

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 2 g piperacilline (als natriumzout) en 0,25 g tazobactam (als natriumzout).

Elke flacon bevat 4,7 mmol (108,05 mg) natrium.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Wit tot gebroken witte cake of poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Piperacilline/Tazobactam Tillomed is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen 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
- Gecomplieerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis)
- Gecomplieerde intra-abdominale infecties
- Gecomplieerde 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 Tillomed 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:

- Gecomplieerde intra-abdominale infecties

Piperacilline/Tazobactam Tillomed 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 Tillomed 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 behandel frequentie 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)

Speciale bevolking

Patiënten met 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
------	---

Hemodialysepatiënten

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 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 populatie (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	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 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)
>50	Geen dosisaanpassing nodig.
≤ 50	70 mg piperacilline / 8,75 mg tazobactam / kg om de 8 uur

Bij kinderen die haemodialyse 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 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 Tillomed wordt toegediend via intraveneuze infusie (gedurende 30 minuten) na reconstitutie.

Voor instructies over reconstitutie 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 breedspectrum, semisyntetische 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 (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 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 cutane bijwerkingen veroorzaken, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) (zie rubriek 4.8). Als patiënten huiduitslag ontwikkelen, moeten zij nauwgezet worden gemonitord, en piperacilline/tazobactam dient te worden stopgezet wanneer de laesies zich uitbreiden.

Hemofagocytair lymfocytose (HLH): Bij patiënten, die werden behandeld met piperacilline/tazobactam, zijn gevallen van HLH gemeld, vaak na een behandeling langer dan tien dagen. HLH is een levensbedreigend syndroom van pathologische immunactivering dat

wordt gekenmerkt door klinische tekenen en symptomen van een overmatige systemische ontsteking (bv. 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 Tillomed worden stopgezet.

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 stollingstesten, bijvoorbeeld stollingstijd, trombocytenuitstrooming en protrombintijd, 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 behandelingen. Daarom dient periodiek de hematopoëtische functie te worden bepaald.

Net als bij behandeling met andere penicillinen kunnen bij toediening van hoge doses neurologische complicaties optreden in de vorm van convulsies, 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.

Nierinsufficiëntie

Aangezien de potentiële nefrotoxiciteit van piperacilline/tazobactam (zie rubriek 4.8), moet dit geneesmiddel met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie of bij patiënten die hemodialyse ondergaan.

Intraveneuze doseringen en toedieningsintervallen moeten worden aangepast aan de graad van de nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

In een secundaire analyse, gebruik makende van data van een groot multicenter, gecontroleerde, gerandomiseerde studie waarbij de glomerulaire filtratie snelheid (GFR) werd onderzocht na toediening van vaak gebruikte antibiotica bij ernstig zieke patiënten, werd het gebruik van piperacilline/tazobactam geassocieerd met een tragere verbetering van de reversibele GFR in vergelijking met andere antibiotica. De conclusie van deze secundaire analyse was dat piperacilline/tazobactam bij deze patiënten een vertraagd renaal herstel veroorzaakte.

Gelijktijdig gebruik van piperacilline/tazobactam en vancomycine kan in verband worden gebracht met een verhoogde kans op acute nierschade (zie rubriek 4.5).

Natriumgehalte

Dit middel bevat 4,7 mmol (108,05 mg) natrium per flacon, overeenkomend met 5,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2g voor een volwassene.

Hiermee moet rekening gehouden worden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

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 trombocyt functie, 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 ernstig verminderde nierfunctie.

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

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 (zie rubriek 4.4). Sommige van deze studies hebben gemeld dat deze interactie afhankelijk is van de dosis vancomycine.

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

Effecten op laboratoriumtesten

Niet-enzymatische methoden om glucose in urine te bepalen, kunnen leiden tot vals-positieve 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 vals-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 vals-positieve resultaten. Er zijn kruisreacties gemeld met niet-Aspergillus polysacchariden en polyfuranosen 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 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 Tillomed 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).

Onder de meest ernstige 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 bepaald op basis van de huidig beschikbare gegevens.

Tabel met opsomming van bijwerkingen:

De frequentie van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende categorieën: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan 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	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Candida- infectie*		Pseudo- membraneuze 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			Delirium*
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn	Insult*		
Bloedvat-aandoeningen			Hypotensie, flebitis, tromboflebitis, blozen		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Epistaxis	Eosinofiele pneumonie
Maagdarmsstelsel 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, geneesmiddelen-

					reactie 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, tubulointerstitiële nefritis*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats - stoornissen		Pyrexie, reacties op de plaats van de injectie	Koude rillingen		
Onderzoeken		Verhoogd alanine-amino-transferase, verhoogd aspartaat-aminotransferase, verlaagd totaal eiwit in bloed, verlaagd bloedalbumine, positieve directe coombstest, bloedcreatinine verhoogd, bloedalkalinefosfatase verhoogd, verhoogd bloedureum, geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd.	Verlaagd bloedglucose, verhoogd bloedbilirubine, verlengde prothrombinetijd		Verlengde bloedingstijd, verhoogd gammaglutamyltransferase

* bijwerkingen 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.

Effecten van Bètalactam antibiotica klasse

Bètalactam antibiotica, waaronder piperacilline/tazobactam, kunnen leiden tot manifestaties van encefalopathie en stuiprekkingen (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 post-marketing 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.

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

Tazobactam, een bètalactam dat structureel verwant is met 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.

Verband tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek

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. 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), 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 (EUCAST Clinical Breakpoint tabel versie 12.0, geldig vanaf 01-01-2022). Voor het testen van de gevoeligheid is de concentratie tazobactam vastgezet op 4 mg/l.

Pathogeen	Soortgerelateerde breekpunten (S≤/R>), mg/l piperacilline
<i>Enterobacterales</i>	8/8 ⁸
<i>Pseudomonas spp.</i>	0,001/16 ⁸
<i>Staphylococcus spp.</i>	- ¹
<i>Enterococcus</i> soorten	- ²
<i>Streptococcus</i> Groepen A, B, C, en G ³	- ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	- ⁵
Viridans groep streptococci ³	- ⁶
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25 ⁸
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- ⁷
Anaërobe bacteriën	
<i>Bacteroides</i> spp (behalve <i>B. thetaiotaomicron</i>)	8/8 ⁸
<i>Prevotella</i> spp	0,5/0,5 ⁸
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5 ⁸
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5 ⁸
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25 ⁸
Niet-soortgerelateerde breekpunten (PK/PD)	8/16 ⁸

¹ De meeste *S. aureus* 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 β -lactamaseremmer 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. De meeste stafylokokken zijn producenten van penicillinase en sommige zijn resistent tegen meticilline. Elk mechanisme maakt ze resistent tegen benzylpenicilline, fenoxymethylpenicilline, ampicilline, amoxicilline, piperacilline en ticarcilline. Geen enkele momenteel beschikbare methode kan op betrouwbare wijze de penicillinaseproductie detecteren in alle soorten stafylokokken, maar methicillineresistentie kan worden gedetecteerd met cefoxitine zoals beschreven. Ampicilline gevoelig *S. saprophyticus* zijn *mecA*-negatief en gevoelig voor ampicilline, amoxicilline en piperacilline (met of zonder een bètalactamaseremmer).

² Gevoeligheid voor ampicilline, amoxicilline en piperacilline (met en zonder bètalactamaseremmer) kan worden afgeleid uit ampicilline. Ampicillineresistentie is ongewoon in *E. faecalis* (bevestig met MRC) maar komt vaak voor in *E. faecium*.

³ De toevoeging van een bètalactamaseremmer levert geen klinisch voordeel op.

⁴ De gevoeligheid van *Streptococcus* groepen A, B, C en G voor penicillinen wordt afgeleid uit de benzylpenicilline gevoeligheid (andere indicaties dan meningitis) met uitzondering van fenoxymethylpenicilline en isoxazolympenicillinen voor *Streptococcus* groep B.

⁵ De oxacilline diskscreening van 1 μ g 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). Als de screening positief is (oxacilline-zone < 20 mm, of benzylpenicilline MIC $> 0,06$ mg/L), zie stroomschema hieronder. Gevoeligheid afgeleid van ampicilline (andere indicaties dan meningitis).

⁶ Benzylpenicilline (MRC of schijfdiffusie) kan worden gebruikt om te screenen op bètalactamresistentie bij viridans-groepstreptokokken. Van isolaten die als screennegatief zijn gecategoriseerd, kan worden gemeld dat ze gevoelig zijn voor bètalactammiddelen waarvoor klinische breekpunten zijn vermeld (inclusief die met "Opmerking"). Isolaten die als screen-positief zijn gecategoriseerd, moeten worden getest op gevoeligheid voor afzonderlijke agentia of als resistent worden gemeld. Voor benzylpenicilline-screening-negatieve isolaten (remmingszone ≥ 18 mm of MRC $\leq 0,25$ mg/L) kan de gevoeligheid worden afgeleid uit benzylpenicilline of ampicilline. Voor benzylpenicilline-screen-positieve isolaten (remmingszone < 18 mm of MRC $> 0,25$ mg/L) wordt de gevoeligheid afgeleid uit ampicilline.

⁷ Gevoeligheid kan worden afgeleid uit amoxicilline-clavulaanzuur.

⁸ Voor gevoeligheidstesten is de concentratie van tazobactam vastgesteld op 4 mg/L.

Gevoeligheid

De prevalentie van verkregen resistentie kan voor geselecteerde soorten geografisch en in de tijd variëren. Lokale informatie over de resistentie is 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.

DOORGAANS GEVOELIGE SOORTEN
<u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (enkel ampicilline- of penicillinegevoelige isolaten) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , (enkel meticilline-gevoelige isolaten) <i>Staphylococcus species, coagulase-negatief</i> , (enkel 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 species</i> <i>Eubacterium species</i> <i>Anaerobe grampositieve cocci</i> ††
<u>Anaerobe gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -groep <i>Fusobacterium species</i> <i>Porphyromonas species</i> <i>Prevotella species</i>
SOORTEN WAARBIJ VERKREGEN RESISTENTIE PROBLEMEN KAN OPLEVEREN
<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 species</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>

<p><i>Morganella morganii</i></p> <p><i>Proteus vulgaris</i></p> <p><i>Providencia ssp.</i></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><i>Serratia species</i></p>
INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN
<p><u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u></p> <p><i>Corynebacterium jeikeium</i></p>
<p><u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</u></p> <p><i>Burkholderia cepacia</i></p> <p><i>Legionella species</i></p> <p><i>Ochrobactrum anthropi</i></p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Overige micro-organismen</u></p> <p><i>Chlamydophilia pneumoniae</i></p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>† Streptokokken zijn bacteriën die geen bètalactamase 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 gerapporteerd bij <i>S. pyogenes</i>.</p> <p>†† Waaronder <i>Anaerococcus</i>, <i>Finegoldia</i>, <i>Parvimonas</i>, <i>Peptoniphilus</i> en <i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>

Merino Trial (bloedbaaninfecties door ESBL-producenten)

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/tazobactamgroep 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/tazobactamgroep 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 cerebrospinaal 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 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.

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 distributievolumen 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 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 matернаal 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 welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

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

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

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

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

Piperacilline/Tazobactam Tillomed mag niet worden gebruikt met Ringer-lactaatoplossing, Ringer-acetaatoplossing, Ringer-acetaat/malaatoplossing en Hartmann-oplossing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar

Gereconstitueerde/verdunde oplossing voor infusie

Chemische en fysische stabiliteit is aangetoond gedurende 12 uur bij 25°C en voor 48 uur bij 2-8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de houdbaarheid en bewaarcondities de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Dit zou niet langer mogen duren dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij de reconstitutie/verdunding is gebeurd binnen een gecontroleerde en gevalideerde omgeving.

Flacons mogen na reconstitutie niet worden ingevroren.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

30 ml Type I glazen flacon met een broombutylrubberen stop en grijze aluminium plastic (polypropyleen) gecombineerde dop.

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

Reconstitutie en verdunding moeten onder aseptische omstandigheden worden uitgevoerd. De oplossing moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. De oplossing mag alleen worden gebruikt als deze helder en vrij van deeltjes is.

Intraveneus gebruik

Reconstitueer elke flacon met het volume oplosmiddel vermeld in de onderstaande tabel.

Gebruik een van de compatibele oplosmiddelen voor reconstitutie. Schud de flacon totdat het poeder is opgelost. Bij constant schudden duurt reconstitutie gewoonlijk niet langer dan 5 tot 10 minuten (voor andere instructies, zie hieronder).

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

* Verenigbare oplosmiddelen voor reconstitutie:

- 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie
- Steriel water voor injecties¹
- Glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie

¹ Het maximale aanbevolen volume steriel water voor injectie 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 staan 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%) natriumchloride-oplossing voor injectie
- Glucose 50 mg/ml (5 %)
- Dextran 60 mg/ml (6 %) in 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride

Zie voor onverenigbaarheden rubriek 6.2.

Uitsluitend voor éénmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing weggooien.

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

Tillomed Pharma GmbH

Mittelstraße 5/5a

12529 Schönefeld

Duitsland

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

RVG 127862

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 juli 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST