Veränderung des Blutbildes
In Einzelfällen Leukopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie sowie eine Verminderung der Kaliumkonzentration im Blut. Selten Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit, Ansteigen der Thrombozytenzahl.

Bei hochdosierter Piperacillin-Therapie sind in seltenen Fällen Funktionsstörungen der Blutplättchen beobachtet worden, die sich als Verlängerung der Blutungszeit und als kleinfleckige Blutungen in Haut oder Schleimhaut (Purpura) äußern. Dies tritt vor allem bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion auf.

Bei längerer Behandlung kann es zu Blutungen kommen (siehe Abschnitt Warnhinweise).

Nieren, Harnwege und Geschlechtsorgane
Gelegentlich kann es zu einem Anstieg der Serumkreatinin- und Harnstoffkonzentrationen und sehr selten zu einer interstitiellen Nephritis kommen.

Leber und Gallenwege
Vorübergehender Anstieg von Leberenzymen (Transaminasen, alkalische Phosphatase) sowie der Bilirubinkonzentration im Serum.

Nervensystem
Gelegentlich Kopfschmerzen.

Bei hohen Serumkonzentrationen, die auch durch eine eingeschränkte Nierenfunktion bedingt sein können, kann es zu zentralnervösen Erregungszuständen, Muskelzuckungen (Myoklonien), tonisch/klonischen Krämpfen, Tremor und Schwindel kommen.

Lokale Reaktionen

Schmerzen an der Injektionsstelle und Venenentzündungen bis zur Thrombophlebitis sind möglich.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Piperacillin/Probenecid bzw. Analgetika/Antipyretika u. a.

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid führt als Folge einer Hemmung der renalen Ausscheidung zu höheren und längeranhaltenden Piperacillin-Konzentrationen im Serum und in der Galle. Auch Indometacin, Phenylbutazon, Salicylate und Sulfinpyrazon führen zu erhöhten und verlängerten Serumkonzentrationen.

Piperacillin/Muskelrelaxantien

Wird Piperacillin Fresenius 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 Blutgerinnungssystem oder die Thrombozytenfunktion beeinflussen, sollten 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 u. U. eine Verminderung der antibakteriellen Wirksamkeit des bakterizid wirkenden Piperacillin bewirken. Durch kompetitive Hemmung der tubulären Sekretion können hohe Piperacillindosen zur Verlängerung der Halbwertszeit anderer β-Laktamantibiotika (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 ein Drittel 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.

8. Warnhinweise

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Piperacillin Fresenius und Muskelrelaxantien vom nicht depolarisierenden Typ, z. B. bei Infektionsprophylaxe während einer Operation, kann die neuromuskuläre Blockade vertieft und verlängert sein. Diese Wechselwirkungen können Ursache unerwarteter, unter Umständen lebensbedrohlicher Zwischenfälle sein.

Dieses Arzneimittel enthält eine Natriumverbindung. Bei Personen mit einer natriumarmen Diät ist der Natriumgehalt des Arzneimittels zu beachten (siehe Dosierungsanleitung).

Langzeitanwendung oder hohe 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 hochdosierten 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 Fresenius abgesetzt und geeignete therapeutische Maßnahmen ergriffen werden. Bei länger als 10 Tage dauernder, hoch dosierter Therapie mit Piperacillin Fresenius 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 hochdosiertes 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 Fresenius kann zu Superinfektionen mit resistenten Bakterien oder Sprosspilzen führen.

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

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Piperacillin-Lösung ist — sofern nicht die Kompatibilität mit anderen Infusionslösungen (siehe Abschnitt 11.) und Arzneimitteln erwiesen ist — grundsätzlich getrennt zu applizieren.

Insbesondere darf Piperacillin nicht mit natriumhydrogencarbonathaltigen Lösungen, Aminoglykosiden, Blutprodukten oder Eiweißhydrolysaten gemischt werden.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

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 pro kg Körpergewicht, verteilt auf 2–4 Einzeldosen. Die übliche klinische Dosierung liegt damit bei 6–12 g Piperacillin pro Tag.

In schweren Fällen sollten täglich zwischen 200 und 300 mg Piperacillin pro kg Körpergewicht 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 pro kg Körpergewicht, verteilt auf 2–4 Einzeldosen.

In schweren Fällen (wie beispielsweise Septikämien) sollten täglich zwischen 200 und 300 mg Piperacillin pro kg Körpergewicht gegeben werden, verteilt auf 2–4 Einzeldosen.

Neugeborene (< 1 Monat):

Für Neugeborene wird nur die intravenöse Verabreichung von Piperacillin empfohlen.

150 mg/kg Körpergewicht pro Tag, i.v., verteilt auf drei Einzeldosen für Neugeborene jünger als 7 Tage oder älter als 7 Tage aber mit einem Gewicht < 2000 g.
300 mg/kg Körpergewicht pro 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.

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 Maximal-dosis	Dosierungs-intervall
Leichte Einschränkung	40–80	(1,5–3)*	16 g	4 g alle 6 Std.
Mäßige Einschränkung	20–40	(3–5)*	12 g	4 g alle 8 Std.
Schwere Einschränkung	<20	(mehr als 5)*	8 g	4 g alle 12 Std.
Patienten mit Hämodialyse**			6 g	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: Kreatinin-Clearance (ml/min) =

$$\frac{\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter})}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

bzw.

Männer: 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 als 1 Monat bis 12 Jahre):

Kreatinin-Clearance (ml/min)*	unkomplizierte Harnwegs-infektion	komplizierte Harnwegs-infektion	schwere Allgemein-infektion
<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 m²

Zur Beachtung bei natriumdefinierter (natriumarmer) Diät:

Piperacillin Fresenius 1 g:

1 Flasche mit 1,0425 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 42,5 mg Natrium.

Piperacillin Fresenius 2 g:

1 Flasche mit 2,085 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 85 mg Natrium.

Piperacillin Fresenius 3 g:

1 Flasche mit 3,127 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 127 mg Natrium.

Piperacillin Fresenius 4 g:

1 Flasche mit 4,17 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 170 mg Natrium.

11. Art und Dauer der Anwendung

Piperacillin Fresenius wird parenteral verabreicht. Es kann als langsame intravenöse Injektion (3 bis 5 Min.), intravenöse Infusion (20 bis 40 Min.) oder intramuskuläre Injektion angewendet werden.

Intravenöse Injektion:

Piperacillin Fresenius 1 g:

Der Inhalt einer Injektionsflasche Piperacillin Fresenius 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung soll in mindestens 5 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

Piperacillin Fresenius 2 g:

Der Inhalt einer Injektionsflasche Piperacillin Fresenius 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung soll in mindestens 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

Piperacillin Fresenius 3 g:

Der Inhalt einer Infusionsflasche Piperacillin Fresenius 3 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung soll in mindestens 15 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

Piperacillin Fresenius 4 g:

Der Inhalt einer Infusionsflasche Piperacillin Fresenius 4 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung soll in mindestens 20 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

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

Intravenöse Infusion:

Piperacillin Fresenius 1 g:

Der Inhalt einer Injektionsflasche Piperacillin Fresenius 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung soll in 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

Piperacillin Fresenius 2 g:

Der Inhalt einer Infusionsflasche Piperacillin Fresenius 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung soll in 20 ml–50 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

Piperacillin Fresenius 3 g:

Der Inhalt einer Infusionsflasche Piperacillin Fresenius 3 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung soll in 50 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

Piperacillin Fresenius 4 g:

Der Inhalt einer Infusionsflasche Piperacillin Fresenius 4 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung soll in 50 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

Eine weitere Verdünnung auf größere gewünschte Volumina ist möglich. Die Infusionsdauer sollte 20–40 Minuten betragen. Eine Verdünnung kann mit folgenden Lösungsmitteln vorgenommen werden:

Wasser für Injektionszwecke, 5%ige Glukoselösung, Isotonische Natriumchloridlösung

Intramuskuläre Injektion:

Piperacillin Fresenius 2 g:

Der Inhalt einer Injektionsflasche Piperacillin Fresenius 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung soll in mindestens 4 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

Pro Injektion sollten nicht mehr als 2 g Piperacillin an derselben Injektionsstelle gegeben werden.

Dauer der Anwendung:

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

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

a) Symptome

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 Nebenwirkungen).

Schwere Durchfälle:
Schwere, anhaltende Durchfälle (eventuell mit Blut und Schleimbeimengungen), die mit Fieber und Bauchschmerzen einhergehen können, können Anzeichen einer pseudomembranösen Colitis sein, die lebensbedrohlich sein kann.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.
Im Notfall sind alle erforderlichen intensiv medizinischen 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, Sympatomimetika und bedarfsweise Beatmung).

Pseudomembranöse Colitis:
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.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Piperacillin ist ein halbsynthetisches Breitspektrumantibiotikum, das zur Klasse der Penicilline gehört. Piperacillin-Natrium ist ein Derivat des Ampicillins. 1,0425 g Piperacillin-Natrium enthalten ca. 2 mmol Natrium. Piperacillin wirkt bakterizid über die Hemmung der Septumbildung und der Zellwandsynthese.

Piperacillin ist gegen Betalactamasen sensibel.

In-vitro-Untersuchungen zur Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber Piperacillin:

Folgende Bakterienarten sind im Allgemeinen (> 90 % der Stämme) empfindlich:

Grampositive Aerobier:
Enterococcus faecalis
Streptokokken

Gramnegative Aerobier:
Proteus vulgaris

Anaerobier:
Clostridium perfringens
Fusobacterium spp.
Peptostreptokokken

Bei folgenden Bakterienarten kommt eine Resistenz gegenüber Piperacillin in 10 % bis 50 % der Fälle vor. Bei einer empirischen Therapie ohne Information über die Empfindlichkeit des beteiligten Stammes muss daher mit Therapieversagen gerechnet werden:

Grampositive Aerobier:
Corynebacterium spp.
Enterococcus faecium

Gramnegative Aerobier:
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Salmonella spp.
Serratia marcescens

Anaerobier:
Bacteroides spp.

Die folgenden Bakterienarten sind überwiegend (> 50 % der Stämme) resistent gegenüber Piperacillin:

Grampositive Aerobier:
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus spp. (koagulase-negativ)

Gramnegative Aerobier:
Xanthomonas maltophilia

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität

Maus:
Intravenöse Einzeldosen von 1 g Piperacillin/kg KG hatten keinen toxischen Effekt. Die LD_{50} liegt nach i.v. Gabe bei 5 g/kg KG und bei i.p. Gabe bei 10 g/kg KG Piperacillin. Intoxikationssymptome wurden oberhalb 5 g/kg KG bei i.v. bzw. i.p. Gabe beobachtet.

Ratte:
Einzeldosen von 4000 mg/kg KG führten zu folgenden vorübergehenden Symptomen: nässende Perianalregion, verlangsamte Gewichtszunahme, verminderte Nahrungsaufnahme. Letalität wurde bis 10 g/kg KG p.o. nicht beobachtet. Die LD_{50} liegt nach i.v. Gabe bei Ratten zwischen 2–3 g Piperacillin/kg KG und nach i.p. Gabe zwischen 7 und 10 g Piperacillin/kg KG.

Hunde:
Bei Hunden und Affen wurden die Dosen von 6 bzw. 4 g Piperacillin/kg KG toleriert.

Affen:
Als toxische Symptome werden Erbrechen, Diarrhoe, Muskelschwäche und teilweise Konvulsionen beobachtet.

Toxizität bei wiederholter Anwendung

Toxizitätsprüfungen bei wiederholter Anwendung wurden an Ratten, Kaninchen und Hunden über einen Monat bzw. drei oder sechs Monate bei unterschiedlichen Applikationsformen und Dosen von 1000 bis 6000 mg/kg KG/die durchgeführt. In 1-, 3- und 6-Monatsstudien wurden an Ratten reversible Abfälle der roten Blutkörperchenparameter (Zellenzahl, Hämatokrit und/oder Hämoglobin) bei i.p. Dosen ab 640 mg Piperacillin/kg KG beobachtet. Letalität wurde bei Ratten bei Dosen von 2000 mg/kg KG über eine ein- bzw. sechsmonatige Gabe beobachtet, offenbar als Folge von Injektionstraumen.

Bei Hunden kam es lediglich in der Gruppe mit einer täglichen Dosis von 6000 mg/kg KG bei Einmalgabe über 5 Tage zu Letalität, die bei Verteilung derselben Dosis auf 3 bis 4 Einzelgaben täglich nicht beobachtet wurde. Bei den hohen Dosierungen traten die bereits beschriebenen Nebenwirkungen auf.

Bei der Sektion wurden geringgradig erhöhte Organgewichte von Leber und Niere und nach Gaben von 6000 mg/kg KG/die über längere Zeiträume Lymphknotenvergrößerungen beschrieben.
Neugeborene Beagle-Welpen erhielten über einen Monat 1000, 2000 oder 4000 mg pro kg Körpergewicht täglich, verteilt auf 2 Einzeldosen. Alle Versuchstiere überlebten.
Bei i.v. Dosen über 5 Wochen ab 1280 mg Piperacillin/kg KG und bei i.v. Dosen über 7 Wochen mit 4000 mg Piperacillin/kg KG wurden bei neugeborenen Welpen renale Zysten gefunden.

Reproduktionstoxizität

Piperacillin zeigte bei Mäusen und Ratten keinen Einfluss auf die Fertilität der F1-Generation und Embryonalentwicklung der F2-Generation.

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Piperacillin auf die Embryonalentwicklung bei der Maus zeigten bei einer Dosis von 3000 mg/kg keine embryotoxischen Effekte, bei der Ratte waren im maternal-toxischen Bereich (Körpergewichtsdepressionen, erschwerte Atmung, herabgesetzte motorische Aktivität) nach 500 mg Piperacillin/kg KG die Fetengewichte leicht vermindert.

Erfahrungen über die Anwendung von Piperacillin in der Schwangerschaft und Stillzeit beim Menschen liegen nicht vor.

Mutagenität

Piperacillin wurde ausführlich bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Positive Befunde wurden nur in einem In-vitro-System in hohen Konzentrationen erhoben. Derartige Effekte wurden auch für andere Antibiotika beobachtet; ihre Ursache ist unklar. Andere Testsysteme mit dem gleichen genetischen Endpunkt erbrachten negative Resultate.

Kanzerogenität

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien mit Piperacillin durchgeführt.

Lokale Verträglichkeit

Folgende Befunde wurden erhoben:

Schwere Nekrosen und/oder Ulcerationen:
An der Ratte nach Piperacillin-Gaben von 1280 mg/kg KG in Verbindung mit 160 mg/kg KG Tazobactam.

Irritation (Hämorrhagien) der Injektionsstellen:
Bei 30-tägiger intramuskulärer Gabe beim Hund ab 120 mg Piperacillin/kg KG in Verbindung mit 15 mg/kg KG Tazobactam.

Erythem/Ödem:
Bei vierwöchiger intravenöser Gabe von Piperacillin (in Kombination mit Tazobactam) beim Hund.

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.

13.3 Pharmakokinetik

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

Verteilung:
Nach einer intravenösen 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 entzündlichen 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 Piperacillinkonzentrationen 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 Minuten 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 wiedergefunden. 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 Minuten (Bereich 36 bis 80 Minuten).

Sowohl die Gesamtclearance als auch der renale Anteil der Gesamtclearance des Piperacillin ist dosisabhängig und nichtlinear. 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.

13.4 Bioverfügbarkeit

100 % intravenös
70–80 % intramuskulär

14. Sonstige Hinweise

Patienten mit Niereninsuffizienz:
Siehe Punkt 10 „Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben", 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.

Schwangerschaft und Stillzeit:
Siehe Abschnitt 5 „Gegenanzeigen".

15. Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Für die gebrauchsfertigen Lösungen von Piperacillin Fresenius sollten die folgenden Aufbewahrungszeiten nicht überschritten werden:

24 Stunden bei +25 °C
48 Stunden bei +4 °C

Unbenutzte Lösungen sollten nach dieser Zeit vernichtet werden. Lösungen mit Trübungen oder Ausfällungen sind nicht anzuwenden.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Piperacillin Fresenius 1 g:

Packung mit 10 Injektionsflaschen à 1,0425 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, entsprechend 1 g Piperacillin

Piperacillin Fresenius 2 g:

Packung mit 10 Injektions- oder Infusionsflaschen à 2,085 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, entsprechend 2 g Piperacillin

Piperacillin Fresenius 3 g:

Packung mit 10 Infusionsflaschen à 3,127 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, entsprechend 3 g Piperacillin

Piperacillin Fresenius 4 g:

Packung mit 10 Infusionsflaschen à 4,17 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, entsprechend 4 g Piperacillin

18. Stand der Information

Mai 2002

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
D-61346 Bad Homburg v.d.H.
Telefon: 06172/686-0

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf