

Piperacilline/Tazobactam Eugia, 2 g/0,25 g & 4 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor infusie RVG 102348, 102350	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 1 van 19

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Piperacilline/Tazobactam Eugia 2 g/0,25 g poeder voor oplossing voor infusie
 Piperacilline/Tazobactam Eugia 4 g/0,5 g poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat piperacilline (als natriumzout), overeenkomend met 2 g piperacilline, en tazobactam (als natriumzout), overeenkomend met 0,25 g tazobactam.
 Eén injectieflacon voor oplossing voor infusie bevat 4,7 mmol (108 mg) natrium.

Elke injectieflacon bevat piperacilline (als natriumzout), overeenkomend met 4 g piperacilline, en tazobactam (als natriumzout), overeenkomend met 0,5 g tazobactam.
 Eén injectieflacon voor oplossing voor infusie bevat 9,4 mmol (216 mg) natrium.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Piperacilline/Tazobactam Eugia 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 Eugia 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

Piperacilline/Tazobactam Eugia, 2 g/0,25 g & 4 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor infusie RVG 102348, 102350	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 2 van 19

- Gecompliceerde intra-abdominale infecties

Piperacilline/Tazobactam Eugia 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 Eugia zijn afhankelijk van de ernst en de locatie van de infectie en van de verwachte pathogenen.

Volwassen en adolescent 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 adolescent patiënten vermeld per indicatie of aandoening:

Behandelfrequentie	Piperacilline/Tazobactam Eugia 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 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 Eugia (aanbevolen dosering)
> 40	Aanpassen van de dosis is niet nodig
20-40	Voorgestelde maximale dosering: 4 g / 0,5 g, om de 8 uur

Piperacilline/Tazobactam Eugia, 2 g/0,25 g & 4 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor infusie	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	
	Rev.nr. 2212 Pag. 3 van 19

< 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 verwijdt.

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 patiënten (leeftijd 2 – 12 jaar)

Infecties

In de volgende tabel staat de behandel frequentie en de dosering vermeld op basis van lichaamsgewicht voor pediatrische 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	Gecomplexeerde intra-abdominale infectie*

* 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 te controle op tekenen van toxiciteit van de stof; de dosering van het geneesmiddel en het doseringsinterval dienen in overeenstemming hiermee te worden aangepast):

Creatinineklaring (ml/min)	Piperacilline/Tazobactam Eugia (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 Eugia bij kinderen van 0 - 2 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit gecontroleerde klinische onderzoeken.

Duur van de behandeling

Piperacilline/Tazobactam Eugia, 2 g/0,25 g & 4 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor infusie RVG 102348, 102350	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	

Rev.nr. 2212

Pag. 4 van 19

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 Eugia 2 g / 0,25 g wordt toegediend via intraveneuze infusie (gedurende 30 minuten).

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

Voor aanwijzingen bij reconstitutie van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor een ander aan penicilline verwant antibacterieel agens, of voor één 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 Eugia 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 Eugia kan ernstige huidreacties veroorzaken, zoals Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen, en acute gegeneraliseerde pustuleus exantheem (zie rubriek 4.8). Als bij patiënten huiduitslag optreedt, moeten zij nauwgezet worden gevolgd en moet het gebruik van piperacilline / tazobactam worden gestaakt als de laesies zich verder ontwikkelen.

Door antibiotica geïnduceerde pseudo-membraneuze colitis kan zich manifesteren door ernstige, persistente diarree die levensbedreigend kan zijn. De eerste symptomen van pseudo-membraneuze colitis kunnen tijdens of na de antibacteriële behandeling optreden. In deze gevallen dient de behandeling met Piperacilline/Tazobactam Eugia te worden gestaakt.

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

Piperacilline/Tazobactam Eugia, 2 g/0,25 g & 4 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor infusie RVG 102348, 102350	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 5 van 19

Bij sommige patiënten die bèta-lactam 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 (toevallen), in het bijzonder bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.8).

Piperacilline/Tazobactam Eugia 2 g / 0,25 bevat 108 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 5,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor volwassenen.

Piperacilline/Tazobactam Eugia 4 g / 0,5 bevat 216 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 5,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor volwassenen.

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

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 mogelijke nefrotoxiciteit (zie rubriek 4.8), moet piperacilline / tazobactam met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie of bij hemodialyse patiënten. Intraveneuze doseringen en toedieningsintervallen moeten worden aangepast aan de mate van nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

In een secundaire analyse met behulp van gegevens van een groot multicenter, gerandomiseerde gecontroleerde studie wanneer glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) werd onderzocht na toediening van vaak gebruikte antibiotica bij ernstig zieke patiënten, was het gebruik van piperacilline / tazobactam geassocieerd met een tragere reversibele GFR verbetering vergeleken met de andere antibiotica. Deze secundaire analyse concludeerde dat piperacilline / tazobactam bij deze patiënten een oorzaak was van vertraagd renaal herstel.

Gecombineerd gebruik van piperacilline / tazobactam en vancomycine kan gepaard gaan met een verhoogde incidentie van acuut nierbeschadiging (zie rubriek 4.5).

Hemofagocyttaire 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

Piperacilline/Tazobactam Eugia, 2 g/0,25 g & 4 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor infusie RVG 102348, 102350	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 6 van 19

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

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 en 6.6.

Vancomycine

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

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 Eugia een enzymatische bepaling van glucose in urine worden gebruikt.

Piperacilline/Tazobactam Eugia, 2 g/0,25 g & 4 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor infusie RVG 102348, 102350	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 7 van 19

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 krijgen, leiden tot fout-positieve resultaten. Er zijn kruisreacties gemeld met polysacchariden en polyfuranosen van andere soorten dan *Aspergillus* in de *Platelia Aspergillus* EIA-test van Bio-Rad Laboratories.

Positieve testresultaten met de hierboven genoemde assays dienen voor patiënten die piperacilline/tazobactam krijgen te worden bevestigd met andere diagnostische methoden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Piperacilline/Tazobactam Eugia 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 bijwerkingen is diarree (die bij 1 tot 10 op de 10 patiënten voorkomt)

Onder de ernstigste bijwerkingen komen pseudo-membraneuze colitis en toxische epidermale necrolyse voor bij 1 tot 10 van de 10.000 patiënten. De frequenties voor pancytopenie, anafylactische shock en Stevens-Johnson-syndroom kunnen niet worden geschat op basis van de momenteel beschikbare gegevens.

Piperacilline/Tazobactam Eugia, 2 g/0,25 g & 4 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor infusie RVG 102348, 102350	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 8 van 19

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

Orgaansysteem	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot, <1/10)	Soms (≥1/1.000, tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot, <1/1.000)	Frequentie niet bekend (kan niet worden geschat op basis van beschikbare gegevens)
Infecties en parasitaire aandoeningen:		Candida infectie*		Pseudo-membraneuze colitis	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen:		Trombocytopenie, anemie*	leukopenie	agranulocytose	Pancytopenia*, neutropenie, hemolytische anemie*, trombocytose*, eosinofilie*
Immuunsysteem-aandoeningen:					anafylactische shock *, anafylactisch schok*, anafylactische reactie*, anafylactische reactie*, overgevoeligheid *
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:			hypokaliëmie		
Psychiatrische aandoeningen		slapeloosheid			Delerium*
Zenuwstelsel-aandoeningen:		Hoofdpijn	Insult*		
Bloedvat-aandoeningen:			hypotensie, flebitis, tromboflebitis, flushing		
Ademhaling, thoracale en mediastinaal aandoeningen				epistaxis	eosinofiele longontsteking
Maagdarmstelsel-aandoeningen:	diarree	buikpijn, braken, obstipatie, misselijkheid, dyspepsie		stomatitis	

Piperacilline/Tazobactam Eugia, 2 g/0,25 g & 4 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor infusie RVG 102348, 102350	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 9 van 19

Lever- en galaandoening en:					Hepatitis*, geelzucht
Huid- en onderhuid-aandoeningen:		Huiduitslag, pruritis	erythema multiforme *, urticaria, uitslag maculopapulair *	toxische epidermale necrolyse *	stevens-johnsonsyndroom*, dermatitis exfoliatief, medicatiereactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) *, acuut gegeneraliseerde exanthematous pustulosis (AGEP) *, dermatitis bullosa, purpura
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:			artralgie, myalgie		
Nier- en urineweg-aandoeningen:					nierfalen, tubulointerstitiële nefritis *
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:		Pyrexie, reacties op de plaats van de injectie	Koude rillingen		
Onderzoeken		alanine aminotransferase verhoogd, aspartaat aminotransferase verhoogd, eiwit totaal verminderd, bloed albumine afgenomen, directe Coombs-test positief,	bloed glucose verminderd, bloed bilirubine verhoogd, protrombinetijd langdurig		bloedingstijd verlengd, gammaglutamyltransferase is gestegen

Piperacilline/Tazobactam Eugia, 2 g/0,25 g & 4 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor infusie RVG 102348, 102350	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 10 van 19

		bloed creatinine verhoogd, bloed alkalisch fosfatase verhoogd, bloedureum verhoogd, geactiveerd partiële tromboplasti ne tijd verlengd			
--	--	---	--	--	--

* ADR geïdentificeerd post marketing

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.

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

Piperacilline/Tazobactam Eugia, 2 g/0,25 g & 4 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor infusie RVG 102348, 102350	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	

Rev.nr. 2212

Pag. 11 van 19

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, Combinaties van penicillinen incl. bètalactamase-remmers

ATC code: J01CR05

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.

PK/PD-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.

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 ($S \leq R$), mg/L piperacilline
<i>Enterobacterales</i> (voorheen <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0.001/16 ¹
<i>Staphylococcus</i> -soorten	- ²
<i>Enterococcus</i> -soorten	- ³
<i>Streptococcus</i> Groepen A, B, C en G	- ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- ⁵
<i>Viridans-groep streptokokken</i>	- ⁶

Piperacilline/Tazobactam Eugia, 2 g/0,25 g & 4 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor infusie RVG 102348, 102350	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 12 van 19

<i>Haemophilus influenza</i>	0.25/0.25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	¹
<i>Bacteroides</i> species (behalve <i>B.thetaiotaomicron</i>)	8/8
<i>Prevotella</i> species	0.5/0.5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0.5/0.5
<i>Clostridium perfringens</i>	0.5/0.5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0.25/0.25
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
<i>Vibrio</i> species	1/1
Niet-soortgerelateerde (PK/PD) breekpunten	8/16

¹ Voor verschillende agentia heeft EUCAST breekpunten geïntroduceerd die wild-type organismen (organismen zonder fenotypisch detecteerbare verworven resistentiemechanismen tegen het agens) categoriseren als "Gevoelige, verhoogde blootstelling (I)" in plaats van "Gevoelig, standaard doseringsregime (S)". Gevoelige breekpunten voor deze combinaties van organisme en middel worden vermeld als willekeurige, "off-scale" breekpunten van $S \leq 0,001$ mg/L.

² De meeste stafylokokken zijn penicillinaseproducenten en sommige zijn meticillineresistent. Beide mechanismen maken ze resistent tegen benzylpenicilline, fenoxymethylpenicilline, ampicilline, amoxicilline, piperacilline en ticarcilline. Van stafylokokken die gevoelig zijn voor benzylpenicilline en cefoxitine, kan worden gerapporteerd dat ze gevoelig zijn voor alle penicillines. Stafylokokken die resistent zijn tegen benzylpenicilline maar vatbaar zijn voor cefoxitine, zijn gevoelig voor combinaties van β -lactamaseremmers, de isoxazolylnicillines (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline en flucloxacilline) en nafcilline. Bij oraal toegediende middelen moet ervoor worden gezorgd dat voldoende blootstelling op de plaats van infectie wordt bereikt. Stafylokokken die resistent zijn tegen cefoxitine, zijn resistent tegen alle penicillines. Ampicilline-gevoelige *S. saprophyticus* is *mecA*-negatief en gevoelig voor ampicilline, amoxicilline en piperacilline (zonder of met een bètalactamaseremmer).

³ Gevoeligheid voor ampicilline, amoxicilline en piperacilline (met en zonder bèta-lactamaseremmer) kan worden afgeleid uit ampicilline. Ampicillineresistentie komt niet vaak voor bij *E. faecalis* (bevestig met MIC) maar komt vaak voor bij *E. faecium*.

⁴ De gevoeligheid van *Streptococcus*-groepen A, B, C en G voor penicillines wordt afgeleid uit de benzylpenicillinegevoeligheid, met uitzondering van fenoxymethylpenicilline en isoxazolylnicillines voor *Streptococcus*-groep B. *Streptococcus*-groepen A, B, C en G produceren geen bèta-lactamase. De toevoeging van een bèta-lactamaseremmer levert geen klinisch voordeel op.

⁵ De oxacilline-schijfschermtest van 1 μ g of een benzylpenicilline MIC-test wordt gebruikt om bètalactamresistentiemechanismen uit te sluiten. Als het scherm negatief is (oxacillineremmingszone ≥ 20 mm, of benzylpenicilline MIC $\leq 0,06$ mg / l), kunnen alle bètalactammiddelen waarvoor klinische breekpunten beschikbaar zijn, inclusief die met 'Opmerking', vatbaar zijn zonder verder testen, behalve voor cefaclor, dat, indien gerapporteerd, moet worden gerapporteerd als "vatbare, verhoogde blootstelling" (I). *Streptococcus pneumoniae* produceert geen bètalactamase. De toevoeging van een bèta-lactamaseremmer levert geen klinisch voordeel op. Gevoeligheid afgeleid uit ampicilline (MIC of zonediameter).

⁶ Voor isolaten die gevoelig zijn voor benzylpenicilline, kan de gevoeligheid worden afgeleid uit benzylpenicilline of ampicilline. Voor isolaten die resistent zijn tegen benzylpenicilline, wordt de gevoeligheid afgeleid van ampicilline.

⁷ Gevoeligheid kan worden afgeleid uit amoxicilline-clavulaanzuur.

Piperacilline/Tazobactam Eugia, 2 g/0,25 g & 4 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor infusie RVG 102348, 102350	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 13 van 19

Gevoeligheid

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

Groepering van relevante soorten op basis van gevoeligheid voor piperacilline / tazobactam
DOORGAANS GEVOELIGE SOORTEN <u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (alleen voor ampicilline of penicilline gevoelige isolaten) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , (Alleen meticilline-gevoelige isolaten) <i>Staphylococcus species</i> , coagulase-negatief, (Alleen 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> Anaërobe grampositieve kokken ^{††}
<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

Piperacilline/Tazobactam Eugia, 2 g/0,25 g & 4 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor infusie RVG 102348, 102350	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 14 van 19

Aerobe grampositieve micro-organismen

Enterococcus faecium

Streptococcus pneumonia

Streptococcus viridans-groep

Aerobe gramnegatieve micro-organismen

Acinetobacter baumannii^{\$}

Citrobacter freundii

Enterobacter species

Escherichia coli

Klebsiella pneumonia

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Providencia ssp.

Pseudomonas aeruginosa

Serratia species

INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN

Aerobe grampositieve micro-organismen

Corynebacterium jeikeium

Aerobe gramnegatieve micro-organismen

Burkholderia cepacia

Legionella species

Ochrobactrum anthropi

Stenotrophomonas maltophilia

Overige micro-organismen

Chlamydophilia pneumonia

Mycoplasma pneumonia

[†] Streptokokken zijn geen β -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 *S. pyogenes*.

^{††} Inclusief *Anaerococcus*, *Finegoldia*, *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 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,

Piperacilline/Tazobactam Eugia, 2 g/0,25 g & 4 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor infusie RVG 102348, 102350	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 15 van 19

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

Biotransformatie

Piperacilline wordt gemetaboliseerd tot een desethylmetaboliet met weinig microbiologische activiteit. Tazobactam wordt gemetaboliseerd tot een enkele metaboliet waarvan is gevonden dat die geen microbiologische activiteit heeft.

Eliminatie

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

Piperacilline wordt snel uitgescheiden als onveranderde verbinding, waarbij 68% van de toegediende dosis in de urine terechtkomt. Tazobactam en de metaboliet ervan worden primair via de nieren uitgescheiden, waarbij 80% van de toegediende dosis als onveranderde verbinding en de rest als de enkele metaboliet aanwezig is. Piperacilline, tazobactam en desethylpiperacilline worden ook in de gal uitgescheiden.

Na toediening van een enkele of meerdere doses piperacilline / tazobactam aan gezonde proefpersonen varieerden de plasmahalfwaardetijden van piperacilline en tazobactam van 0,7 tot 1,2 uur. Deze tijden werden niet beïnvloed door de dosis of de duur van de infusie. De eliminatiehalfwaardetijden van piperacilline en tazobactam stijgen bij afnemende renale klaring.

Piperacilline/Tazobactam Eugia, 2 g/0,25 g & 4 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor infusie RVG 102348, 102350	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 16 van 19

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 tazobactam dosis in de vorm van de tazobactam metaboliet. Door peritoneale dialyse worden respectievelijk ongeveer 6% en 21% van de piperacilline- en tazobactam doses verwijderd, waarvan tot 18% van de tazobactam dosis wordt verwijderd in de vorm van de tazobactam metaboliet.

Pediatrische patiënten

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

Oudere patiënten

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

Ras

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

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 carcinogeniteit 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, samengaan met maternale toxiciteit. De vruchtbaarheid van de F1-generatie en de embryonale ontwikkeling van de F2-generatie waren niet aangetast.

Piperacilline/Tazobactam Eugia, 2 g/0,25 g & 4 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor infusie RVG 102348, 102350	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 17 van 19

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen dan die vermeld staan in rubriek 6.6.

Wanneer piperacilline/tazobactam gelijktijdig met een ander antibioticum (bijv. een aminoglycoside) wordt gebruikt, moeten beide geneesmiddelen altijd apart worden toegediend. Het in vitro mengen van piperacilline/tazobactam met een aminoglycoside kan het aminoglycoside grotendeels inactiveren.

Piperacilline/tazobactam mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen in een injectiespuit of infuusfles, omdat de verenigbaarheid niet is vastgesteld.

Piperacilline/Tazobactam Eugia moet apart van andere geneesmiddelen worden toegediend via een infuussysteem, tenzij verenigbaarheid is aangetoond.

Vanwege chemische instabiliteit mag piperacilline/tazobactam niet worden gebruikt in oplossingen die natriumbicarbonaat bevatten.

Ringer-lactaat (Hartmann-oplossing) is niet verenigbaar met piperacilline/tazobactam.

Piperacilline/tazobactam mag niet worden toegevoegd aan bloedproducten of albuminehydrolysaten.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacon ongeopend: 2 jaar

Injectieflacon na reconstitutie/verduunning:

.De geconstitueerde/verdunde oplossingen van dit geneesmiddel zijn fysisch verenigbaar en chemisch stabiel gedurende 24 uur bij een gecontroleerde kamertemperatuur (25°C) en gedurende 48 uur bij 2-8°C. Voor compatibele oplosmiddelen zie rubriek 6.6.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct na het mengen en verdunnen te worden toegediend. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, valt de houdbaarheid en gebruiksomstandigheden, onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zal normaal

Piperacilline/Tazobactam Eugia, 2 g/0,25 g & 4 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor infusie RVG 102348, 102350	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	

Rev.nr. 2212

Pag. 18 van 19

gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8 °C, tenzij de reconstitutie/verduunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde omstandigheden. Ongebruikte oplossing dient te worden vernietigd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacons: Bewaren beneden 25°C.

Zie voor de bewaaromstandigheden van het gereconstitueerde geneesmiddel rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Doorzichtige glazen injectieflacons van 30 ml met een grijze, broombutylrubber stop, verzegeld met een paarse PP/Al-beschermkap (flip-off).

Verpakkingsgrootte: 1, 10 en 12 injectieflacons per doos.

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

Doorzichtige glazen injectieflacons van 48 ml met een grijze, broombutylrubber stop, verzegeld met een rode PP/Al-beschermkap (flip-off).

Verpakkingsgrootte: 1, 10 en 12 injectieflacons per doos.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Richtlijnen voor reconstitutie

Steriele oplosmiddelen voor bereiding van de gereconstitueerde oplossing:

- Steriel water voor injectie
- 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor injectie
- Dextrose 50 mg/ml (5%) in water
- Dextrose 5% in 0,9% natriumchlorideoplossing

Intraveneuze infusie:

Elke injectieflacon piperacilline/tazobactam 2 g/0,25 g moet worden gereconstitueerd met 10 ml van een van bovenstaande oplosmiddelen. Elke injectieflacon piperacilline/tazobactam 4 g/0,5 g moet worden gereconstitueerd met 20 ml van een van bovenstaande oplosmiddelen.

Zwenken tot alle poeder is opgelost.

De gereconstitueerde oplossing kan verder worden verdund tot de concentratie van 13,33/1,67 ml/ml tot 80/10 mg/ml met de volgende verdunningsmiddelen.

- Steriel water voor injectie
- 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor injectie
- Dextrose 50 mg/ml (5%) in water
- Dextrose 5% in 0,9% natriumchlorideoplossing

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gooi alle ongebruikte oplossing weg.

De reconstitutie/verduunning moet plaatsvinden onder aseptische omstandigheden. De gereconstitueerde oplossing moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op onopgeloste

Piperacilline/Tazobactam Eugia, 2 g/0,25 g & 4 g/0,5 g, poeder voor oplossing voor infusie RVG 102348, 102350	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 19 van 19

deeltjes en verkleuringen. De oplossing mag alleen worden toegediend als deze helder is en geen vaste deeltjes bevat.

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

Instructie voor het steken van de naald door de rubberen stop:

Om het uitboren van de plug te voorkomen, wordt het aanbevolen om bij het steken van de naald door de rubberen stop voor de reconstitutie van het product, een naald met een buitendiameter van 0,8 mm of kleiner te gebruiken.

De naald mag alleen in het midden van de rubberen stop in verticale richting worden gestoken.

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

Eugia Pharma (Malta) Limited
 Vault 14, Level 2, Valletta
 Waterfront, Floriana
 FRN 1914, Malta

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

Piperacilline/Tazobactam Eugia 2 g/0,25 g: RVG 102348
 Piperacilline/Tazobactam Eugia 4 g/0,5 g: RVG 102350

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2009
 Datum van laatste hernieuwing: 30 september 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 5.1: 19 december 2022