

PIPERACILLIN EBERTH 1,0 g

PIPERACILLIN EBERTH 2,0 g

PIPERACILLIN EBERTH 4,0 g

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Piperacillin Eberth 1,0 g
Piperacillin Eberth 2,0 g
Piperacillin Eberth 4,0 g
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Piperacillin Eberth 1,0 g

1 Durchstechflasche enthält Piperacillin (als Natriumsalz) entsprechend 1 g.

1 Durchstechflasche mit Piperacillin 1 g enthält 1,85 mmol (42,5 mg) Natrium.

Piperacillin Eberth 2,0 g

1 Durchstechflasche enthält Piperacillin (als Natriumsalz) entsprechend 2 g.

1 Durchstechflasche mit Piperacillin 2 g enthält 3,7 mmol (85 mg) Natrium.

Piperacillin Eberth 4,0 g

1 Durchstechflasche enthält Piperacillin (als Natriumsalz) entsprechend 4 g.

1 Durchstechflasche mit Piperacillin 4 g enthält 7,4 mmol (170 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Weißes bis grauweißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Piperacillin ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 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

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

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

Kinder bis 12 Jahre

- ▶ Komplizierte intraabdominale Infektionen

Piperacillin 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 und Art der Anwendung

Dosierung

Dosis und Verabreichung von Piperacillin sind abhängig von Schwere und Lokalisation der Infektion sowie von den vermuteten Krankheitserregern.

Erwachsene und Jugendliche

Infektionen

Die übliche Dosis beträgt 2 g bis 4 g Piperacillin alle 8 Stunden.

Verabreichungshäufigkeit	Einzelosis	Indikation
Alle 6 Stunden	4 g	Schwere Pneumonien
	4 g	Neutropenische Erwachsene mit Fieber, wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion besteht.
Alle 8 Stunden	2 g bis 4 g	Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
	2 g bis 4 g	Komplizierte intraabdominale Infektionen
	2 g bis 4 g	Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes

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 Medikaments überwacht werden; Dosis und Verabreichungsintervall sind entsprechend anzupassen).

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Piperacillin (empfohlene Dosis)
> 40	Keine Dosisanpassung erforderlich
20 – 40	Empfohlene Höchstdosis: 4 g alle 8 Stunden
< 20	Empfohlene Höchstdosis: 4 g alle 12 Stunden

Hämodialysepatienten sollten nach jeder Blutwäsche eine zusätzliche Dosis Piperacillin in Höhe der Hälfte der Einzelosis erhalten, da bei der Hämodialyse innerhalb von 4 Stunden 30 % - 50 % des Piperacillins ausgewaschen werden.

Leberinsuffizienz

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

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

Kleinkinder und Kinder (1 Monat bis 12 Jahre)

Infektionen

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Verabreichungshäufigkeit und die Dosis bei Kindern im Alter von 2 – 12 Jahren in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG), Indikation oder Erkrankung:

Bei nosokominalen Pneumonien und neutropenischen Patienten mit bakteriellen Infektionen beträgt die empfohlene Dosis 4 g Piperacillin alle 6 Stunden. Dieses Schema kann auch bei der Behandlung von Patienten mit anderen indizierten Infektionen besonderer Schwere angewendet werden. Die Tageshöchstdosis beträgt somit 24 g. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Verabreichungshäufigkeit und die empfohlene Dosierung für erwachsene und jugendliche Patienten je nach Indikation oder Erkrankung.

Dosis nach Körpergewicht und Verabreichungshäufigkeit	Indikation / Erkrankung
80 mg Piperacillin pro kg Körpergewicht / alle 6 Stunden	Neutropenische Kinder mit Fieber und Verdacht auf eine bakterielle Infektion *
100 mg Piperacillin pro kg Körpergewicht / alle 8 Stunden	Komplizierte intraabdominale Infektionen *

* Höchstmenge von 4 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 Verabreichungsintervall sind entsprechend anzupassen):

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Piperacillin (empfohlene Dosis)
≥ 50	Keine Dosisanpassung erforderlich
≤ 50	70 mg Piperacillin / kg alle 8 Stunden

Kinder unter Hämodialysebehandlung sollten nach jeder Blutwäsche eine zusätzliche Dosis von 40 mg Piperacillin pro kg KG erhalten.

Neugeborene (< 1 Monat)

Neugeborene, die jünger als 7 Tage alt sind und / oder weniger als 2000 g wiegen, erhalten alle 8 Stunden 50 mg Piperacillin.
Neugeborene, die älter als 7 Tage alt sind und mehr als 2000 g wiegen, erhalten alle 8 Stunden 100 mg Piperacillin.

