

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Piperacilline/Tazobactam Mylan 2 g/ 250 mg, poeder voor oplossing voor infusie.
Piperacilline/Tazobactam Mylan 4 g/ 500 mg, poeder voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat piperacilline (als natriumzout) overeenkomend met 2 g, en tazobactam (als natriumzout) overeenkomend met 0,25 g.

Elke injectieflacon Piperacilline/Tazobactam Mylan 2 g/250 mg bevat 4,7 mmol (108 mg) natrium.

Elke injectieflacon bevat piperacilline (als natriumzout) overeenkomend met 4 g, en tazobactam (als natriumzout) overeenkomend met 0,5 g.

Elke injectieflacon Piperacilline/Tazobactam Mylan 4 g/500 mg bevat 9,4 mmol (216 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.
Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Piperacilline/tazobactam is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen en kinderen ouder dan 2 jaar (zie rubriek 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 zachte weefsels (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 kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropenische patiënten met koorts, waarvan vermoed wordt dat deze wordt veroorzaakt door een bacteriële infectie.

Kinderen in de leeftijd van 2 tot 12 jaar

- Gecompliceerde intra-abdominale infecties

Piperacilline/tazobactam 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 voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen te worden gevolgd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De hoogte en de frequentie van de dosering van piperacilline/tazobactam 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 behandelfrequentie en de aanbevolen dosering voor volwassen en adolescente patiënten vermeld per indicatie of aandoening:

Behandelfrequentie	Piperacilline/tazobactam 4 g / 0,5 g
Om de 6 uur	Ernstige pneumonie
	Volwassenen met neutropenie en 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 zachte weefsels (waaronder diabetische infecties van de voet)

Nierfunctiestoornissen

De intraveneuze dosering dient als volgt te worden aangepast aan de mate van de actuele vermindering van de nierfunctie (iedere patiënt moet nauwgezet worden gemonitord ter controle 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	Aanpassen van de dosis 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.

Leverfunctiestoornissen

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig voor ouderen met een normale nierfunctie of een creatinineklaring hoger dan 40 ml/min.

Pediatrische patiënten (leeftijd 2 – 12 jaar)

Infecties

In de volgende tabel staat de behandelrequentie en de dosering vermeld op basis van lichaamsgewicht voor pediatrische patiënten van 2 - 12 jaar per indicatie of aandoening:

Dosering per gewicht en behandelrequentie	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	Gecomplieerde intra-abdominale infecties*

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

Nierfunctiestoornissen

De intraveneuze dosering dient als volgt te worden aangepast aan de mate van de actuele vermindering van de nierfunctie (iedere patiënt moet nauwgezet worden gemonitord te controle 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	Geen dosisaanpassing nodig.
≤ 50	70 mg piperacilline / 8,75 mg tazobactam / kg om de 8 uur

Voor kinderen die hemodialyse ondergaan, dient één extra dosis van 40 mg piperacilline/ 5 mg tazobactam per kg toegediend te worden na elke dialyse periode.

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 beschikbaar uit gecontroleerde klinische onderzoeken.

Duur van de behandeling

Doorgaans duurt de behandeling voor de meeste indicaties tussen 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 Mylan wordt toegediend via intraveneuze infusie (gedurende 30 minuten).

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 bestanddelen (bijvoorbeeld 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 penicillines, andere bètalactam-agentia (bijvoorbeeld 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 penicillines, 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 cutane bijwerkingen veroorzaken zoals Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, en acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (zie rubriek 4.8). Als bij patiënten huiduitslag optreedt, dienen zij nauwgezet te worden gevolgd en dient het gebruik van piperacilline/tazobactam te worden gestaakt als de laesies zich verder ontwikkelen.

Door antibiotica geïnduceerde pseudomembraneuze colitis kan zich manifesteren door ernstige, persistente 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 stollingstests, bijvoorbeeld stollingstijd, trombocytanaggregatie en protrombinetijd, en treden doorgaans vaker op bij patiënten met nierfalen. Als bloedingen optreden, moet de toediening van het antibioticum worden gestaakt en een gepaste behandeling worden ingesteld.

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

Net als bij behandeling met andere penicillines kunnen bij toediening van hoge doses complicaties optreden in de vorm van convulsies, in het bijzonder bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Elke injectieflacon Piperacilline/Tazobactam Mylan 2 g/0,25 g bevat 4,7 mmol (108 mg) natrium en Piperacilline/Tazobactam Mylan 4 g/0,5 g bevat 9,4 mmol (216 mg) natrium. Hiermee moet rekening gehouden worden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

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.

Nierinsufficiëntie

Vanwege de potentiële nefrotoxiciteit (zie rubriek 4.8), dient piperacilline/tazobactam met zorg te worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie of hemodialyse patiënten. Intraveneuze doseringen en toedieningsintervallen dienen te worden aangepast aan de mate van nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

In een secundaire analyse, waarbij data werd gebruikt van een grote, multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde studie die de glomerulaire filtratie ratio (GFR) na de toediening van frequent gebruikte antibiotica in kritisch zieke patiënten onderzocht, werd het gebruik van piperacilline/tazobactam geassocieerd met een lagere snelheid van vooruitgang van reversibel GFR in vergelijking met andere antibiotica. De conclusie van deze secundaire analyse was dat piperacilline/tazobactam de oorzaak was van een vertraagd herstel van de nieren in deze patiënten.

Gelijktijdige toediening van piperacilline/tazobactam en vancomycine kan geassocieerd zijn met een toegenomen incidentie van acute nierbeschadiging (zie rubriek 4.5).

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.

Orale anticoagulantia

Bij gelijktijdige toediening van heparine, orale anticoagulantia en andere stoffen die het bloedstollingssysteem kunnen beïnvloeden, met inbegrip van de trombocyt functie, dienen gepaste stollingstests 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 penicillines 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-metabooliet werden ook niet significant veranderd door toediening van tobramycine.

Inactivatie van tobramycine en gentamycine door piperacilline is aangetoond bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie.

Voor informatie over het toedienen van piperacilline/tazobactam met aminoglycosiden, zie rubriek 6.2 en 6.6.

Vancomycine

Uit studies is een toegenomen incidentie van acute nierbeschadiging gebleken bij patiënten die gelijktijdig piperacilline/tazobactam en vancomycine kregen toegediend vergeleken met alleen vancomycine (zie sectie 4.4). Een aantal van deze studies heeft gemeld dat de interactie vancomycine dosis-afhankelijk is.

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

Effecten op laboratoriumtests

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

Een aantal chemische bepalingmethoden van eiwit in urine kan leiden tot fout-positieve resultaten. De eiwitmeting met 'dipsticks' wordt niet beïnvloed.

De directe coombstest kan positief zijn.

De Platelia *Aspergillus* EIA-test van Bio-Rad Laboratories kan bij patiënten die piperacilline/tazobactam krijgen, leiden tot fout-positieve resultaten. Er zijn kruisreacties gemeld met polysacchariden en

polyfuranosen van andere soorten dan *Aspergillus* in de Platelia *Aspergillus* EIA-test van Bio-Rad Laboratories.

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 pPiperacilline/tazobactam bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is ontwikkelingstoxiciteit gebleken, maar 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 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).

Tot de meest ernstige bijwerkingen behoren pseudomembraneuze colitis en toxische epidermale necrolyse; deze komen bij 1 tot 10 op de 10.000 patiënten voor. De frequenties van pancytopenie, anafylactische shock en het Stevens-Johnson syndroom kunnen met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

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

Systeem /orgaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens)
-----------------------	---------------------	---------------------------	------------------------------	-----------------------------------	--

					niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		candidia-infectie*		Pseudomembraneuze colitis	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		trombocytopenie, anemie*,	leukopenie,	agranulocytose	Pancytopenie*, neutropenie, hemolytische anemie*, trombocytose, eosinofilie*
Immuunsysteem-aandoeningen					anafylactoïde shock*, anafylactische shock*, anafylactoïde reactie*, anafylactische reactie*, overgevoeligheid*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			hypokaliëmie,		
Psychische stoornissen		slapeloosheid			
Zenuwstelsel-aandoeningen		hoofdpijn			
Bloedvat-aandoeningen			hypotensie, flebitis, tromboflebitis, , opvliegers		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				epistaxis	eosinofiele pneumonie
Maagdarmstelsel aandoeningen	diarree	abdominale pijn, braken, constipatie, dyspepsie		stomatitis	
Lever- en gal-aandoeningen					hepatitis*, geelzucht
Huid- en onderhuid-aandoeningen		huiduitslag, pruritus	erythema multiforme*, urticaria, maculopapulaire uitslag*	toxische epidermale necrolyse*	Stevens-Johnson Syndroom*, geneesmiddelen-reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem(AGEP)*

					bulleuze dermatitis, purpura
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			artralgie, myalgie		
Nier- en urineweg-aandoeningen					nierfalen, tubulointerstitiële nefritis*
Algemene aandoeningen en toedienings-Plaatsstoornissen		pyrexie, reacties op de plaats van de injectie	koude rillingen		
Studies		verhoogd alanineamino-transferase, verhoogd aspartaatamino transferase, verhoogd alkalische fosfatase in bloed, verlaagd bloedalbumine, verlaagd totaal eiwit in bloed, positieve directe Coombstest, Verlengde APTT (<i>activated partial thromboplastin time</i>), verhoogd creatinine in bloed, verhoogd bloedureum,	verlaagd bloedglucose, verhoogd bloedbilirubine, verlengde protrombinetijd		verlengde bloedingstijd, verhoogd gamma-glutamyltransferase

*Bijwerking vastgesteld na het op de markt brengen

Behandeling met piperacilline is in verband gebracht met een verhoogde incidentie van koorts en huiduitslag bij patiënten met cystische fibrose.

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 doseringen intraveneus worden gegeven (in het bijzonder in combinatie met 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.

Excessief hoge 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: J01C R05

Werkingsmechanisme

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

Tazobactam, een bètalactam dat structureel verwant is met penicillines, is een remmer van veel bètalactamases, die vaak resistentie tegen penicillines en cefalosporines 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 molulaire klassen B, C en D. Bovendien biedt tazobactam geen

bescherming tegen ESBL's (*Extended Spectrum Beta-Lactamases*) in de enzymgroep met moleculaire klasse A en D.

- Verandering van penicilline-bindende eiwitten (PBP's, *penicillin binding proteins*), 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.

Breekpunten

**Klinische MRC-breekpunten volgens EUCAST voor piperacilline/tazobactam (2009-12-02, v 1).
Voor het testen van de gevoeligheid is de concentratie tazobactam vastgezet op 4 mg/l**

Pathoog	Soortgerelateerde breekpunten (S≤/R>)
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/16
Anaerobe gramnegatieve en grampositieve bacteriën	8/16
Niet-soortgerelateerde breekpunten	4/16

De gevoeligheid van streptokokken is afgeleid van de gevoeligheid voor penicilline.

De gevoeligheid van stafylokokken is afgeleid van de gevoeligheid voor oxacilline.

Gevoeligheid

De prevalentie van verkregen resistentie kan voor geselecteerde soorten geografisch en in de tijd variëren. Lokale informatie over de resistentie is daarom gewenst, in het bijzonder bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig dient deskundig advies te worden ingewonnen wanneer de lokale prevalentie van de resistentie zodanig is, dat het nut van het middel bij ten minste enkele typen 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> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , methicilline-gevoelig [£] <i>Staphylococcus species</i> , coagulase-negatief, methicilline-gevoelig <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptokokken groep B</i>
<u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>

<u>Anaerobe grampositieve micro-organismen</u> <i>Clostridium</i> species <i>Eubacterium</i> species <i>Peptostreptococcus</i> species
<u>Anaerobe gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -groep <i>Fusobacterium</i> species <i>Porphyromonas</i> species <i>Prevotella</i> species
SOORTEN WAARBIJ VERKREGEN RESISTENTIE PROBLEMEN KAN OPLEVEREN
<u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u> ^{§,+} <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumonia</i> <i>Streptococcus viridans</i> -groep <u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</u> [§] <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> species <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> ssp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> species
INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN
<u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Legionella</i> species <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Overige micro-organismen</u> <i>Chlamydomphilia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
§ Soorten die natuurlijke intermediaire gevoeligheid vertonen. + Soorten waarvoor hoge-resistentiepercentages (meer dan 50%) zijn waargenomen in één of meer gebieden/landen/regio's binnen de EU. † Alle methicilline-resistente stafylokokken zijn resistent tegen piperacilline/tazobactam.

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 cerebrospinaal vocht is laag bij proefpersonen met niet-ontstoken meninges, net als bij andere penicillines.

Biotransformatie

Piperacilline wordt gemetaboliseerd tot een desethylmetabool met weinig microbiologische activiteit. Tazobactam wordt gemetaboliseerd tot een enkele metabool waarvan is gevonden 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 verbinding, waarbij 68% van de toegediende dosis in de urine terecht komt. Tazobactam en de metabool ervan worden primair via de nieren uitgescheiden, waarbij 80% van de toegediende dosis als onveranderde verbinding en de rest als de enkele metabool 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 populaties

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

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 tazobactammetabool. Door peritoneale dialyse worden

respectievelijk ongeveer 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.

Ouderen

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 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, samengaand 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 onder rubriek 6.6.

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

Piperacilline/Tazobactam Mylan mag niet met andere stoffen worden gemengd in een injectiespuit of een infusiefles, omdat de verenigbaarheid niet is vastgesteld.

Piperacilline/Tazobactam Mylan dient via een infusie-set, apart van andere geneesmiddelen, te worden toegediend tenzij de verenigbaarheid is aangetoond.

Vanwege chemische instabiliteit mag Piperacilline/Tazobactam Mylan niet worden gebruikt in oplossingen die natriumbicarbonaat bevatten.

Ringer-lactaat oplossing is niet verenigbaar met Piperacilline/Tazobactam Mylan.

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

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacons voor openen:

30 maanden.

Na reconstitutie/verduunning:

Om het risico op microbiologische contaminatie te verminderen, dient Piperacilline/Tazobactam Mylan direct te worden gebruikt. Wanneer het niet direct wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en condities voorafgaand aan de toediening voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Ongebruikte oplossing dient te worden vernietigd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25° C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie of verduunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Piperacilline/Tazobactam Mylan 2 g/ 250 mg

Kleurloze glazen injectieflacon (type II) (10 of 50 ml) met rubberen dop van chlorobutyl (type I), verzegeld met een aluminium flip-off cap in een doos van 1, 5, 10 of 12 injectieflacons.

Piperacilline/Tazobactam Mylan 4 g/ 500 mg

Kleurloze glazen injectieflacon (type II) (50 ml) met rubberen dop van chlorobutyl (type I), verzegeld met een aluminium flip-off cap in een doos van 1, 5, 10 of 12 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie en verdunning moeten onder aseptische omstandigheden worden uitgevoerd. De oplossing moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van partikels en verkleuring en mag alleen worden gebruikt als hij helder is en vrij van partikels.

Intraveneus gebruik

Reconstitutie en verdunningsstappen zijn hieronder beschreven.

1) Reconstitutie stap

Elke injectieflacon Piperacilline/Tazobactam Mylan dient te worden gereconstitueerd door een van de volgende oplossingen toe te voegen:

- Steriel water voor injecties
- 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie
- Glucose 5%

Voeg het in de tabel hieronder vermelde volume toe aan elke flacon:

Inhoud van de flacon	Volume oplosmiddel dat aan de injectieflacon 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

Schud krachtig gedurende 1 à 2 minuten of totdat het is opgelost.

2) Verdunningsstap

De gereconstitueerde oplossingen dienen met een injectiespuit uit de injectieflacon 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 staan vermeld.

De gereconstitueerde oplossingen kunnen met dezelfde oplosmiddelen verder verdund worden tot het gewenste volume (bijv. 50 ml tot 150 ml) door de opgezogen hoeveelheid aan één van de volgende oplossingen toe te voegen.

- Steriel water voor injecties (maximaal aanbevolen volume per dosis is 50 ml)
- 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie
- Glucose 5%

Schud opnieuw krachtig totdat het volledig is opgelost.

Gelijktijdige toediening met aminoglycosiden

Vanwege de *in vitro* inactivatie van aminoglycosiden door bètalactamantibiotica wordt aangeraden om Piperacilline/Tazobactam Mylan en het aminoglycoside gescheiden toe te dienen. Wanneer gelijktijdige behandeling met aminoglycosiden is geïndiceerd, dienen Piperacilline/Tazobactam Mylan en het aminoglycoside gescheiden te worden gereconstitueerd en verdund.

Piperacilline/Tazobactam Mylan dient via een infusie-set, apart van andere geneesmiddelen, te worden toegediend.

Zie voor onverenigbaarheden rubriek 6.2.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Uitsluitend voor éénmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing weggooien.

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

Mylan B.V.
Dieselweg 25
3752 LB Bunschoten

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

2 g/250 mg: RVG 35003

4 g/500 mg: RVG 35004

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 februari 2008

Datum van laatste verlenging: 28 februari 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.6: 17 april 2019

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl.