

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

*PIPERACILLIN IBISQUS 1 g*  
*PIPERACILLIN IBISQUS 2 g*  
*PIPERACILLIN IBISQUS 3 g*  
*PIPERACILLIN IBISQUS 4 g*

Lyophilisat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff:

1 Durchstechflasche PIPERACILLIN IBISQUS 1,2,3,4 g enthält 1,042/2,084/3,126/4,168 g Piperacillin-Natrium, entsprechend 1,0/2,0/3,0/4,0 g Piperacillin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lyophilisat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von akuten und chronischen bakteriellen Infektionen verschiedener 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 Gram-negative und/oder anaerobe Organismen der normalen Darmflora)
- Urogenitalinfektionen, einschließlich Pyelonephritis, Cystitis und Urethritis. Zudem ist PIPERACILLIN IBISQUS 1,2,3,4 g 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 IBISQUS 1,2,3,4 g 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 IBISQUS 1,2,3,4 g 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 unbekanntem oder weniger empfindlichen Erregern ist eine Kombinationstherapie mit anderen bakterizid wirksamen Substanzen angezeigt. In Betracht kommen vor allem Kombinationspartner, deren Wirksamkeit durch  $\beta$ -Laktamase-Bildung, der häufigsten Ursache einer Piperacillin-Resistenz, nicht vermindert wird.

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer der Anwendung

##### Erwachsene

Die klinische Erfahrung zeigt, dass PIPERACILLIN IBISQUS 1,2,3,4 g 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 Tageshöchst-dosis beträgt 24 g, obwohl auch höhere Dosen komplikationslos vertragen wurden.

Intramuskuläre Anwendung:

Bei unkomplizierten Infektionen oder zur Erhaltungstherapie kann PIPERACILLIN IBISQUS 1,2,3,4 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.

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 KG < 2000 g.

300 mg/kg KG/Tag, i.v., verteilt auf 3 oder 4 Einzeldosen für Neugeborene älter als 7 Tage und mit einem KG > 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)	Serumkreatinin* (mg%)	Serumkreatinin* ( $\mu$ mol/l)	tägliche Maximaldosis (g)	Dosierungsintervall
leichte Einschränkung	40–80	1,5–3	133–265	16	4 g alle 6 Std.
mäßige Einschränkung	20–40	3–5	266–442	12	4 g alle 8 Std.
schwere Einschränkung	<20	>5	>442	8	4 g alle 12 Std.
Patienten 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:

Kreatinin-Clearance (ml/min) =

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

bzw.

Kreatinin-Clearance (ml/min) =

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

#### Frauen:

0,85  $\times$  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)

Siehe Tabelle auf Seite 2

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

Empfohlenes Lösungsmittel zum Auflösen

Wasser für Injektionszwecke.

Intravenöse Injektion

**PIPERACILLIN IBISQUS 1 g**

Der Inhalt einer Durchstechflasche **PIPERACILLIN IBISQUS 1 g** soll in mindestens 5 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

**PIPERACILLIN IBISQUS 2 g**

Der Inhalt einer Durchstechflasche **PIPERACILLIN IBISQUS 2 g** soll in mindestens 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

**PIPERACILLIN IBISQUS 3 g**

Der Inhalt einer Durchstechflasche **PIPERACILLIN IBISQUS 3 g** soll in mindestens 15 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

# Piperacillin ibisqus 1, 2, 3, 4 g



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<sup>2</sup>

## PIPERACILLIN IBISQUS 4 g

Der Inhalt einer Durchstechflasche *PIPERACILLIN IBISQUS 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 IBISQUS 1 g

Der Inhalt einer Durchstechflasche *PIPERACILLIN IBISQUS 1 g* soll in mindestens 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

#### PIPERACILLIN IBISQUS 2 g

Der Inhalt einer Durchstechflasche *PIPERACILLIN IBISQUS 2 g* soll in mindestens 20–50 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

#### PIPERACILLIN IBISQUS 3 g

Der Inhalt einer Durchstechflasche *PIPERACILLIN IBISQUS 3 g* soll in mindestens 30–50 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

#### PIPERACILLIN IBISQUS 4 g

Der Inhalt einer Durchstechflasche *PIPERACILLIN IBISQUS 4 g* soll in 50 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

### Intramuskuläre Injektion

Der Inhalt einer Durchstechflasche *PIPERACILLIN IBISQUS 1,2,3,4 g* soll in mindestens 2/4/6/8 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

Pro Injektion sollten nicht mehr als 2 g Piperacillin (entspr. nicht mehr als 4 ml der zubereiteten Lösungen) an derselben Injektionsstelle gegeben werden.

### Dauer der Anwendung

Die Anwendungsdauer von *PIPERACILLIN IBISQUS 1,2,3,4 g* 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 IBISQUS 1,2,3,4 g* bei Patienten mit erwiesener Penicillin-Überempfindlichkeit nicht angewendet werden. Eine Kreuzallergie mit anderen  $\beta$ -Laktam-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 Überempfindlichkeits-

reaktionen bei Injektions- bzw. Infusionsbehandlung erhöht, weshalb Piperacillin in solchen Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden sollte.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Piperacillin 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.

### 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.

### Schwangerschaft und Stillzeit

Da keine Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen in der Schwangerschaft und Stillzeit vorliegen, sollte *PIPERACILLIN IBISQUS 1,2,3,4 g* in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

1 Durchstechflasche *PIPERACILLIN IBISQUS 1,2,3,4 g* mit 1,042/2,084/3,126/4,168 mg Lyophilisat enthält 1,85/3,7/5,55/7,4 mmol (42,5/85/127,5/170 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (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  $\beta$ -Laktam-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***

Nicht-enzymatische 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 Schwangerschaft und Stillzeit**

Es liegen keine hinreichenden Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft und/oder embryonale/fetale Entwicklung und/oder Geburt und/oder postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Piperacillin sollte in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

**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) 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 (≥ 1/1000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems***

Gelegentlich:  
Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit, Ansteigen der Thrombozytenzahl.

Bei hoch dosierter Piperacillin-Therapie sind gelegentlich Funktionsstörungen der Blutplättchen beobachtet worden, die sich als Verlängerung der Blutungszeit und als kleine fleckige 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 unter 4.4).

Sehr selten:  
Leukopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie sowie eine Verminderung der Kaliumkonzentration im Blut.

***Erkrankungen des Immunsystems***

Häufig:  
Allergische Reaktionen in Form von 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 – sind auch nach Gabe von Piperacillin beobachtet worden. Schwere anaphylaktische Reaktionen erfordern entsprechende Notfallmaßnahmen.

***Erkrankungen des Nervensystems***

Häufig:  
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.

***Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes***

Gastrointestinale Störungen mit Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Magendruck, Flatulenz und Durchfällen. 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.

***Leber- und Gallenerkrankungen***

Vorübergehender Anstieg von Leberenzymen (Transaminasen, alkalische Phosphatase) sowie der Bilirubinkonzentrationen im Serum.

***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (siehe auch Erkrankungen des Immunsystems)***

Häufig:  
Hautausschläge (Exantheme) und Schleimhautentzündungen, Purpura oder Schleimhautblutungen, insbesondere bei hoch dosierter Piperacillin-Therapie.

***Erkrankungen der Nieren und Harnwege***

Häufig:  
Anstieg der Serumkreatinin- und Harnstoffkonzentrationen.

Selten:  
Interstitielle Nephritis

***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort***

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

**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).

**Schwere Durchfälle**

Schwere, anhaltende Durchfälle (eventuell mit Blut und Schleim Beimengungen), 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 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 IBISQUS 1,2,3,4 g** sofort abzubrechen und es sind die üblichen Gegenmaßnahmen einzuleiten (Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika 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.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotikum, parenteral anwendbares Penicillin mit breitem Spektrum und Pseudomonas-Aktivität.

ATC-Code: J01CA12

Piperacillin ist ein halbsynthetisches Breitpektrum-Antibiotikum, das zur Klasse der Penicilline gehört. Piperacillin-Natrium ist ein Derivat des Ampicillins. 1,042 g Piperacillin-Natrium enthalten ca. 2 mmol Natrium. Piperacillin wirkt bakterizid über die Hemmung der Septumbildung und der Zellwandsynthese.

Piperacillin ist gegen  $\beta$ -Laktamasen sensibel.

# Piperacillin ibisqus 1, 2, 3, 4 g



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

(Daten aus Untersuchungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft 1995, ergänzt)

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

### Gram-positive Aerobier

*Enterococcus faecalis*; Streptokokken

### Gram-negative Aerobier

*Proteus vulgaris*

### Anaerobier

*Clostridium perfringens*; *Fusobacterium* spp.; Peptostreptokokken.

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

### Gram-positive Aerobier

*Corynebacterium* spp.; *Enterococcus faecium*

### Gram-negative 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**

### Gram-positive Aerobier

*Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus epidermidis*; *Staphylococcus haemolyticus*; *Staphylococcus* spp. (koagulase-negativ).

### Gram-negative Aerobier

*Xanthomonas maltophilia*

## 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 gewebebegängig 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

### ● **Akute Toxizität**

Maus:

Intravenöse Einzeldosen von 1 g Piperacillin/kg KG hatten keinen toxischen Effekt. Die LD<sub>50</sub> 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<sub>50</sub> 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.

### ● **Chronische Toxizität**

Toxizitätsprüfungen bei wiederholter Anwendung wurden an Ratten, Kaninchen und Hunden über 1 Monat bzw. 3 oder 6 Monate bei unterschiedlichen Applikationsformen und Dosen von 1000–6000 mg/kg KG/Tag 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 1- bzw. 6-monatige 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 3–4 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/Tag über längere Zeiträume Lymphknotenvergrößerungen beschrieben.

Neugeborene Beagle-Welpen erhielten über 1 Monat 1000, 2000 oder 4000 mg/kg KG 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.

### ● **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.

### ● **Reproduktionstoxizität**

Piperacillin zeigte bei Mäusen und Ratten keinen Einfluss auf die Fertilität der F<sub>1</sub>-Generation und Embryonalentwicklung der F<sub>2</sub>-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 (Körpergewichtsdpressionen, 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.

● **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.
- Irritationen (Hämorrhagien) an den Injektionsstellen:  
Bei 30-tägiger i.m.-Gabe beim Hund ab 120 mg Piperacillin/kg KG in Verbindung mit 15 mg/kg KG Tazobactam.
- Erythem/Ödem:  
Bei 4-wöchiger i.v.-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.

**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 6.6) 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**

Lyophilisat (Pulver): 3 Jahre

Zubereitete Lösungen sind sofort zu verwenden.

Nicht verwendete Lösungen sind zu verwerfen.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten, verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

**PIPERACILLIN IBISQUS 1 g**

Packung mit 10 Durchstechflaschen zu 1,042 g Lyophilisat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung [N3]

**PIPERACILLIN IBISQUS 2 g**

Packung mit 10 Durchstechflaschen zu 2,084 g Lyophilisat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung [N3]

**PIPERACILLIN IBISQUS 3 g**

Packung mit 10 Durchstechflaschen zu 3,126 g Lyophilisat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung [N3]

**PIPERACILLIN IBISQUS 4 g**

Packung mit 10 Durchstechflaschen zu 4,168 g Lyophilisat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung [N3]

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

entfällt

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

IBIGEN S.r.l.  
Via Fossignano 2  
04011 Aprilia (Latina)  
Italy

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

**PIPERACILLIN IBISQUS 1 g:**  
Zul.-Nr.: 22942.00.00

**PIPERACILLIN IBISQUS 2 g:**  
Zul.-Nr.: 22942.01.00

**PIPERACILLIN IBISQUS 3 g:**  
Zul.-Nr.: 22942.02.00

**PIPERACILLIN IBISQUS 4 g:**  
Zul.-Nr.: 22942.00.01

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Verlängerung: 28.02.2004

**10. STAND DER INFORMATION**

May 2008

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin