

Samenvatting van de productkenmerken

1. Naam van het geneesmiddel

Piperacilline/tazobactam 12/1,5 g = 100 ml cassette, oplossing voor infusie.

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Bevat per cassette: piperacilline (als natrium-0-water) / tazobactam (als natrium) 12/1,5 gram, natriumcitraat-2-water oplossing 480 mg.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Oplossing voor infusie

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Piperacilline/tazobactam is geïndiceerd voor gebruik bij adolescenten en volwassenen bij:

- Infecties, ernstige pneumonie, gecompliceerde urineweginfecties, gecompliceerde intra-abdominale infecties, gecompliceerde infecties van de huid en zachte weefsels, infecties bij neutropene patiënten met koorts (febriele neutropenie).

Piperacilline/tazobactam is geïndiceerd voor gebruik bij kinderen (2 tot 12 jaar) bij:

- gecompliceerde intra-abdominale infecties en bij neutropene kinderen met koorts (febriele neutropenie).

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.

Volwassenen en adolescente patiënten

Infecties:

Intraveneus als infusie: de gebruikelijke dosering is 4 g piperacilline / 0,5 g tazobactam, om de 8 uur toegediend.

Bij ernstige pneumonie en volwassenen met neutropenie en koorts is de aanbevolen dosering 4 g piperacilline / 0,5 g tazobactam, om de 6 uur toegediend.

Patiënten met nierfunctiestoornissen en dialyse:

Bij verminderde nierfunctie bij volwassenen:

- Creatinineklaring 30-50 ml/min: 12/1.5 g per dag in 3-4 doses.
- Creatinineklaring 10-30 ml/min: 4000/500 mg elke 12 uur.

Bij dialyse bij volwassenen:

- Intermitterende hemodialyse: 4000/500 mg elke 12 uur, na elke dialyseperiode een extra dosis van 2000/250 mg.
- Continue venovenueuze hemodialyse en hemo(dia)filtratie: aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk.
- Peritoneale dialyse: 4000/500 mg elke 12 uur.

Patiënten met leverfunctiestoornissen:
Er zijn geen dosisaanpassingen nodig.

Pediatrische patiënten (leeftijd 2 – 12 jaar)

Infecties:

Intraveneus als infusie:

- Bij neutropenische kinderen met koorts is de gebruikelijke dosering 80 mg piperacilline / 10 mg tazobactam per kg lichaamsgewicht, om de 6 uur toegediend.
- Bij intra-abdominale infecties is de gebruikelijke dosering 100 mg piperacilline / 12,5 mg tazobactam per kg lichaamsgewicht, om de 8 uur toegediend.

Max. 4/0,5 g per dosering in een periode van 30 minuten.

Doseringen bij verminderde nierfunctie en dialyse bij kinderen ouder dan 3 maanden:

Bij verminderde nierfunctie bij kinderen:

- Creatinineklaring 30-50 ml/min: volgens het NKFK 100% van de normale keerdosis en doseringsinterval 8 uur.
- Creatinineklaring 10-30 ml/min: volgens het NKFK 100% van de normale keerdosis en doseringsinterval 12 uur.

Bij dialyse bij kinderen:

- Hemodialyse: volgens het NKFK 50% van de normale keerdosis en doseringsinterval 8 uur; na elke dialyseperiode één extra gift van 50% van de normale keerdosis toedienen.

Kinderen jonger dan 2 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van piperacilline/tazobactam bij kinderen van 0-2 jaar zijn niet vastgesteld.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een ander aan penicilline verwant antibacterieel agens of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.
- 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

Dit product wordt alleen door medisch personeel toegediend.

Voorzichtigheid is geboden voor patiënten met in de anamnese:

- Kruisovergevoeligheid en kruisresistentie met andere β -lactam-antibiotica (bijvoorbeeld cefalosporine, monobactam of carbapenem).
- Als patiënten huiduitslag ontwikkelen, moeten zij nauwgezet gemonitord worden en dient te behandeling met piperacilline/tazobactam gestaakt te worden. Dit product kan ernstige cutane bijwerkingen veroorzaken, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen en acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem.
- Optreden van pseudomembraneuze colitis tijdens het gebruik van antibiotica. Indien zich dit ontwikkelt, dient de piperacilline/tazobactam behandeling gestaakt te worden.
- Optreden van bloedingen tijdens het gebruik van β -lactam-antibiotica. Indien dit zich ontwikkelt, dient de piperacilline/tazobactam behandeling gestaakt te worden.
- Optreden van leukopenie en neutropenie, in het bijzonder tijdens langdurige behandeling. Daarom dient periodiek de hematopoëtische functie te worden bepaald.

- Epilepsie, omdat β -lactam-antibiotica de convulsiedrempel kunnen verlagen, met name bij intraveneuze toediening van hoge doses.
- Hypokaliaemie, periodieke bepalingen van de elektrolyten kan bij patiënten die lage kaliumreserves hebben of gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de kaliumspiegel kunnen verlagen aan te raden zijn.
- Nierfunctiestoornis, de dosering dient te worden aangepast (zie 4.2 doseringen). Gezien de potentiële nefrotoxiciteit van piperacilline/tazobactam dient dit geneesmiddel met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een nierinsufficiëntie of bij patiënten met hemodialyse.
- Patiënten met een natrium-beperkt dieet dient men rekening te houden met het natriumgehalte (4/0,5 gram piperacilline/tazobactam bevat 224 mg natrium, wat overeenkomt met 11,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen

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 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

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

Vancomycine

Onderzoeken hebben een verhoogde incidentie van acute nierschade gedetecteerd bij patiënten die gelijktijdig piperacilline/tazobactam en vancomycine kregen toegediend in vergelijking met alleen vancomycine, sommige studies vermelden dat deze interactie afhankelijk is van de dosis vancomycine.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Uit dieronderzoek is ontwikkelingstoxiciteit gebleken, maar geen bewijzen van teratogeniciteit, bij doseringen die maternaal toxisch zijn. 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.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Diarree was de meest voorkomende gemelde bijwerking die optrad bij $\geq 10\%$ van de met piperacilline/tazobactam behandelde patiënten.

Overzicht van bijwerkingen

De onderstaande tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen van piperacilline/tazobactam. Binnen de systeem/ orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem /orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak Zelden	Candida-infectie Pseudo-membraneuze colitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak Soms Zelden Niet bekend	Trombocytopenie, anemie Leukopenie Agranulocytose Pancytopenie, neutropenie, hemolytische anemie, trombocytose, eosinofilie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylactoïde shock, anafylactische shock, anafylactoïdereactie, anafylactische reactie, overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Hypokaliaemie
Psychische stoornissen	Vaak	Slapeloosheid

Systeem /orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Soms	Hoofdpijn Insult
Bloedvataandoeningen	Soms	Hypotensie, flebitis, tromboflebitis, opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden Niet bekend	Epistaxis Eosinofiele pneumonie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak Vaak Zelden	Diarree Abdominale pijn, braken, constipatie, misselijkheid, dyspepsie Stomatitis
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Hepatitis, geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak Soms Zelden Niet bekend	Huiduitslag, pruritus Erythema, multiforme, urticaria, maculopapulaire huiduitslag Toxische epidermale necrolyse Stevens-Johnsonsyndroom, exfoliatieve dermatitis, geneesmiddelen-reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), bulleuze dermatitis, purpura
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Artralgie, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Nierfalen, tubulointerstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak Soms	Pyrexie, reacties op de plaats van de injectie Koude rillingen
Onderzoeken	Vaak Soms Niet bekend	Verhoogd alanine- aminotransferase, verhoogd aspartaat-aminotransferase, verlaagd totaal eiwit in bloed, verlaagd bloedalbumine, positieve directe coombstest, bloed-creatinine verhoogd, bloedalkaline-fosfatase verhoogd, verhoogd bloedureum, geactiveerde partiële tromboplastine-tijd verlengd Verlaagd bloedglucose, verhoogd bloedbilirubine, verlengde protrombinetijd Verlengde bloedingstijd, verhoogd gammaglutamyl- transferase

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

Klasse effecten van klasse Bèta-lactam antibiotica

Bèta-lactamantibiotica, waaronder piperacilline/tazobactam, kunnen leiden tot manifestaties van encefalopathie en stuiptrekkingen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om 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

Overdosering kan leiden tot gastro-intestinale symptomen (misselijkheid, braken, diarree) en een patiënten kunnen neuromusculaire prikkelbaarheid of convulsies ervaren wanneer hogere dan de aanbevolen doseringen intraveneus worden gegeven (in het bijzonder in combinatie met nierfalen).

In geval van een overdosis dient de behandeling 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.

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-penicille, 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.

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 desethylmetaboliet met weinig microbiologische activiteit. Tazobactam wordt gemetaboliseerd tot een enkele metaboliet 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 terechtkomt. Tazobactam en de metaboliet ervan worden primair via de nieren uitgescheiden, waarbij 80% van de toegediende dosis als onveranderde verbinding 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.

Farmacokinetische/ farmacodynamische relatie

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

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 tazobactammetaboliet. 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.

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.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Piperacilline/tazobactam RVG nummer: 100289

Natriumcitraat-2-water (40 mg/ml) oplossing (Meander Medisch Centrum)

Natriumchloride

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Piperacilline/tazobactam is onverenigbaar met o.a. aminoglycosiden, ringerlactaat, oplossingen die uitsluitend natriumbicarbonaat bevatten, bloedproducten, hydrolysaten van albumine.

6.3 Houdbaarheid

8 dagen houdbaar in de koelkast.

Na aansluiten 24 uur houdbaar (binnen de exp.) bij kamertemperatuur (15 - 25°C)

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Bewaar in de koelkast (2 - 8 °C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dit product is een CADD cassette van 100 ml. Een of meer cassettes zijn verpakt in een omdoos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

7. Fabrikant

Apotheek Spaarne Gasthuis

Boerhaavelaan 24

2035 RC Haarlem

8. Datum van herziening van de tekst

Augustus 2024