PIPERACILLIN EBERTH 1,0 g

PIPERACILLIN EBERTH 2,0 g

PIPERACILLIN EBERTH 4,0 g

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

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

Piperacillin Eberth 1 g kann als langsame intravenöse Injektion (über 3 bis 5 Minuten) oder Infusion (über 30 Minuten) verabreicht werden.

Piperacillin Eberth 2 g kann als langsame intravenöse Injektion (über 3 bis 5 Minuten) oder Infusion (über 30 Minuten) verabreicht werden.

Piperacillin Eberth 4 g kann als langsame intravenöse Injektion (über 3 bis 5 Minuten) oder Infusion (über 30 Minuten) verabreicht werden.

Intramuskuläre Anwendung:

Bei unkomplizierten Infektionen oder zur Erhaltungstherapie kann Piperacillin Eberth 1,0 g / 2,0 g / 4,0 g 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.

Der Inhalt einer Durchstechflasche Piperacillin 1,0 g / 2,0 g / 4,0 g soll in mindestens 2 ml / 4 ml / 8 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Piperacillin, andere Penicillin-Antibiotika oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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 bei der Anwendung

Bei Infektionen, die in der Regel als Mischinfektion auftreten (intraabdominale Infektionen) oder bei denen Staphylokokken und andere Beta-Laktamase-bildende Krankheitserreger nicht ausgeschlossen werden können, ist eine Kombinationstherapie mit einem Beta-Laktamase-Inhibitor und / oder einem anderen Kombinationspartner erforderlich.

Bei der Auswahl von Piperacillin zur Behandlung eines Patienten sollte anhand von Faktoren wie Schweregrad der Infektion und Prävalenz von Resistenzen gegen Piperacillin im Vergleich zu anderen geeigneten antibakteriellen Substanzen abgewogen werden, ob ein halbsynthetisches Breitband-Penicillin wie Piperacillin geeignet ist.

Vor Einleitung einer Behandlung mit Piperacillin sollte die Vorgeschichte des Patienten im Hinblick auf vorangegangene Überempfindlichkeitsreaktio-

nen 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) behandelten Patienten beobachtet. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen gegen mehrere Allergene besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Reaktionen. Bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss das Antibiotikum abgesetzt werden; möglicherweise sind die Verabreichung 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 Antibiotika-Therapie auftreten. In solchen Fällen sollte Piperacillin abgesetzt werden.

Die Behandlung mit Piperacillin 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 abnormalem Gerinnungswerten wie z. B. von Gerinnungszeit, Thrombozytenaggregation und Prothrombinzeit einher, und werden häufiger bei Patienten mit Nierenversagen beobachtet. Sobald Blutungen auftreten, sollte die Antibiotika-Therapie 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 Verabreichung von hohen Dosen zu neurologischen Komplikationen in Form von Konvulsionen kommen, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen.

Eine Durchstechflasche mit Piperacillin 1 g enthält 1,85 mmol (42,5 mg) Natrium.

Eine Durchstechflasche mit Piperacillin 2 g enthält 3,7 mmol (85,1 mg) Natrium.

Eine Durchstechflasche mit Piperacillin 4 g enthält 7,4 mmol (170,2 mg) Natrium.

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 Verabreichung 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 Antikoagulantien

Bei gleichzeitiger Gabe von Heparin, oralen Antikoagulantien und anderer 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 Verabreichung von Probenecid und Piperacillin zu einer längeren Halbwertszeit und einer geringeren renalen Clearance von Piperacillin; allerdings werden die maximalen Plasmakonzentrationen der beiden Substanzen nicht beeinflusst.

Aminoglykoside

Piperacillin hat bei Patienten mit normaler Nierenfunktion bzw. mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz keinen bedeutenden Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tobramycin. Die Pharmakokinetik von Piperacillin und des M1-Metaboliten wurde durch die Verabreichung von Tobramycin ebenfalls nicht bedeutend verändert.

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

Informationen zur Verabreichung von Piperacillin mit Aminoglykosiden sind den Abschnitten 6.2 und 6.6 zu entnehmen.

Vancomycin

Zwischen Piperacillin 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 Piperacillin 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 Piperacillin falsch-positive Ergebnisse aufweisen. Bei der Verwendung des

PIPERACILLIN EBERTH 1,0 g

PIPERACILLIN EBERTH 2,0 g

PIPERACILLIN EBERTH 4,0 g

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-Tests wurde über Kreuzreaktionen zwischen nicht vom *Aspergillus* abstammenden Polysacchariden und Polyfuranosen berichtet.

Positive Testergebnisse dieser obengenannten Assays bei Patienten mit Piperacillin 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 Piperacillin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben bei maternal-toxischen 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 intra-peritonealer 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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings sind Nebenwirkungen beobachtet worden, die eine aktive Teilnahme am Straßenverkehr und das Arbeiten mit Maschinen erheblich beeinträchtigen können.

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.

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10 000 bis < 1/1000	Sehr selten < 1/10 000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candida-Superinfektion		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie	Anämie, hämolytische Anämie, Purpura, Epistaxis, verlängerte Blutungsdauer, Eosinophilie	Agranulozytose, Panzytopenie, Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit, positiver direkter Coombs-Test, Thrombozythämie
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	Anaphylaktische / anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Schock)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Hypokaliämie, reduzierte Blutzuckerwerte, reduzierte Albuminwerte, Reduzierung der Blutproteine insgesamt
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit		
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Thrombophlebitis, Phlebitis	Hitzewallungen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit	Ikterus, Stomatitis, Obstipation, Dyspepsie	Pseudomembranöse Kolitis, Bauchschmerzen	
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhung von Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase	Hepatitis, Hyperbilirubinämie, Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschläge, einschließlich makulopapulöse Ausschläge	Urtikaria, Pruritus	Erythema multiforme, bullöse Dermatitis, Exantheme	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Arthralgie, Myalgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Erhöhter Kreatinin-Blutspiegel	Nierenversagen, tubulointerstitielle Nephritis	Erhöhte Blutharnstoffwerte
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie, Reaktionen an der Injektionsstelle	Schüttelfrost	

PIPERACILLIN EBERTH 1,0 g

PIPERACILLIN EBERTH 2,0 g

PIPERACILLIN EBERTH 4,0 g

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

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

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 beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Aus der Anwendungsbeobachtung wurden Fälle von Überdosierung mit Piperacillin berichtet. Die meisten der dabei beobachteten Symptome, darunter Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, wurden auch unter normaler Dosierung berichtet. Bei intravenöser Verabreichung 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 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 können durch Hämodialyse gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Piperacillin ist ein halbsynthetisches, nicht Beta-Laktamase-festes Acylaminopenicillin.

ATC-Code: J01CA12

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus 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 Beta-Laktamasen: Piperacillin verfügt nur über mäßige Beta-Laktamase-Stabilität, so dass es gegen die meisten Beta-Laktamase-bildenden Bakterien unwirksam ist. Von einigen Bakterienspezies bildet ein hoher Anteil der Stämme Beta-Laktamase (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

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

Erreger	Sensibel	Resistent
Enterobacteriaceae	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp. ¹⁾	≤ 16 mg/l	> 16 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ²⁾	- ²⁾	- ²⁾
<i>Enterococcus faecalis</i> ³⁾	- ³⁾	- ³⁾
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ²⁾	- ²⁾	- ²⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²⁾	- ²⁾	- ²⁾
<i>Haemophilus influenzae</i> ⁴⁾	- ⁴⁾	- ⁴⁾
<i>Moraxella catarrhalis</i> ⁵⁾	- ⁵⁾	- ⁵⁾
Gram-negative Anaerobier ²⁾	≤ 16 mg/l	> 16 mg/l
Gram-positive Anaerobier ²⁾	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte ^{6)*}	≤ 4 mg/l ⁶⁾	> 16 mg/l ⁶⁾

¹⁾ Grenzwerte beziehen sich auf eine hohe Tagesdosis von 4 x 4 g.

²⁾ Für *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G), *Streptococcus pneumoniae*, Gram-negative Anaerobier und Gram-positive Anaerobier wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

³⁾ Für *Enterococcus faecalis* wird das Testergebnis von Ampicillin übernommen.

- ⁴⁾ Beta-Laktamase-bildende Stämme von *Haemophilus influenzae* sind als resistent zu werten.
 - ⁵⁾ Beta-Laktamase-bildende Stämme von *Moraxella catarrhalis* sind als resistent zu werten.
 - ⁶⁾ Der Grenzwert für die Bewertungsstufe sensibel bezieht sich auf eine intravenöse Tagesdosis von 3 x 4 g und der Grenzwert für die Bewertungsstufe intermediär bezieht sich auf eine intravenöse Tagesdosis von 4 x 4 g.
- * Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

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 den 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: Januar 2017):

ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i> ° ⁵⁾
<i>Staphylococcus aureus</i> (Penicillin-sensibel)
<i>Streptococcus agalacticae</i> °
<i>Streptococcus pneumoniae</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ° ^
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter pittii</i> ⁵⁾
<i>Haemophilus influenzae</i> °
Anerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i> °
SPEZIES, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM BEI DER ANWENDUNG DARSTELLEN KÖNNEN
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> +
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</i> ⁵⁾ +
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> +

PIPERACILLIN EBERTH 1,0 g

PIPERACILLIN EBERTH 2,0 g

PIPERACILLIN EBERTH 4,0 g

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

<i>Klebsiella oxytoca</i> ⁵
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ⁵
<i>Morganella morganii</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ¹
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ³
<i>Serratia marcescens</i>
VON NATUR AUS RESISTENTE SPEZIES
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Penicillin-resistent)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

- ^o Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- ⁵ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.
- ³ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.
- ⁴ 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.
- ¹ Die Kategorisierung beruht auf Daten zu Penicillin G.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Spitzenkonzentrationen von Piperacillin nach 30-minütiger intravenöser Infusion von 4 g betragen 298 mg/l.

Verteilung

Piperacillin wird zu etwa 30 % an Plasmaproteine gebunden.

Piperacillin 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.

Elimination

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

Piperacillin wird schnell in unveränderter Form ausgeschieden, wobei 68 % der verabreichten Dosis im Urin ausgeschieden werden. Piperacillin und Desethylpiperacillin werden außerdem in die Galle ausgeschieden.

Nach Verabreichung von Einzel- oder Mehrfachdosen von Piperacillin an gesunde Probanden ergab sich eine Plasmahalbwertszeit von 0,7 bis 1,2 Stunden, die von der Dosis und Infusionsdauer unabhängig war. Die Eliminationshalbwertszeit erhöht sich mit sinkender renaler Clearance.

Besondere Patientengruppen

Im Vergleich zu gesunden Personen erhöht sich die Halbwertszeit von Piperacillin bei Patienten mit Leberzirrhose um etwa 25 % bzw. 18 %.

Die Halbwertszeit von Piperacillin erhöht sich mit abnehmender Kreatinin-Clearance. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion erhöht sich die Halbwertszeit von Piperacillin bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min um das 2-Fache.

Eine Hämodialyse eliminiert 30 % bis 50 % Piperacillin. Bei einer Peritonealdialyse werden etwa 6 % der Piperacillin-Dosis eliminiert.

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) ml/min/kg und altersunabhängig.

Ältere Patienten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zu 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 maternal-toxischen 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 maternal-toxischen Dosierungen eine Beeinträchtigung der peri- / postnatalen Entwicklung (reduziertes Gewicht und erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere, Zunahme der Todgeburten) beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

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

Wird 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.

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

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

Piperacillin darf nicht Blutprodukten oder Albuminhydrolysaten beigemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der ungeöffneten Durchstechflasche: 2 Jahre.

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

Rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche:

Die frisch hergestellte Lösung ist zum sofortigen Verbrauch bestimmt. Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen!

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflaschen: Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Piperacillin Eberth 1,0 g:
Packung mit 1 Durchstechflasche zu 20 ml mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Packung mit 5 Durchstechflaschen zu je 20 ml mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Packung mit 10 Durchstechflaschen zu je 20 ml mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Piperacillin Eberth 2,0 g:
Packung mit 1 Durchstechflasche zu 50 ml mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

PIPERACILLIN EBERTH 1,0 g

PIPERACILLIN EBERTH 2,0 g

PIPERACILLIN EBERTH 4,0 g

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Packung mit 5 Durchstechflaschen zu je 50 ml mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Packung mit 2 x 5 Durchstechflaschen zu je 50 ml mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Bündelpackung)
Packung mit 10 Durchstechflaschen zu je 50 ml mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Piperacillin Eberth 4,0 g:
Packung mit 1 Durchstechflasche zu 50 ml mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Packung mit 5 Durchstechflaschen zu je 50 ml mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Packung mit 2 x 5 Durchstechflaschen zu je 50 ml mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Bündelpackung)
Packung mit 10 Durchstechflaschen zu je 50 ml mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
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
1 g Piperacillin	5 ml
2 g Piperacillin	10 ml
4 g Piperacillin	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.

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-Lactat zur Injektion
- ▶ Hartmann-Lösung
- ▶ Ringer-Acetat
- ▶ Ringer-Acetat/-Maleat

Gleichzeitige Verabreichung mit Aminoglykosiden

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

Inkompatibilitäten siehe Abschnitt 6.2

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
D-92289 Ursensollen
Tel.: +49 9628 92 37 67-0
Fax: +49 9628 92 37 67-99
info@eberth.de
www.eberth.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Piperacillin Eberth 1,0 g, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: 40742.00.00
Piperacillin Eberth 2,0 g, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: 40743.00.00
Piperacillin Eberth 4,0 g, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: 40744.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19.09.2002 / 30.09.2011

10. STAND DER INFORMATION

November 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig