

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 4 g piperacilline (als piperacillinenatrium) en 0,5 g tazobactam (als tazobactamnatrium).

Elke flacon bevat 9,39 mmol (216 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Wit tot vaalwit poeder.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Piperacilline/Tazobactam Accord 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
- 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 optreedt in associatie met of vermoedelijk geassocieerd wordt met één van de hierboven vermelde infecties.

Piperacilline/Tazobactam Accord 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-bèta-lactamase (ESBL) producerende *E. coli* en *K. pneumoniae* (ceftriaxon niet-gevoelig), 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 Accord kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropenische kinderen met koorts, waarvan vermoed wordt dat deze wordt veroorzaakt door een bacteriële infectie.

De officiële aanwijzingen met betrekking tot het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen in acht te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De hoogte en de frequentie van de dosering van Piperacilline/Tazobactam Accord 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) |

Patiënten met nierinsufficiëntie

De intraveneuze dosering dient als volgt te worden aangepast aan de mate van de actuele nierinsufficiëntie (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.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig (zie rubriek 5.2).

Ouderen

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

Pediatische patiënten (2 tot 12 jaar)

infecties

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

| Dosering per gewicht en behandel frequentie | 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 nierinsufficiëntie

De intraveneuze dosering dient als volgt te worden aangepast aan de mate van de actuele nierinsufficiëntie (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 per kg lichaamsgewicht / 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 Accord 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 Accord wordt toegediend via intraveneuze infusie (gedurende 30 minuten).

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, een ander aan penicilline verwant antibacterieel agens of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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, 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 Accord wordt gestart, dient een zorgvuldige ondervraging plaats te vinden over eerdere overgevoelighedsreacties 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 overgevoelighedsreacties moet de behandeling met het antibioticum worden gestaakt en kunnen toediening van epinefrine en andere noodmaatregelen noodzakelijk zijn.

Piperacilline/Tazobactam Accord kan ernstige cutane bijwerkingen veroorzaken, zoals het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen en acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (zie rubriek 4.8). Als patiënten een huiduitslag ontwikkelen, dienen ze nauwgezet te worden opgevolgd en dient de toediening 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 Accord te worden gestaakt.

Behandeling met Piperacilline/Tazobactam Accord 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, trombocytenaggregatie 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 (toevallen), in het bijzonder bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.8).

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

Nierinsufficiëntie

Vanwege de potentiële nefrotoxiciteit van piperacilline/tazobactam (zie rubriek 4.8) moet dit geneesmiddel met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie of bij patiënten met hemodialyse. Intraveneuze doses en toedieningsintervallen moeten worden aangepast aan de graad van de nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

In een secundaire analyse, gebruikmakende van data uit een grootschalige, multicentrische, gecontroleerde, gerandomiseerde studie waarbij de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) werd onderzocht na toediening van vaak gebruikte antibiotica bij ernstig zieke patiënten, werd het gebruik van piperacilline/tazobactam in verband gebracht 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.

Het gecombineerde gebruik van piperacilline/tazobactam en vancomycine kan in verband worden gebracht met een verhoogde incidentie van acute nierschade (zie rubriek 4.5).

Hemofagocytair lymfohistiocytose (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 immuunactivering 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 immuunactivering ontwikkelen, moeten onmiddellijk worden geëvalueerd. Als de diagnose HLH wordt vastgesteld, moet de behandeling met piperacilline/tazobactam worden stopgezet.

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

Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumarm dieet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet-depolariserende spierverslappers

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

Anticoagulantia

Bij gelijktijdige toediening van heparine, orale anticoagulantia en andere stoffen die het bloedstollingssysteem kunnen beïnvloeden, met inbegrip van de trombocytenfunctie, dienen gepaste 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 ernstige nierinsufficiëntie.

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 onderzoeken meldden dat de interactie afhankelijk is van de dosis vancomycine.

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 Accord een enzymatische bepaling van glucose in urine worden gebruikt.

Een aantal chemische bepalingsmethoden 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 Accord krijgen, leiden tot fout-positieve resultaten. Er zijn kruisreacties gemeld met polysacchariden en polyfuranosen van andere soorten dan *Aspergillus* in de *Platelia Aspergillus* EIAtest van Bio-Rad Laboratories.

Positieve testresultaten met de hierboven genoemde assays dienen voor patiënten die Piperacilline/Tazobactam Accord 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 Accord 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 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-Johnson-syndroom kunnen niet worden bepaald op basis van de huidig beschikbare gegevens.

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 ($\geq 1/10$) | Vaak ($\geq 1/100, <1/10$) | Soms ($\geq 1/1.000, <1/100$) | Zelden ($\geq 1/10.000, <1/1.000$) | Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |
|--|-------------------------------------|--|--|--|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | candida-infectie* | | pseudo-membraneuze colitis | |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | trombocytopenie, anemie* | leukopenie | agranulocytose | pancytopenie*, neutropenie, hemolytische anemie*, trombocytose*, eosinofilie* |
| Immuunsysteemaandoeningen | | | | | anafylactoïde reactie*, anafylactische reactie*, anafylactoïde shock*, anafylactische shock*, overgevoeligheid* |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | | hypokaliëmie | | |
| Psychische stoornissen | | slapeloosheid | | | delirium* |
| Zenuwstelselaandoeningen | | hoofdpijn | toevallen* | | |
| Bloedvataandoeningen | | | hypotensie, flebitis, tromboflebitis, opvliegers | | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | | | epistaxis | eosinofiele pneumonie |
| Maagdarmstelselaandoeningen | diarree | Buikpijn, braken, misselijkheid, obstipatie, dyspepsie | | stomatitis | |
| Lever- en galaandoeningen | | | | | hepatitis*, geelzucht |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | huiduitslag, pruritus | erythema multiforme*, urticaria, maculopapulair huiduitslag* | toxische epidermale necrolyse* | Stevens-Johnsonsyndroom*, exfoliatieve dermatitis, geneesmiddelenrea |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|
| | | | | | ctie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP)*, bulleuze dermatitis, purpura |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | | | artralgie, myalgie | | |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | | | | nierfalen, tubulointerstitiële nefritis* |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoringen | | pyrexie, reacties op de plaats van injectie | rillingen | | |
| Onderzoeken | | alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, totaal eiwit verlaagd, bloedalbumine verlaagd, directe coombstest positief, creatinine in bloed verhoogd, alkalische fosfatase in bloed verhoogd, bloedureum verhoogd, geactiveerde gedeeltelijke trombo-plastinetijd verlengd | bloedglucose verlaagd, bloedbilirubine verhoogd, protrombintijd verlengd | | Bloedingstijd verlengd, gammaglutamyltransferase verhoogd |

*Bijwerking vastgesteld na het in de handel brengen

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

Bèta-lactam-antibioticaklasse-effecten

Bèta-lactam antibiotica, waaronder piperacilline tazobactam, kunnen leiden tot manifestaties van encefalopathie en convulsies (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is melding gemaakt van overdosering met piperacilline/tazobactam nadat het middel in de handel is gebracht. In de meeste gevallen ging het om misselijkheid, braken en diarree, die ook optraden bij de gebruikelijke aanbevolen dosering. Als hogere intraveneuze doseringen dan aanbevolen worden gegeven kunnen patiënten neuromusculaire prikkelbaarheid of convulsies ervaren (vooral bij nierfalen).

Behandeling

Bij overdosering dient de behandeling met piperacilline/tazobactam te worden gestaakt. Er is geen specifiek antidotum bekend.

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

Een overmatige serumconcentratie van piperacilline of tazobactam wordt verlaagd door hemodialyse (zie rubriek 4.4).

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, Combinaties van penicillinen, inclusief bèta-lactamaseremmers;
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 aan 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.

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.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor Piperacilline/Tazobactam interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

Gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie voor geselecteerde isolaten kan geografisch en in de tijd verschillen. Derhalve is het raadzaam om lokale informatie over resistentie te verkrijgen, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Er dient indien nodig deskundig advies te worden ingewonnen, wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel bij ten minste enkele infectietypes twijfelachtig is.

| Groepering van relevante soorten op basis van gevoeligheid voor piperacilline/tazobactam |
|--|
| ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN |
| <u>Aërobe grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (alleen ampicilline- of penicillinegevoelige isolaten) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (alleen meticillinegevoelige isolaten) <i>Staphylococcus</i> spp., coagulase-negatief (alleen meticillinegevoelige isolaten) <i>Streptococcus agalactiae</i> (groep B streptokokken)† <i>Streptococcus pyogenes</i> (groep A streptokokken)† |
| <u>Aërobe gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i> |
| <u>Anaërobe grampositieve micro-organismen</u> <i>Clostridium</i> spp. <i>Eubacterium</i> spp. Anaërobe grampositieve cocci†† |
| <u>Anaërobe gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -groep <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp. |

| SOORTEN WAARBIJ VERWORVEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN VORMEN |
|---|
| <u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecium</i> |

| |
|--|
| <p><i>Streptococcus pneumoniae</i>† <i>Streptococcus viridans</i>-groep† <u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> ssp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp.</p> |
| <p>INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN</p> |
| <p><u>Aërobe grampositieve micro-organismen</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Aërobe gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Andere micro-organismen <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p> |

† Streptokokken zijn bacteriën die geen bètalactamasen produceren; resistentie in deze organismen is te wijten aan veranderingen in penicillinebindende eiwitten (PBP's) en daarom zijn vatbare isolaten alleen gevoelig voor piperacilline. Penicillineresistentie is niet gemeld bij *S. pyogenes*.
†† Waaronder *Anaerococcus*, *Fingoldia*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus* en *Peptostreptococcus* spp.

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 noninferioriteit). Het verschil voldeed niet aan de non-inferioriteitsmarge van 5 %.

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

Klinische en microbiologische resolutie (secundaire uitkomsten) op dag 4 trad op bij 121 van de 177 patiënten (68,4 %) in de piperacilline/tazobactam-groep, vergeleken met 138 van de 185 (74,6 %), gerandomiseerd op meropenem (risicoverschil, 6,2 % [95 % BI - 15,5 tot 3,1 %]; P = 0,19). Voor secundaire uitkomsten waren statistische tests tweezijdig, met een P < 0,05 als significant beschouwd.

In deze studie werd een onbalans in mortaliteit tussen studiegroepen gevonden. Aangenomen werd dat sterfgevallen in de piperacilline/tazobactam-groep eerder verband hielden met onderliggende ziekten dan met de bijkomende infectie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De piekconcentraties piperacilline en tazobactam na toediening van 4 g/0,5 g in 30 minuten via intraveneuze infusie zijn respectievelijk 298 microgram/ml en 34 microgram/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 geconstateerd dat die geen microbiologische activiteit heeft.

Eliminatie

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

Piperacilline wordt snel uitgescheiden als onveranderde stof, waarbij 68 % van de toegediende dosis in de urine terecht komt. Tazobactam en de metabool ervan worden primair via de nieren uitgescheiden, waarbij 80 % van de toegediende dosis als onveranderde stof 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 patiëntengroepen

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

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 het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

In een vruchtbaarheidsonderzoek en algemeen onderzoek naar de effecten op de reproductie bij ratten, waarbij tazobactam of de combinatie piperacilline/tazobactam intraperitoneaal werd toegediend, is een afname gemeld van het aantal jongen per worp en een toename van het aantal foetussen met vertraagde ossificatie en variatie in ribben, 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 vermeld zijn onder rubriek 6.6.

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

Piperacilline/Tazobactam Accord mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen in een spuit of infusiefles aangezien compatibiliteit niet werd aangetoond.

Vanwege de chemische instabiliteit mag Piperacilline/Tazobactam Accord niet worden gebruikt in oplossingen die uitsluitend natriumwaterstofcarbonaat bevatten.

Ringerlactaat (Hartmann) oplossing kan niet gebruikt worden met piperacilline/tazobactam. Piperacilline/Tazobactam Accord mag niet worden toegevoegd aan bloedproducten of aan hydrolysaten van albumine.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Het gereconstitueerde en/of verdunde product moet onmiddellijk worden gebruikt.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product direct te worden gebruikt. Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, ligt de verantwoordelijkheid voor de bewaartijden en -condities tot aan het gebruik bij de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

50 ml flacon van type II glas met broombutylrubberen stop en flip-off dop van aluminium/plastic.

Verpakkingsgrootten: 1, 10 of 50 flacons.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De reconstitutie en verdunning moeten gebeuren in aseptische omstandigheden. De oplossing moet voor 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.

Voor intraveneus gebruik

Reconstitueer elke flacon met het volume oplosmiddel dat in de tabel wordt weergegeven, daarbij gebruik makend van één van de compatibele oplosmiddelen voor reconstitutie. Draai tot het poeder oplost. Bij constant draaien zal reconstitutie doorgaans binnen 5 tot 10 minuten plaatsvinden (zie voor instructies over het gebruik hieronder).

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

* Verenigbare oplosmiddelen voor reconstitutie:

- Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
- Steriel water voor injecties ⁽¹⁾

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

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

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

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

Zie rubriek 6.2 voor gevallen van onverenigbaarheid.

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

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Nederland

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 131844

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 mei 2024

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 5.1: 20 december 2024