

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Piperacilline/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g poeder voor oplossing voor infusie

Piperacilline/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Piperacilline/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g

Elke flacon bevat piperacilline natrium overeenkomend met 2 g piperacilline en tazobactam natrium overeenkomend met 0,25 g tazobactam.

Natriumgehalte per flacon: 108 mg natrium.

Piperacilline/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g

Elke flacon bevat piperacilline natrium overeenkomend met 4 g piperacilline en tazobactam natrium overeenkomend met 0,5 g tazobactam.

Natriumgehalte per flacon: 216 mg natrium.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie (poeder voor infusie).

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Piperacilline/Tazobactam Kalceks is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 2 jaar (zie rubrieken 4.2 en 5.1):

Volwassenen en adolescenten

- Ernstige pneumonie, met inbegrip van in een ziekenhuis opgelopen en met beademing geassocieerde pneumonie
- Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis)
- Gecompliceerde intra-abdominale infecties
- Gecompliceerde infecties van de huid en weke delen (waaronder diabetische infecties van de voet)

Behandeling van patiënten met bacteriëmie die gepaard gaat, of waarvan wordt vermoed dat die gepaard gaat, met een van de hierboven genoemde infecties.

Piperacilline/Tazobactam Kalceks kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropenische patiënten met koorts, waarvan vermoed wordt dat deze wordt veroorzaakt door een bacteriële infectie.

Opmerking: Gebruik voor bacteriëmie als gevolg van 'extended spectrum' bètalactamase (ESBL) producerende *E. coli* en *K. pneumoniae* (niet-gevoelig voor ceftriaxon), wordt niet aanbevolen bij volwassen patiënten, zie rubriek 5.1.

Kinderen in de leeftijd van 2 tot 12 jaar

- Gecompliceerde intra-abdominale infecties

Piperacilline/Tazobactam Kalceks kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropenische kinderen met koorts, waarvan vermoed wordt dat deze wordt veroorzaakt door een bacteriële infectie.

De officiële richtlijnen omtrent het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen in acht te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis en de frequentie van Piperacilline/Tazobactam Kalceks zijn afhankelijk van de ernst en de locatie van de infectie en van de verwachte pathogenen.

Volwassen en adolescente patiënten

Infecties

De gebruikelijke dosering is 4 g piperacilline/0,5 g tazobactam, om de 8 uur toegediend.

Voor nosocomiale pneumonie en bacteriële infecties bij neutropenische patiënten is de aanbevolen dosering 4 g piperacilline/0,5 g tazobactam, om de 6 uur toegediend. Dit doseringsschema kan ook van toepassing zijn voor de behandeling van patiënten met andere geïndiceerde infecties, wanneer deze bijzonder ernstig zijn.

In de volgende tabel staan de toedieningsfrequentie en de aanbevolen dosering voor volwassen en adolescente patiënten vermeld per indicatie of aandoening:

Toedieningsfrequentie	Piperacilline/tazobactam 4 g/0,5 g
Om de 6 uur	Ernstige pneumonie
	Neutropenische volwassenen met koorts, waarvan vermoed wordt dat deze wordt veroorzaakt door een bacteriële infectie
Om de 8 uur	Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis)
	Gecompliceerde intra-abdominale infecties
	Infecties van de huid en weke delen (waaronder diabetische infecties van de voet)

Patiënten met een nierfunctiestoornis

De intraveneuze dosering dient als volgt te worden aangepast aan de mate van de actuele nierfunctiestoornis (iedere patiënt moet nauwgezet worden gemonitord op tekenen van toxiciteit van de stof; de dosering van het geneesmiddel en het doseringsinterval dienen in overeenstemming hiermee te worden aangepast):

Creatinineklaring (ml/min)	Piperacilline/tazobactam (aanbevolen dosering)
> 40	Aanpassing van de dosering is niet nodig.
20-40	Voorgestelde maximale dosering: 4 g/0,5 g, om de 8 uur
< 20	Voorgestelde maximale dosering: 4 g/0,5 g, om de 12 uur

Bij patiënten die hemodialyse ondergaan, dient na elke dialyseperiode één extra dosis piperacilline/tazobactam 2 g/0,25 g te worden toegediend, omdat hemodialyse in 4 uur 30 %-50 % van de piperacilline verwijdert.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Aanpassing van de dosering is niet nodig (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten

Aanpassing van de dosering is niet nodig voor ouderen met een normale nierfunctie of met een creatinineklaring hoger dan 40 ml/min.

Pediatrische patiënten (in de leeftijd van 2-12 jaar)

Infecties

In de volgende tabel staan de toedieningsfrequentie en de dosering voor pediatrische patiënten van 2-12 jaar vermeld per indicatie of aandoening:

Dosering per gewicht en toedieningsfrequentie	Indicatie/aandoening
80 mg piperacilline/10 mg tazobactam per kg lichaamsgewicht om de 6 uur	Neutropenische kinderen met koorts waarvan vermoed wordt dat deze wordt veroorzaakt door een bacteriële infectie*
100 mg piperacilline/12,5 mg tazobactam per kg lichaamsgewicht om de 8 uur	Gecompliceerde intra-abdominale infecties*

* Mag niet hoger zijn dan maximaal 4 g/0,5 g per dosering in een periode van 30 minuten.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

De intraveneuze dosering dient als volgt te worden aangepast aan de mate van de actuele nierfunctiestoornis (iedere patiënt moet nauwgezet worden gemonitord op tekenen van toxiciteit van de stof; de dosering van het geneesmiddel en het doseringsinterval dienen in overeenstemming hiermee te worden aangepast):

Creatinineklaring (ml/min)	Piperacilline/tazobactam (aanbevolen dosering)
> 50	Aanpassing van de dosering is niet nodig.
≤ 50	70 mg piperacilline/8,75 tazobactam/kg om de 8 uur

Bij kinderen die hemodialyse ondergaan, dient na elke dialyseperiode één extra dosis van 40 mg piperacilline/5 mg tazobactam/kg te worden toegediend.

Gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van piperacilline/tazobactam bij kinderen van 0-2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens uit gecontroleerde klinische onderzoeken beschikbaar.

Duur van de behandeling

De behandelingsduur ligt voor de meeste indicaties doorgaans tussen de 5 en 14 dagen. De duur van de behandeling dient echter te worden bepaald op basis van de ernst van de infectie, de pathogenen en de klinische en bacteriologische vooruitgang van de patiënt.

Wijze van toediening

Piperacilline/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g wordt toegediend via intraveneuze infusie (gedurende 30 minuten).

Piperacilline/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g wordt toegediend via intraveneuze infusie (gedurende 30 minuten).

De gereconstitueerde oplossing is kleurloos tot geel.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een ander aan penicilline verwant antibacterieel agens.

Een voorgeschiedenis van acute ernstige allergische reactie op andere, op bètalactam gebaseerde werkzame stoffen (bijv. cefalosporine, monobactam of carbapenem).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij de keuze van piperacilline/tazobactam om een individuele patiënt te behandelen, dient rekening te worden gehouden met de juistheid van het gebruik van een breed spectrum, semisynthetische penicilline, op basis van factoren als de ernst van de infectie en de prevalentie van resistentie tegen andere geschikte antibacteriële middelen.

Voordat behandeling met piperacilline/tazobactam wordt gestart, dient een zorgvuldige ondervraging plaats te vinden over eerdere overgevoeligheidsreacties op penicillinen, andere bètalactam-agentia (bijv. cefalosporine, monobactam of carbapenem) en andere allergenen. Ernstige en in sommige gevallen fatale overgevoeligheid (anafylactische/anafylactoïde reacties [waaronder shock]) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met penicillinen, met inbegrip van piperacilline/tazobactam. De kans dat deze reacties optreden is groter bij personen met een voorgeschiedenis van gevoeligheid voor meerdere allergenen. Bij ernstige overgevoeligheidsreacties moet de behandeling met het antibioticum worden gestaakt en kunnen toediening van epinefrine en andere noodmaatregelen noodzakelijk zijn.

Piperacilline/tazobactam kan ernstige huidreacties veroorzaken, zoals Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen, en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (zie rubriek 4.8). Als bij patiënten huiduitslag optreedt, moeten zij nauwgezet worden gevolgd en moet het gebruik van piperacilline/tazobactam worden gestaakt als de laesies zich verder ontwikkelen.

Hemofagocytair lymfohistiocytose (HLH)

Bij patiënten die werden behandeld met piperacilline/tazobactam, zijn gevallen van HLH gemeld, vaak na een behandeling van langer dan tien dagen. HLH is een levensbedreigend syndroom van pathologische immunosuppressie dat wordt gekenmerkt door klinische tekenen en symptomen van een overmatige systemische ontsteking (bijv. koorts, hepatosplenomegalie, hypertriglyceridemie, hypofibrinogenemie, hoge serumferritine, cytopenie en hemofagocytose). Patiënten die vroege manifestaties van pathologische immunosuppressie ontwikkelen, moeten onmiddellijk worden geëvalueerd. Als de diagnose HLH wordt vastgesteld, moet de behandeling met piperacilline/tazobactam worden stopgezet.

Door antibiotica geïnduceerde pseudomembraneuze colitis kan zich manifesteren door ernstige, persisterende diarree die levensbedreigend kan zijn. De eerste symptomen van pseudomembraneuze colitis kunnen tijdens of na de antibacteriële behandeling optreden. In deze gevallen dient de behandeling met piperacilline/tazobactam te worden gestaakt.

Behandeling met piperacilline/tazobactam kan leiden tot de ontwikkeling van resistente organismen, die superinfecties kunnen veroorzaken.

Bij sommige patiënten die bètalactamantibiotica kregen, zijn bloedingen opgetreden. Deze reacties zijn soms geassocieerd met afwijkingen in stollingstesten, zoals stollingstijd, trombocytenaggregatie en protrombinetijd, en treden doorgaans vaker op bij patiënten met nierfalen. Als er bloedingen optreden, dient de toediening van het antibioticum te worden gestaakt en dient er een gepaste behandeling te worden ingesteld.

Leukopenie en neutropenie kunnen optreden, in het bijzonder tijdens langdurige behandelingen; daarom dient periodiek de hematopoëtische functie te worden bepaald.

Net als bij behandeling met andere penicillinen kunnen er bij toediening van hoge doses neurologische complicaties optreden in de vorm van convulsies (toevallen), in het bijzonder bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.8).

Hypokaliëmie kan voorkomen bij patiënten met lage kaliumreserves of bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die de kaliumspiegel kunnen verlagen; periodieke bepalingen van de elektrolyten kunnen bij deze patiënten aan te raden zijn.

Verminderde nierfunctie

Vanwege de mogelijke nefrotoxiciteit (zie rubriek 4.8), dient piperacilline/tazobactam met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij hemodialysepatiënten. Intraveneuze doseringen en toedieningsintervallen moeten worden aangepast aan de mate van nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

In een secundaire analyse met behulp van gegevens van een groot multicenter, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek waarin glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) werd onderzocht na toediening van vaak gebruikte antibiotica bij ernstig zieke patiënten, was het gebruik van piperacilline/tazobactam geassocieerd met een tragere reversibele GFR-verbetering vergeleken met de andere antibiotica. Deze secundaire analyse concludeerde dat piperacilline/tazobactam bij deze patiënten een oorzaak was van vertraagd renaal herstel.

Gecombineerd gebruik van piperacilline/tazobactam en vancomycine kan gepaard gaan met een verhoogde incidentie van acute nierbeschadiging (zie rubriek 4.5).

Natrium

Piperacilline/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g

Dit geneesmiddel bevat 108 mg natrium per flacon, overeenkomend met 5,4 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Piperacilline/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g

Dit geneesmiddel bevat 216 mg natrium per flacon, overeenkomend met 10,8 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet-depolariserende spierverslappers

Wanneer piperacilline gelijktijdig met vecuronium werd gebruikt, was het betrokken bij een verlenging van de neuromusculaire blokkade van vecuronium. Vanwege de vergelijkbare werkingsmechanismen van deze twee middelen is te verwachten dat de neuromusculaire blokkade die wordt veroorzaakt door een niet-depolariserende spierverslapper in aanwezigheid van piperacilline langer kan aanhouden.

Anticoagulantia

Bij gelijktijdige toediening van heparine, orale anticoagulantia en andere stoffen die het bloedstollingssysteem kunnen beïnvloeden, met inbegrip van de trombocytenfunctie, dienen gepaste stollingstesten vaker te worden uitgevoerd en regelmatig te worden gemonitord.

Methotrexaat

Piperacilline kan de uitscheiding van methotrexaat verminderen; daarom dienen de serumspiegels van methotrexaat bij patiënten te worden gemonitord om toxiciteit van de stof te vermijden.

Probenecide

Net als bij andere penicillinen leidt gelijktijdige toediening van probenecide en piperacilline/tazobactam tot een langere halfwaardetijd en een lagere renale klaring voor zowel piperacilline als tazobactam; de piekplasmaconcentraties van beide stoffen worden echter niet beïnvloed.

Aminoglycosiden

Piperacilline, alleen of in combinatie met tazobactam, gaf geen significante veranderingen in de farmacokinetiek van tobramycine bij proefpersonen met een normale nierfunctie en met milde of matige nierfunctiestoornissen. De farmacokinetiek van piperacilline, tazobactam en de M1-metaboliet werden ook niet significant veranderd door toediening van tobramycine. Inactivatie van tobramycine en gentamycine door piperacilline is aangetoond bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

Voor informatie over het toedienen van piperacilline/tazobactam met aminoglycosiden, zie rubriek 6.2.

Vancomycine

Uit onderzoek is een toegenomen incidentie van acute nierbeschadiging gebleken bij patiënten die gelijktijdig piperacilline/tazobactam en vancomycine kregen toegediend vergeleken met alleen vancomycine (zie rubriek 4.4). Uit enkele van deze onderzoeken bleek dat de interactie afhankelijk is van de vancomycine-dosis.

Er zijn geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen piperacilline/tazobactam en vancomycine.

Effecten op laboratoriumtesten

Niet-enzymatische methoden om glucose in urine te bepalen, kunnen leiden tot valspositieve resultaten, net als bij andere penicillinen. Daarom moet tijdens behandeling met piperacilline/tazobactam een enzymatische bepaling van glucose in urine worden gebruikt.

Een aantal chemische bepalingsmethoden van eiwit in urine kan leiden tot valspositieve resultaten. De eiwitmeting met 'dipsticks' wordt niet beïnvloed.

De directe Coombs-test kan positief zijn.

De Platelia Aspergillus EIA-test van Bio-Rad Laboratories kan bij patiënten die piperacilline/tazobactam krijgen, tot valspositieve resultaten leiden. In de Platelia Aspergillus EIA-test van Bio-Rad Laboratories zijn kruisreacties gemeld met polysacchariden en polyfuranosen van andere soorten dan *Aspergillus*.

Positieve testresultaten met de hierboven genoemde assays dienen voor patiënten die piperacilline/tazobactam krijgen te worden bevestigd met andere diagnostische methoden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van piperacilline/tazobactam bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is ontwikkelingstoxiciteit gebleken, maar er zijn geen bewijzen van teratogeniciteit, bij doseringen die maternaal toxisch zijn (zie rubriek 5.3).

Piperacilline en tazobactam passeren de placenta. Piperacilline/tazobactam mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer daar een duidelijke indicatie voor is, d.w.z. alleen wanneer het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's voor de zwangere vrouw en de foetus.

Borstvoeding

Piperacilline wordt in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk; de concentraties tazobactam in de moedermelk zijn niet onderzocht. Vrouwen die borstvoeding geven, mogen alleen worden behandeld indien de verwachte voordelen zwaarder wegen dan de mogelijke risico's voor de vrouw en het kind.

Vruchtbaarheid

In een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten zijn geen effecten gebleken op de vruchtbaarheid en de paring na intraperitoneale toediening van tazobactam of de combinatie piperacilline/tazobactam (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst gemelde bijwerking is diarree (komt voor bij 1 op de 10 patiënten).

Onder de ernstigste bijwerkingen komen pseudomembraneuze colitis en toxische epidermale necrolyse voor bij 1 tot 10 op de 10.000 patiënten. De frequenties voor pancytopenie, anafylactische shock en Stevens-Johnsonsyndroom kunnen niet worden geschat op basis van de momenteel beschikbare gegevens.

In de onderstaande tabel staan de bijwerkingen vermeld per systeem/orgaanklasse en voorkeurstern volgens MedDRA. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/Orgaan-klasse	Zeerv vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		candida-infectie*		pseudo- membraneuze colitis	
Bloed- en lymfestelse- laandoeningen		trombocytopenie, anemie*	leukopenie	agranulocytose	pancytopenie*, neutropenie, hemolytische anemie*, thrombocytose*, eosinofilie*
Immuunsysteem- aandoeningen					anafylactoïde shock*, anafylactische shock*, anafylactoïde reactie*, anafylactische reactie*, overgevoeligheid*
Voedings- en stofwisselings- stoornissen			hypokaliëmie		
Psychische stoornissen		insomnia			delirium*
Zenuwstelsel- aandoeningen		hoofdpijn	insult*		
Bloedvat-aandoeningen			hypotensie, flebitis, tromboflebitis, blozen		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen				epistaxis	eosinofiele pneumonie
Maagdarmstelsel- aandoeningen	diarree	abdominale pijn, braken, constipatie, misselijkheid, dyspepsie		stomatitis	
Lever- en galaandoeningen					hepatitis*, geelzucht
Huid- en onderhuid- aandoeningen		huiduitslag, pruritus	erythema multiforme*, urticaria, maculopapulaire huiduitslag*	toxische epidermale necrolyse*	Stevens- Johnsonsyndroom*, exfoliatieve dermatitis, geneesmiddel- exantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*, acute

					gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)*, bulleuze dermatitis, purpura
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			artralgie, myalgie		
Nier- en urineweg-aandoeningen					nierfalen, tubulo-interstitiële nefritis*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		pyrexie, reactie op de injectieplaats	koude rillingen		
Onderzoeken		alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, totaal eiwit in bloed verlaagd, bloedalbumine verlaagd, positieve directe Coombstest, verhoogd bloedcreatinine, bloedalkalinefosfatase verhoogd, bloedureum verhoogd, geactiveerde partiële tromboplastine-tijd verlengd.	bloedglucose verlaagd, bloedbilirubine verhoogd, protrombinetijd verlengd		bloedingstijd verlengd, gammaglutamyltransferase verhoogd

*Bijwerking vastgesteld na het op de markt brengen

Behandeling met piperacilline is in verband gebracht met het vaker voorkomen van koorts en huiduitslag bij patiënten met cystische fibrose.

Effecten van de klasse van bètalactamantibiotica

Bètalactamantibiotica, waaronder piperacilline/tazobactam, kunnen leiden tot manifestaties van encefalopathie en convulsies (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er zijn postmarketing-meldingen geweest met betrekking tot overdoses piperacilline/tazobactam. De meeste symptomen bij deze doorgemaakte voorvallen, waaronder misselijkheid, braken en diarree, zijn ook gemeld bij de gebruikelijke aanbevolen dosering. Patiënten kunnen neuromusculaire prikkelbaarheid of convulsies ervaren wanneer hogere dan de aanbevolen doses intraveneus worden gegeven (in het bijzonder wanneer er sprake is van nierfalen).

Behandeling

In geval van een overdosis dient de behandeling met piperacilline/tazobactam te worden gestaakt. Er is geen specifiek antidotum bekend.

De behandeling dient ondersteunend en symptomatisch te zijn, op geleide van de klinische verschijnselen van de patiënt.

Excessieve serumconcentraties van piperacilline of tazobactam kunnen worden verlaagd door hemodialyse (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, combinaties van penicillinen incl. bètalactamaseremmers; ATC-code: J01CR05

Werkingsmechanisme

Piperacilline, een semisynthetische breed spectrum-penicilline, heeft een bactericide werking door het remmen van zowel septum- als celwandsynthese.

Tazobactam, een bètalactam dat structureel verwant is aan penicillinen, is een remmer van veel bètalactamases, die vaak resistentie tegen penicillinen en cefalosporinen veroorzaken, maar het remt geen AmpC-enzymen of metallo-bètalactamases. Tazobactam verbreedt het antibioticumspectrum van piperacilline, waardoor veel bètalactamase-producerende bacteriën gevoelig worden die resistentie hebben verworven tegen piperacilline alleen.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De tijd boven de minimale remmende concentratie ($T > MRC$) wordt beschouwd als de belangrijkste farmacodynamische determinant van de werkzaamheid van piperacilline.

Resistentiemechanisme

De twee belangrijkste mechanismen van resistentie tegen piperacilline/tazobactam zijn:

- Inactivatie van de piperacilline-component door de bètalactamases die niet geremd worden door tazobactam: bètalactamases van de moleculaire klassen B, C en D.
- Verandering van penicilline-bindende eiwitten (PBP's), waardoor de affiniteit van piperacilline voor de moleculaire bindingsplaats in bacteriën wordt verlaagd.

Bovendien kunnen veranderingen in de permeabiliteit van de bacteriemembraan en expressie van multidrug-effluxpompen bacteriële resistentie tegen piperacilline/tazobactam veroorzaken of bevorderen, in het bijzonder in gramnegatieve bacteriën.

Brekpunten

Klinische MRC-brekpunten volgens EUCAST voor piperacilline/tazobactam (EUCAST Clinical Breakpoint Table Version 12.0 geldig vanaf 01-01-2022). Voor het testen van de gevoeligheid is de concentratie tazobactam vastgezet op 4 mg/l

Pathogeen	Soortgerelateerde brekpunten ($S \leq R >$), mg/l piperacilline
<i>Enterobacterales</i> (voorheen <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,001/16 ^a
<i>Staphylococcus</i> soorten	b
<i>Enterococcus</i> soorten	c
<i>Streptococcus</i> groepen A, B, C, en G	d
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	e
Streptokokken uit de <i>viridans</i> groep	f
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	g
<i>Bacteroides</i> soorten (behalve <i>B.thetaiotaomicron</i>)	8/8
<i>Prevotella</i> soorten	0,5/0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
<i>Vibrio</i> soorten	1/1
PK-PD (niet-soortgerelateerde) breekpunten	8/16
<p>a Voor verschillende agentia heeft EUCAST breekpunten geïntroduceerd die wildtype organismen (organismen zonder fenotypisch aantoonbare verworven resistentiemechanismen tegen de stof) categoriseren als "Gevoelig, verhoogde blootstelling (I)" in plaats van "Gevoelig, standaard doseringsschema (S)". Gevoelige breekpunten voor deze organisme-agentia combinaties worden weergegeven als willekeurige, "off scale" breekpunten van $S \leq 0,001$ mg/l.</p> <p>b De meeste stafylokokken zijn penicillinaseproducenten en sommige zijn meticilline-resistent. Beide mechanismen maken ze bestand tegen benzylpenicilline, fenoxymethylpenicilline, ampicilline, amoxicilline, piperacilline en ticarcilline. Stafylokokken die gevoelig zijn voor benzylpenicilline en cefoxitine kunnen worden beschreven als gevoelig voor alle penicillinen. Stafylokokken die bestand zijn tegen benzylpenicilline maar gevoelig zijn voor cefoxitine zijn gevoelig voor bètalactamaseremmer combinaties, de isoxazolympenicillinen (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline en flucloxacilline) en nafcilline. Bij oraal toegediende stoffen moet men erop letten om voldoende blootstelling op de plaats van de infectie te bereiken. Stafylokokken die resistent zijn tegen cefoxitine zijn resistent tegen alle penicillinen. Ampicillinegevoelige <i>S. saprophyticus</i> zijn <i>mecA</i>-negatief en gevoelig voor ampicilline, amoxicilline en piperacilline (met of zonder een bètalactamaseremmer).</p> <p>c Gevoeligheid voor ampicilline, amoxicilline en piperacilline (met en zonder bètalactamaseremmer) kan worden afgeleid uit ampicilline. Ampicillineresistentie is ongewoon in <i>E. faecalis</i> (bevestig met MRC) maar komt vaak voor in <i>E. faecium</i>.</p> <p>d De gevoeligheid van <i>Streptococcus</i> groepen A, B, C en G voor penicillinen wordt afgeleid uit de benzylpenicilline gevoeligheid met uitzondering van fenoxymethylpenicilline en isoxazolympenicillinen voor <i>Streptococcus</i> groep B. <i>Streptococcus</i> groepen A, B, C en G produceren geen bètalactamase. De toevoeging van een bètalactamaseremmer levert geen klinisch voordeel op.</p> <p>e De oxacilline diskscreening van 1 µg of een benzylpenicilline MRC-test wordt gebruikt om bètalactam resistentiemechanismen uit te sluiten. Wanneer de diskscreening negatief is (oxacilline-inhibitiezone ≥ 20 mm, of benzylpenicilline MRC $\leq 0,06$ mg/l) kunnen alle bètalactam stoffen waarvoor klinische breekpunten beschikbaar zijn, inclusief die met "Opmerking", kunnen gerapporteerd worden als gevoelig zonder verdere testing, behalve voor cefaclor die, indien gemeld, moet worden gerapporteerd als "Gevoelig, verhoogde blootstelling (I)". <i>Streptococcus pneumoniae</i> produceert geen bètalactamase. De toevoeging van een bètalactamaseremmer levert geen klinisch voordeel op. Gevoeligheid afgeleid van ampicilline (MRC of zone diameter).</p> <p>f Voor isolaten die gevoelig zijn voor benzylpenicilline, kan gevoeligheid worden afgeleid uit benzylpenicilline of ampicilline. Voor isolaten die resistent zijn tegen benzylpenicilline, wordt de gevoeligheid afgeleid van ampicilline.</p> <p>g Gevoeligheid kan worden afgeleid uit amoxicilline-clavulaanzuur.</p>	

Gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie tegen bepaalde bacteriesoorten kan geografisch gezien en door de tijd variëren; plaatselijke resistentiegegevens zijn dan ook gewenst, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig dient deskundig advies te worden ingewonnen, als de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel voor de behandeling van ten minste een aantal soorten infecties twijfelachtig is.

Groepering van relevante soorten op basis van gevoeligheid voor piperacilline/tazobactam
DOORGAANS GEVOELIGE SOORTEN
<u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (alleen ampicilline- of penicillinegevoelige isolaten) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (alleen meticilline-gevoelige isolaten) <i>Staphylococcus</i> soorten, coagulase-negatief (alleen meticilline-gevoelige isolaten) <i>Streptococcus agalactiae</i> (groep B streptokokken) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (groep A streptokokken) [†]
<u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobe grampositieve micro-organismen</u> <i>Clostridium</i> soorten <i>Eubacterium</i> soorten Anaerobe grampositieve cocci ^{††}
<u>Anaerobe gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -groep <i>Fusobacterium</i> soorten <i>Porphyromonas</i> soorten <i>Prevotella</i> soorten
SOORTEN WAARBIJ VERWORVEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN VORMEN
<u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] <i>Streptococcus viridans</i> -groep [†]
<u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> soorten <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> soorten
INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN
<u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> soorten <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Overige micro-organismen</u> <i>Chlamydomyces pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[†] Streptokokken zijn bacteriën die geen bètalactamasen produceren; resistentie in deze organismen is te wijten aan veranderingen in penicillinebindende eiwitten (PBP's) en daarom zijn vatbare isolaten alleen gevoelig voor piperacilline. Penicillineresistentie is niet gemeld bij <i>S. pyogenes</i> . ^{††} Waaronder <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> en <i>Peptostreptococcus spp.</i>

In een prospectieve, gepubliceerde gerandomiseerde klinische non-inferioriteitsstudie met parallelle groepen, leidde bij volwassen patiënten met bloedbaaninfecties van *E. coli* of *K. pneumoniae*, die niet-gevoelig waren voor ceftriaxon, definitieve (d.w.z. op basis van in vitro bevestigde gevoeligheid) behandeling met piperacilline/tazobactam niet tot niet-inferieure mortaliteit binnen 30 dagen vergeleken met meropenem.

In totaal voldeden 23 van de 187 patiënten (12,3 %) gerandomiseerd op piperacilline/tazobactam aan de primaire sterfte-uitkomst na 30 dagen, vergeleken met 7 van de 191 (3,7 %) gerandomiseerd op meropenem (risicoverschil, 8,6 % [1-zijdig 97,5 % BI - ∞ tot 14,5 %]; P = 0,90 voor non-inferioriteit). Het verschil voldeed niet aan de non-inferioriteitsmarge van 5 %.

De effecten waren consistent in een analyse van de per-protocol populatie, waarbij 18 van de 170 patiënten (10,6 %) het primaire resultaat bereikten in een piperacilline/tazobactamgroep, vergeleken met 7 van de 186 (3,8 %) in de meropenemgroep (risicoverschil, 6,8 % [eenzijdig 97,5 % BI, - ∞ tot 12,8 %]; P = 0,76 voor non-inferioriteit).

Klinische en microbiologische resolutie (secundaire uitkomsten) op dag 4 trad op bij 121 van de 177 patiënten (68,4 %) in de piperacilline/tazobactam-groep, vergeleken met 138 van de 185 (74,6 %), gerandomiseerd op meropenem (risicoverschil, 6,2 % [95 % BI - 15,5 tot 3,1 %]; P = 0,19). Voor secundaire uitkomsten waren statistische tests tweezijdig, met een P < 0,05 als significant beschouwd. In deze studie werd een onbalans in mortaliteit tussen studiegroepen gevonden. Aangenomen werd dat sterfgevallen in de piperacilline/tazobactam-groep eerder verband hielden met onderliggende ziekten dan met de bijkomende infectie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De piekconcentraties piperacilline en tazobactam na toediening van 4 g/0,5 g in 30 minuten via intraveneuze infusie zijn respectievelijk 298 µg/ml en 34 µg/ml.

Distributie

Zowel van piperacilline als van tazobactam is ongeveer 30 % gebonden aan plasma-eiwitten. De eiwitbinding van piperacilline en die van tazobactam worden niet beïnvloed door de aanwezigheid van de andere verbinding. De eiwitbinding van de metaboliet van tazobactam is verwaarloosbaar.

Piperacilline/tazobactam wordt naar veel plaatsen in weefsels en lichaamsvloeistoffen gedistribueerd, waaronder het darmslijmvlies, de galblaas, longen, gal en botten. De gemiddelde weefselconcentraties zijn over het algemeen 50 % tot 100 % van de plasmaconcentraties. De distributie in cerebrosпинаal vocht is laag bij proefpersonen met niet-ontstoken meninges, net als bij andere penicillinen.

Biotransformatie

Piperacilline wordt gemetaboliseerd tot een desethylmetaboliet met weinig microbiologische activiteit. Tazobactam wordt gemetaboliseerd tot een enkele metaboliet waarvan is geconstateerd dat die geen microbiologische activiteit heeft.

Eliminatie

Piperacilline en tazobactam worden via de nieren geëlimineerd door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie.

Piperacilline wordt snel uitgescheiden als onveranderde stof, waarbij 68 % van de toegediende dosis in de urine terechtkomt. Tazobactam en de metaboliet ervan worden primair via de nieren uitgescheiden, waarbij 80 % van de toegediende dosis als onveranderde stof en de rest als de enkele metaboliet aanwezig is. Piperacilline, tazobactam en desethylpiperacilline worden ook in de gal uitgescheiden.

Na toediening van een enkele of meerdere doses piperacilline/tazobactam aan gezonde proefpersonen varieerden de plasmahalfwaardetijden van piperacilline en tazobactam van 0,7 tot 1,2 uur. Deze tijden werden niet beïnvloed door de dosis of de duur van de infusie. De eliminatiehalfwaardetijden van piperacilline en tazobactam stijgen bij afnemende renale klaring.

Tazobactam veroorzaakt geen significante veranderingen in de farmacokinetiek van piperacilline. Piperacilline lijkt de klaring van tazobactam enigszins te verlagen.

Speciale patiëntengroepen

De halfwaardetijden van piperacilline en tazobactam zijn bij patiënten met levercirrose respectievelijk ongeveer 25 % en 18 % hoger dan bij gezonde proefpersonen.

De halfwaardetijden van piperacilline en tazobactam stijgen bij afnemende renale klaring. De halfwaardetijden van piperacilline en tazobactam stijgen bij een creatinineklaring lager dan 20 ml/min met respectievelijk een factor twee en een factor vier ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie.

Door hemodialyse wordt 30 % tot 50 % van de piperacilline/tazobactam verwijderd, en daarnaast nog eens 5 % van de tazobactamdosis in de vorm van de tazobactammetaboliet. Door peritoneale dialyse worden respectievelijk circa 6 % en 21 % van de piperacilline- en tazobactamdoses verwijderd, waarvan tot 18 % van de tazobactamdosis wordt verwijderd in de vorm van de tazobactammetaboliet.

Pediatrische patiënten

In een farmacokinetische populatie-analyse was de geschatte klaring voor patiënten met een leeftijd van 9 maanden tot 12 jaar vergelijkbaar met die van volwassenen, met een waarde voor het populatiegemiddelde (SE) van 5,64 (0,34) ml/min/kg. De geschatte klaring van piperacilline is 80 % van deze waarde voor pediatrische patiënten met een leeftijd van 2-9 maanden. Het populatiegemiddelde (SE) voor het distributievolume van piperacilline bedraagt 0,243 (0,011) l/kg en is onafhankelijk van de leeftijd.

Oudere patiënten

De gemiddelde halfwaardetijden van piperacilline en tazobactam waren bij ouderen respectievelijk 32 % en 55 % langer dan bij jongere proefpersonen. Dit verschil kan worden veroorzaakt door leeftijdsafhankelijke wijzigingen in de creatinineklaring.

Ras

Er zijn geen verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van piperacilline of tazobactam tussen gezonde Aziatische (n = 9) en Kaukasische (n = 9) vrijwilligers die een enkele dosis van 4 g/0,5 g ontvingen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Onderzoeken naar carcinogeniciteit zijn niet uitgevoerd met piperacilline/tazobactam.

In een vruchtbaarheidsonderzoek en algemeen onderzoek naar de effecten op de reproductie bij ratten, waarbij tazobactam of de combinatie piperacilline/tazobactam intraperitoneaal werd toegediend, is een afname gemeld van het aantal jongen per worp en een toename van het aantal foetussen met vertraagde ossificatie en variatie in ribben, samengaan met maternale toxiciteit. De vruchtbaarheid van de F1-generatie en de embryonale ontwikkeling van de F2-generatie waren niet aangetast.

Onderzoeken naar teratogeniciteit met intraveneuze toediening van tazobactam of de combinatie piperacilline/tazobactam bij muizen en ratten toonden een geringe afname van het gewicht van rattenfoetussen aan bij maternaal toxische doses, maar lieten geen teratogene effecten zien.

De peri-/postnatale ontwikkeling was verstoord (verminderd gewicht van jonge dieren, verhoogd aantal doodgeboren dieren, verhoogde mortaliteit bij jonge dieren) in combinatie met maternale toxiciteit na intraperitoneale toediening van tazobactam of de combinatie piperacilline/tazobactam bij ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Wanneer piperacilline/tazobactam gelijktijdig met een ander antibioticum (bijv. aminoglycosiden) wordt gebruikt, moeten de stoffen apart worden toegediend. Wanneer bètalactamantibiotica *in vitro* worden gemengd met een aminoglycoside kan dit leiden tot een substantiële inactivatie van het aminoglycoside.

Vanwege chemische instabiliteit mag piperacilline/tazobactam niet worden gebruikt in oplossingen die uitsluitend natriumbicarbonaat bevatten.

Ringerlactaat (Hartmann) oplossing kan niet gebruikt worden met piperacilline/tazobactam.

Piperacilline/tazobactam mag niet worden toegevoegd aan bloedproducten of aan hydrolysaten van albumine.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

Houdbaarheid na reconstitutie in flacon

De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond voor 12 uur bij 25 °C en 48 uur bij 2 °C tot 8 °C, wanneer het is gereconstitueerd met een van de verenigbare oplosmiddelen voor reconstitutie (zie rubriek 6.6).

Houdbaarheid na verdunning van gereconstitueerde oplossing

De chemische en fysische stabiliteit van de verdunde gereconstitueerde oplossing tijdens het gebruik is aangetoond voor 12 uur bij 25 °C en 48 uur bij 2 °C tot 8 °C, wanneer het is verdund met Ringer-acetaatoplossing, 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride, 50 mg/ml (5 %) glucose, 50 mg/ml (5 %) glucose in 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride bij het voorgestelde verdunningsvolume voor verdere verdunning (zie rubriek 6.6).

Uit microbiologisch oogpunt moet het verdunde product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn dan 12 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij het reconstitutie/verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvond.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie/verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Piperacilline/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g

Kleurloze glazen flacon met broombutylrubberen stop en aluminium verzegeling met blauwe kunststof flip-off dop.

Piperacilline/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g

Kleurloze glazen flacon met broombutylrubberen stop en aluminium verzegeling met oranje kunststof flip-off dop.

De flacons zijn verpakt in kartonnen doosjes.

Verpakkingsgrootten: 1 of 10 flacons.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

De reconstitutie en verdunning dienen plaats te vinden onder aseptische omstandigheden. Eventuele ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Intraveneus gebruik

Reconstitueer elke flacon met het volume oplosmiddel dat is aangegeven in de onderstaande tabel. Gebruik hiervoor een van de verenigbare oplosmiddelen voor reconstitutie. Schud de flacon totdat het poeder is opgelost. Bij constant schudden duurt het reconstitueren doorgaans niet langer dan 2 minuten (zie voor overige instructies hieronder). De gereconstitueerde oplossing is kleurloos tot geel.

Inhoud van de flacon	Volume oplosmiddel* dat aan de flacon moet worden toegevoegd
2 g/0,25 g (2 g piperacilline en 0,25 g tazobactam)	10 ml
4 g/0,5 g (4 g piperacilline en 0,5 g tazobactam)	20 ml

* Verenigbare oplosmiddelen voor reconstitutie:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing
- 50 mg/ml (5 %) glucoseoplossing
- 50 mg/ml (5 %) glucose in 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing
- water voor injecties⁽¹⁾

⁽¹⁾ Het maximale aanbevolen volume steriel water voor injecties per dosis is 50 ml.

De gereconstitueerde oplossingen dienen met een injectiespuit uit de flacon te worden opgezogen. Wanneer reconstitutie is uitgevoerd volgens de gegeven aanwijzingen, levert de inhoud van de flacon die met de injectiespuit wordt opgezogen de hoeveelheid piperacilline en tazobactam die op het etiket staat vermeld.

De gereconstitueerde oplossingen kunnen verder worden verdund tot het gewenste volume (bijv. 50 ml tot 150 ml) met een van de volgende verenigbare oplosmiddelen:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing
- 50 mg/ml (5 %) glucoseoplossing
- 50 mg/ml (5 %) glucose in 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing
- Ringer-acetaatoplossing

De oplossing moet voorafgaand aan gebruik visueel geïnspecteerd worden. Alleen heldere oplossingen vrij van deeltjes mogen worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
Rīga, LV-1057

Letland
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Piperacilline/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g poeder voor oplossing voor infusie RVG 129130
Piperacilline/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g poeder voor oplossing voor infusie RVG 129131

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 januari 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST