

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

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

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Piperacilline/Tazobactam Hikma 2 g/ 0,25 g:

Elke injectieflacon bevat 2,085 g piperacillinenatrium overeenkomend met 2 g piperacilline, en 268,3 mg tazobactamnatrium overeenkomend met 250 mg tazobactam.

#### Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat circa 4,5 mmol (103 mg) natrium.

Piperacilline/Tazobactam Hikma 4 g/ 0,5 g:

Elke injectieflacon bevat 4,170 g piperacillinenatrium overeenkomend met 4 g piperacilline en 536,6 mg tazobactamnatrium overeenkomend met 500 mg tazobactam.

#### Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat circa 9,0 mmol (206 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Wit tot gebroken witte steriele cake of poeder.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Piperacilline/Tazobactam Hikma 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 gepaard gaat, of waarvan wordt vermoed dat die gepaard gaat, met een van de hierboven genoemde infecties.

Piperacilline/Tazobactam Hikma 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 verlengde-bèta-lactamase (ESBL) producerende *E. coli* en *K. pneumoniae* (niet-gevoelig voor ceftriaxon), wordt niet aanbevolen bij volwassen patiënten, zie rubriek 5.1.

### **Kinderen in de leeftijd van 2 tot 12 jaar**

- Gecompliceerde intra-abdominale infecties

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

De officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen te worden gevolgd.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

De hoogte en de frequentie van de dosering van piperacilline/tazobactam zijn afhankelijk van de ernst en de locatie van de infectie en van de verwachte pathogenen.

#### *Volwassen en adolescente patiënten*

#### Infecties

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

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

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

<b>Behandelfrequentie</b>	<b>Piperacilline/Tazobactam Hikma 4 g / 0,5 g</b>
Om de 6 uur	Ernstige pneumonie
	Volwassenen met neutropenie en koorts, waarvan vermoed wordt dat deze wordt veroorzaakt door een bacteriële infectie
Om de 8 uur	Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis)
	Gecompliceerde intra-abdominale infecties
	Infecties van de huid en zachte weefsels (waaronder diabetische infecties van de voet)

#### Nierfunctiestoornissen

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

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

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

#### Leverfunctiestoornissen

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig (zie rubriek 5.2).

#### *Oudere patiënten*

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

#### *Pediatrische patiënten (leeftijd 2 – 12 jaar)*

#### Infecties

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

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

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

#### Nierfunctiestoornissen

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

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

#### *Gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar*

De veiligheid en werkzaamheid van Piperacilline/Tazobactam Hikma 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 Hikma 2 g/ 0,25 g wordt toegediend via intraveneuze infusie (gedurende 30 minuten).

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

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 of voor een van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1.

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 Hikma 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 Hikma kan ernstige cutane bijwerkingen veroorzaken zoals Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, en acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (zie rubriek 4.8). Als bij patiënten huiduitslag optreedt, dienen zij nauwgezet te worden gevolgd en dient het gebruik van Piperacilline/Tazobactam Hikma 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 Hikma te worden gestaakt.

Behandeling met Piperacilline/Tazobactam Hikma kan leiden tot de ontwikkeling van resistente organismen, die superinfecties kunnen veroorzaken.

Bij sommige patiënten die bètalactam-antibiotica 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, in het bijzonder bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

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.

#### 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 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 immunactivering ontwikkelen, moeten onmiddellijk worden geëvalueerd. Als de diagnose HLH wordt vastgesteld, moet de behandeling met piperacilline/tazobactam worden stopgezet.

#### Bevat natrium

Piperacilline/Tazobactam Hikma 2 g/ 0,25 g

Dit geneesmiddel bevat 103 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 5,15% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Piperacilline/Tazobactam Hikma 4 g/ 0,5 g

Dit geneesmiddel bevat 206 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 10,3% 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.

#### Nierinsufficiëntie

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

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

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### **Niet-depolariserende spierverslappers**

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

### **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 een ernstig verminderde nierfunctie.

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

### **Vancomycine**

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

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

### **Effecten op laboratoriumtests**

Niet-enzymatische methoden om glucose in urine te bepalen, kunnen leiden tot fout-positieve resultaten, net als bij andere penicillines. Daarom moet tijdens behandeling met Piperacilline/Tazobactam Hikma 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 Coombs-test kan positief zijn.

De *Platelia Aspergillus* EIA-test van Bio-Rad Laboratories kan bij patiënten die Piperacilline/Tazobactam Hikma krijgen, leiden tot fout-positieve resultaten. Er zijn kruisreacties gemeld met polysacchariden en polyfuranosen van andere soorten dan *Aspergillus* in de *Platelia Aspergillus* EIA-test van Bio-Rad Laboratories.

Positieve testresultaten met de hierboven genoemde assays dienen voor patiënten die Piperacilline/Tazobactam Hikma 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 Hikma bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is ontwikkelingstoxiciteit gebleken, maar er is geen bewijs 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 meest gemelde bijwerking is diarree (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers).

Tot de meest ernstige bijwerkingen behoren pseudomembraneuze colitis en toxische epidermale necrolyse; deze komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers. De frequenties van pancytopenie, anafylactische shock en het Stevens-Johnson syndroom kunnen met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

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

Systeem /orgaanklasse	Zeerv vaak ( $\geq$ 1/10)	Vaak ( $\geq$ 1/100, < 1/10)	Soms ( $\geq$ /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*		Pseudomembra- neuze colitis	

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		trombocytopenie, anemie*	leukopenie	agranulocytose	pancytopenie*, neutropenie, hemolytische anemie*, trombocytose, eosinofilie*
<b>Immuunsysteem - aandoeningen</b>					anafylactoïde reactie*, anafylactische reactie*, anafylactoïde shock*, anafylactische shock*, overgevoeligheid*
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			hypokaliëmie		
<b>Psychische stoornissen</b>		slapeloosheid			delirium*
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		hoofdpijn	convulsie*		
<b>Bloedvataandoeningen</b>			hypotensie, tromboflebitis, flebitis, opvliegers		
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>				epistaxis	eosinofiele pneumonie
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	diarree	abdominale pijn, braken, misselijkheid, constipatie, dyspepsie		stomatitis	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>					hepatitis*, geelzucht

<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		huiduitslag, pruritus	erythema multiforme*, urticaria, maculopapulaire uitslag*	toxische epidermale necrolyse*	Stevens-Johnson Syndroom*, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP)*, bulleuze dermatitis, purpura, exfoliatieve dermatitis
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>			artralgie, myalgie		
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>					nierfalen, tubulointerstitiële nefritis*
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		pyrexie, reacties op de plaats van de injectie	koude rillingen		
<b>Onderzoeken</b>		verhoogd alanineamino-transferase, verhoogd aspartaatamino-transferase, verlaagd totaal eiwit in bloed, verlaagd bloedalbumine, positieve directe Coombs-test, verhoogd creatinine in bloed, verhoogd alkalische fosfatase in bloed, verhoogd bloedureum, verlengde APTT	verlaagd bloedglucose, verhoogd bloedbilirubine, verlengde protrombinetijd		verlengde bloedingstijd, verhoogd gammaglutamyl-transferase

		(activated partial thromboplastin time),			
--	--	--	--	--	--

\*Bijwerking vastgesteld na het op de markt brengen

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

#### *Klasse effecten van Bèta-lactamantibiotica*

Bèta-lactamantibiotica, 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](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

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

### Behandeling

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

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

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

ATC-code: J01C R05

### Werkingsmechanisme

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

Tazobactam, een bètalactam dat structureel verwant is met penicillines, is een remmer van veel bèta-lactamases, die vaak resistentie tegen penicillines en cefalosporines veroorzaken, maar het remt geen AmpC-enzymen of metallo-bèta-lactamases. Tazobactam verbreedt het antibioticumspectrum van piperacilline, waardoor veel bèta-lactamase-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 bèta-lactamases die niet geremd worden door tazobactam: bèta-lactamases van de moleculaire klassen B, C en D. Bovendien biedt tazobactam geen bescherming tegen ESBL's (extended-spectrum beta-lactamases) in de enzymgroepen van moleculaire klasse A en D.
- Verandering van penicilline-bindende eiwitten (PBP's, *penicillin binding proteins*), waardoor de affiniteit van piperacilline voor de moleculaire bindingsplaats in bacteriën wordt verlaagd.

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

### **Breekpunten**

#### 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](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### Gevoeligheid

De prevalentie van verkregen resistentie kan voor geselecteerde soorten geografisch en in de tijd variëren. Lokale informatie over de resistentie is daarom gewenst, in het bijzonder bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig dient deskundig advies te worden ingewonnen wanneer de lokale prevalentie van de resistentie zodanig is, dat het nut van het middel bij ten minste enkele typen infecties twijfelachtig is.

<b>Groepering van relevante soorten op basis van gevoeligheid voor piperacilline/tazobactam</b>
<b>DOORGAANS GEVOELIGE SOORTEN</b>
<u>Aërobe gram-positieve micro-organismen</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (alleen voor ampicilline of penicilline gevoelige isolaten)
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , (alleen meticilline -gevoelige isolaten)
<i>Staphylococcus</i> species, <i>coagulase-negatief</i> (alleen meticilline -gevoelige isolaten)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (groep B streptokokken) †
<i>Streptococcus pyogenes</i> (groep A streptokokken) †

<u>Aërobe gram-negatieve micro-organismen</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaërobe gram-positieve micro-organismen</u> <i>Clostridium</i> species <i>Eubacterium</i> species Anaërobe gram-positieve kokken ††
<u>Anaërobe gram-negatieve micro-organismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -groep <i>Fusobacterium</i> species <i>Porphyromonas</i> species <i>Prevotella</i> species
<b>SOORTEN WAARBIJ VERKREGEN RESISTENTIE PROBLEMEN KAN OPLEVEREN</b>
<u>Aërobe gram-positieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> † <i>Streptococcus viridans</i> -groep †
<u>Aërobe gram-negatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> species <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> species <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> species
<b>INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN</b>
<u>Aërobe gram-positieve micro-organismen</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aërobe gram-negatieve micro-organismen</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> species <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Overige micro-organismen</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
† Streptokokken zijn geen $\beta$ -lactamase-producerende bacteriën; De resistentie bij deze organismen is te wijten aan veranderingen in penicillinebindende eiwitten (PBP's) en daarom zijn vatbare isolaten alleen gevoelig voor piperacilline. Penicillineresistentie is niet gemeld bij <i>S. pyogenes</i> . †† Inclusief <i>Anaerococcus</i> , <i>Fingoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> en <i>Peptostreptococcus</i> species.

### 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 / 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/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 cerebrosпинаal 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 terecht komt. 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 tazobactamdosering in de vorm van de tazobactammetaboliet. Door peritoneale dialyse worden respectievelijk ongeveer 6% en 21% van de piperacilline- en tazobactamdoseringen verwijderd, waarvan tot 18% van de tazobactamdosering 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 pediatriese patiënten met een leeftijd van 2-9 maanden. Het populatiegemiddelde (SE) voor het distributievolume van piperacilline bedraagt 0,243 (0,011) l/kg en is onafhankelijk van de leeftijd.

#### *Ouderen*

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

#### *Ras*

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

### **5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumbicarbonaat.

### **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 Hikma gelijktijdig met een ander antibioticum (bijv. aminoglycosiden) wordt gebruikt, moeten de stoffen gescheiden worden toegediend. Wanneer bèta-lactamantibiotica *in vitro* worden gemengd met een aminoglycoside kan dit leiden tot een substantiële inactivatie van het aminoglycoside.

Piperacilline/Tazobactam Hikma 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 Hikma niet worden gebruikt in oplossingen die alleen natriumbicarbonaat bevatten.

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

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende injectieflacon: 3 jaar

#### **Na reconstitutie/verduunning:**

De gereconstitueerde/verdunde oplossingen van het geneesmiddel zijn fysisch verenigbaar en chemisch stabiel gedurende een periode van 24 uur bij gecontroleerde kamertemperatuur (25 °C) en 48 uur bij 2-8 °C. Zie rubriek 6.6 voor verenigbare oplosmiddelen.

Vanuit microbiologisch oogpunt dienen de gereconstitueerde en verdunde oplossingen onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8 °C, tenzij reconstitutie en verduunning hebben plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

*Piperacilline/Tazobactam Hikma 2 g/ 0,25 g*

Voor IV- toediening.

20 ml type II glazen injectieflacon met rubberen dop van broombutyl, verzegeld met een aluminium/plastic dopje. Iedere injectieflacon bevat 2,25 g poeder voor oplossing voor infusie.

Dit geneesmiddel is beschikbaar in verpakkingen van 1, 10 of 50 injectieflacons.

#### *Piperacilline/Tazobactam Hikma 4 g/ 0,5 g*

Voor IV-toediening.

50 ml type II glazen injectieflacon met rubberen dop van broombutyl, verzegeld met een aluminium/plastic dopje. Iedere injectieflacon bevat 4,5 g poeder voor oplossing voor infusie.

Dit geneesmiddel is beschikbaar in verpakkingen van 1, 10 of 50 injectieflacons.

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

#### Instructies voor reconstitutie

Steriele oplosmiddelen voor bereiding van de gereconstitueerde oplossing:

- 0,9% natriumchloride-oplossing voor injectie
- Steriel water voor injecties <sup>(1)</sup>
- Glucose 5%

#### **Intraveneus gebruik**

*Reconstitueer elke injectieflacon met het volume oplosmiddel zoals aangegeven in de onderstaande tabel, en gebruik daarbij één van de verenigbare oplosmiddelen voor reconstitutie. Draai de flacon tot het is opgelost. Bij constant draaien vindt reconstitutie doorgaans binnen 5 tot 10 minuten plaats (zie hieronder voor meer informatie over de verwerking).*

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

De gereconstitueerde oplossingen dienen met een injectiespuit uit de injectieflacon te worden opgezogen. Wanneer de oplossing volgens de aanwijzingen wordt gereconstitueerd, bevat de inhoud van de injectieflacon die met een injectiespuit wordt opgezogen de aangegeven hoeveelheid piperacilline en tazobactam.

(1) De maximaal aanbevolen hoeveelheid water voor injecteerbare preparaten per dosis is 50 ml.

#### Instructies voor verdunning

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

- Steriel water voor injecties
- 0,9% natriumchloride-oplossing voor injectie
- Glucose 5%

- Dextran 6% in 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride

Uitsluitend voor eenmalig 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**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B - Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal

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

2 g/0,25 g: RVG 127163

4 g/0,5 g: RVG 127164

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 oktober 2025

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**