

**PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 2 G/250 MG PCH  
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4 G/500 MG PCH  
poeder voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 22 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 1**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Piperacilline/Tazobactam 2 g/250 mg PCH, poeder voor oplossing voor infusie  
Piperacilline/Tazobactam 4 g/500 mg PCH, poeder voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### Piperacilline/Tazobactam 2 g/250 mg PCH

Elke injectieflacon bevat piperacilline (als natriumzout) overeenkomend met 2 g piperacilline en tazobactam (als natriumzout) overeenkomend met 0,25 g tazobactam.

Elke injectieflacon bevat 108 mg natrium overeenkomend met 4,7 mmol.

### Piperacilline/Tazobactam 4 g/500 mg PCH

Elke injectieflacon bevat piperacilline (als natriumzout) overeenkomend met 4 g piperacilline en tazobactam (als natriumzout) overeenkomend met 0,5 g tazobactam.

Elke injectieflacon bevat 216 mg natrium overeenkomend met 9,4 mmol.

Dit geneesmiddel bevat geen hulpstoffen.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor oplossing voor infusie

Wit tot gebroken-wit poeder

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Piperacilline/tazobactam is geïndiceerd voor de volgende infecties bij volwassenen en kinderen ouder dan 2 jaar (zie rubriek 4.2 en 5.1):

#### Volwassenen en jongeren:

- ernstige pneumonie inclusief in het ziekenhuis verworven pneumonie en ventilatie-geassocieerde pneumonie
- gecompliceerde urineweginfecties (inclusief pyelonefritis)
- gecompliceerde intra-abdominale infecties
- gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen (inclusief infecties aan de voet als gevolg van diabetes)

Behandeling van patiënten met bacteriële infecties welke voorkomen geassocieerd met, of waarvan

**PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 2 G/250 MG PCH  
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4 G/500 MG PCH  
poeder voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 22 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 2**

verwacht wordt dat ze geassocieerd zijn met de infecties die hierboven worden genoemd.

Piperacilline/Tazobactam PCH kan gebruikt worden bij de behandeling van neutropene patiënten met koorts waarvan gedacht wordt dat deze het gevolg is van een bacteriële infectie.

Opmerking: gebruik voor bacteriëmie als gevolg van verlengde- $\beta$ -lactamase (ESBL) producerende *E. coli* en *K. pneumoniae* (niet-gevoelig voor ceftriaxon), wordt niet aanbevolen bij volwassen patiënten, zie rubriek 5.1.

Kinderen van 2 tot 12 jaar

Gecompliceerde intra-abdominale infecties

Piperacilline/Tazobactam PCH kan gebruikt worden bij de behandeling van kinderen met neutropenie met koorts waarvan gedacht wordt dat deze het gevolg is van een bacteriële infectie.

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

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

### Dosering

De dosering en frequentie van Piperacilline/Tazobactam is afhankelijk van de ernst en lokalisatie van de infectie en bijbehorende pathogenen.

### Volwassenen en jongeren

#### *Infecties*

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

Bij nosocomiale pneumonie en bacteriële infecties bij neutropene patiënten is de aanbevolen dosis 4 g piperacilline/0,5 g tazobactam elke 6 uur toegediend. Dit schema kan ook worden toegepast om patiënten met andere geïndiceerde ernstige infecties te behandelen.

De onderstaande tabel geeft de behandelfrequentie en de aanbevolen dosis weer voor volwassenen en jongeren bij een indicatie of aandoening:

<b>Behandelfrequentie</b>	<b>Piperacilline/Tazobactam Teva 4 g/500 mg</b>
Elke 6 uur	Ernstige pneumonie
	Neutropene volwassenen met koorts als gevolg van een bacteriële infectie
Elke 8 uur	Gecompliceerde urineweginfecties (inclusief pyelonefritis)
	Gecompliceerde intra-abdominale infecties
	Infecties van de huid en zachte weefsels (inclusief infecties aan de voet als gevolg van diabetes)

**PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 2 G/250 MG PCH  
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4 G/500 MG PCH  
poeder voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 22 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 3**

Patiënten met nierinsufficiëntie

De intraveneuze dosering moet als volgt worden aangepast aan de mate van de nierinsufficiëntie (elke patiënt moet gecontroleerd worden op symptomen van toxiciteit. De dosis en interval van het geneesmiddel moet hieraan aangepast worden).

Creatinineklaring (ml/min)	Aanbevolen dosering Piperacilline/Tazobactam
> 40	Dosisaanpassing is niet nodig
20-40	Maximale aanbevolen dosis: 4 g/0,5 g elke 8 uur
< 20	Maximale aanbevolen dosis: 4 g/0,5 g elke 12 uur

Voor patiënten die gedialyseerd worden, dient een extra dosis van piperacilline/tazobactam 2 g/0,25 g te worden toegediend na elke dialyse, omdat met hemodialyse in 4 uur tijd 30%-50% van de piperacilline wordt geëlimineerd.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Dosisaanpassing is niet nodig bij ouderen met een normale nierfunctie of met creatinineklaring van meer dan 40 ml/min.

Pediatrische populatie (2 tot 12 jaar)

Infecties

Onderstaande tabel vat de frequentie van de behandeling samen en de dosis per lichaamsgewicht voor pediatrische patiënten 2-12 jaar per indicatie of aandoening:

Dosis per gewicht en behandelingsfrequentie	Indicatie / conditie
80 mg Piperacilline / 10 mg Tazobactam per kg lichaamsgewicht / elke 6 uur	Neutropene kinderen met koorts waarschijnlijk als gevolg van een bacteriële infectie*
100 mg Piperacilline / 12.5 mg Tazobactam per kg lichaamsgewicht / elke 8 uur	Gecompliceerde intra-abdominale infecties*

\* De maximale dosering van 4 g/0,5 g per dosis gedurende 30 minuten mag niet worden overschreden

Nierinsufficiëntie

De intraveneuze dosering moet als volgt worden aangepast aan de mate van werkelijke nierinsufficiëntie (elke patiënt moet gecontroleerd worden op symptomen van toxiciteit. De dosis en interval van het geneesmiddel moet hieraan aangepast worden).

Creatinineklaring (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Teva (aanbevolen dosis)
> 50	Geen dosis aanpassing nodig.
≤ 50	70 mg piperacilline / 8,75 mg tazobactam / kg elke 8 uur

**PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 2 G/250 MG PCH  
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4 G/500 MG PCH  
poeder voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 22 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 4**

Voor kinderen die gedialyseerd worden moet een extra dosis van 40 mg piperacilline/5 mg tazobactam/kg worden toegediend na elke dialyseperiode.

Gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Piperacilline/Tazobactam PCH bij kinderen van 0-2 jaar is niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens over gecontroleerde klinische studies beschikbaar.

Duur van de behandeling

De gewoonlijke duur van de behandeling bij de meeste indicaties is tussen de 5 tot 14 dagen. De duur van de behandeling moet echter worden bepaald aan de hand van de ernst van de infectie, de pathogenen en de klinische en bacteriologische verbetering van de patiënt.

Wijze van toediening

Piperacilline/Tazobactam PCH 2 g/ 250 mg wordt via intraveneuze infusie toegediend (gedurende 30 minuten).

Piperacilline/Tazobactam PCH 4 g/ 500 mg wordt via intraveneuze infusie toegediend (gedurende 30 minuten).

Zie rubriek 6.6 voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voor toediening.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, een andere penicilline-antibacterieel middel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Een geschiedenis van acute ernstige allergische reacties op andere bèta-lactamasen (zoals cefalosporine, monobactam of carbapenem).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Bij de behandeling met piperacilline/tazobactam van een individuele patiënt dient het gepaste gebruik van een wijdspectrum semisynthetisch penicilline overwogen te worden gebaseerd op factoren zoals de ernst van de infectie en de prevalentie van resistentie bij andere bruikbare antibacteriële middelen.

Voor de behandeling met piperacilline/tazobactam is het nodig navraag te doen naar vroegere overgevoeligheid voor penicillines, andere bèta-lactamasen (zoals cefalosporines, monobactam of carbapenem) en andere allergenen. Er zijn gevallen gemeld van ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties (anafylactische/anafylactoïde reacties [inclusief shock]) bij patiënten die penicillines, inclusief piperacilline/tazobactam toegediend kregen. Deze reacties treden eerder op bij patiënten met een verleden van gevoeligheid voor meerdere allergenen.

**PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 2 G/250 MG PCH  
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4 G/500 MG PCH  
poeder voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 22 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 5**

Er zijn meldingen van patiënten met een ziektegeschiedenis van penicilline-overgevoeligheid die ernstige overgevoeligheidsreacties kregen bij behandeling met cefalosporine.

Als tijdens de behandeling met piperacilline/tazobactam een allergische reactie optreedt, dient het antibioticum gestopt te worden. Ernstige overgevoeligheidsreacties kunnen het gebruik van adrenaline en andere noodmaatregelen noodzakelijk maken.

Piperacilline/Tazobactam PCH 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 PCH te worden gestaakt als de laesies zich verder ontwikkelen.

Bij ernstige, persisterende diarree moet de mogelijkheid op een door het antibioticum geïnduceerde, levensbedreigende pseudomembraneuze colitis in overweging worden genomen. De symptomen van pseudomembraneuze colitis kunnen zowel tijdens als na anti-bacteriële behandeling optreden. Daarom moet piperacilline/tazobactam in dergelijke gevallen onmiddellijk gestopt en een geschikte behandeling moet ingesteld worden.

Tijdens de behandeling dient men de mogelijkheid van het opkomen van resistente organismen, die superinfecties kunnen veroorzaken, in gedachten te houden. Microbiologische opvolging kan noodzakelijk zijn om belangrijke superinfecties op te sporen. Als dit optreedt, dienen geschikte maatregelen te worden genomen.

Bij sommige patiënten die beta-lactamantibiotica toegediend kregen, hebben zich bloedingsverschijnselen voorgedaan. Deze verschijnselen worden soms geassocieerd met afwijkende stollingstesten, zoals stollingstijd, plaatjesaggregatie en protrombinetijd, en treden eerder op bij patiënten met nierfalen. Bij bloedingsverschijnselen dient het antibioticum gestopt te worden en dienen de nodige maatregelen genomen te worden.

Zoals bij de behandeling met andere penicillines kunnen neurologische complicaties voorkomen in de vorm van convulsies (toevallen). Deze kunnen voorkomen wanneer hoge doses worden toegediend, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.8).

Hypokaliëmie kan optreden bij patiënten met lage kaliumreserves of die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die de kaliumspiegels verlagen; periodieke elektrolytenbepalingen zijn aanbevolen bij deze patiënten.

*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

**PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 2 G/250 MG PCH  
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4 G/500 MG PCH  
poeder voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 22 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 6**

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

Nierinsufficiëntie

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

Een secundaire analyse is uitgevoerd door gebruik te maken van de data van een grote, multicenter, gerandomiseerde-gecontroleerde studie waar glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) was onderzocht na toediening van frequent gebruikte antibiotica in hele zieke patiënten. Hierbij was het gebruik van piperacilline/tazobactam geassocieerd met een tragere reversibele GFR verbetering vergeleken met andere antibiotica. De conclusie van deze secundaire analyse was dat piperacilline/tazobactam de oorzaak was van het vertraagde nierherstel bij deze patiënten.

Gelijktijdig gebruik van piperacilline/tazobactam en vancomycine kan worden geassocieerd met een verhoogde incidentie van acute nierbeschadiging (zie rubriek 4.5).

Natrium

*Piperacilline/Tazobactam 2 g/250 mg PCH*

Dit geneesmiddel bevat 108 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 5,4 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

*Piperacilline/Tazobactam 4 g/500 mg PCH*

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

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

Niet depolariserende spierverslappers:

Als piperacilline gelijktijdig wordt gebruikt met vecuronium is het voorgekomen dat neuromusculaire blokkade van vecuronium wordt verlengd. Vanwege hun gelijke werkingsmechanisme wordt er verwacht dat de neuromusculaire blokkade die geproduceerd wordt door de niet-polariserende spierverslappers verlengd worden in de aanwezigheid van piperacilline.

Anticoagulantia

Bij gelijktijdige toediening van heparine, orale anticoagulantia en andere geneesmiddelen die de bloedstolling kunnen beïnvloeden, inclusief trombocytenfunctie, dienen geschikte coagulatie testen vaker te worden uitgevoerd en regelmatig te worden gecontroleerd.

Methotrexaat:

Piperacilline kan de excretie van methotrexaat verlagen. Methotrexaat-serumspiegels dienen gecontroleerd te worden bij patiënten die met methotrexaat behandeld worden.

**PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 2 G/250 MG PCH  
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4 G/500 MG PCH  
poeder voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 22 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 7**

Probenecide:

Zoals bij andere penicillines verlengt de gelijktijdige toediening van probenecide en piperacilline/tazobactam de halfwaardetijd en verlaagt de renale klaring van zowel piperacilline als tazobactam. De piekplasmaconcentratie van elk geneesmiddel afzonderlijk blijft echter ongewijzigd.

Aminoglycosiden:

Piperacilline, ofwel alleen of met tazobactam, wijzigde de farmacokinetiek van tobramycine niet significant bij patiënten met een normale nierfunctie en met milde tot matige nierinsufficiëntie. De farmacokinetica van piperacilline, tazobactam en de M1-metabooliet waren ook niet significant gewijzigd door de toediening van tobramycine.

De inactivatie van tobramycine en gentamicine door piperacilline is aangetoond bij patiënten met ernstige niersufficiëntie.

Voor meer informatie over de toediening van piperacilline/tazobactam met aminoglycosiden raadpleeg 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 opgemerkt tussen piperacilline/tazobactam en vancomycine.

Effecten op onderzoeken

Niet enzymatische methoden om het urineglucose te meten kunnen leiden tot valspositieve resultaten, zoals bij andere penicillines. Daarom is het meten van urineglucose tijdens het gebruik van piperacilline/tazobactam nodig.

Een aantal methoden om chemische urineproteïnen te meten kunnen leiden tot valspositieve resultaten. Proteïnenmetingen met een dipstick zijn niet gewijzigd.

De directe Coombstest kan positief zijn.

Bio-Rad Laboratoires *Platelia Aspergillus* EIA-testen kunnen valspositieve resultaten geven bij patiënten die piperacilline/tazobactam krijgen toegediend. Kruisreacties met *niet-Aspergillus* polysachariden en polyfuranosen zijn via een Bio-Rad *Platelia Aspergillus* EIA-test aangetoond.

Positieve testresultaten bij de bovengenoemde assay bij patiënten die piperacilline/tazobactam krijgen toegediend moeten bevestigd worden door andere diagnostische methoden.

**PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 2 G/250 MG PCH  
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4 G/500 MG PCH  
poeder voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 22 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 8**

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### *Zwangerschap*

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

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is ontwikkelingstoxiciteit gebleken, maar er was geen bewijs van teratogeniciteit bij maternale toxische doses (zie rubriek 5.3).

Piperacilline en tazobactam passeren de placenta. Piperacilline/tazobactam dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk, dus alleen als de eventuele voordelen meer opwegen dan de mogelijke risico's voor de vrouw en foetus.

##### *Borstvoeding*

Piperacilline wordt in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk bij de mens: tazobactamconcentraties in de moedermelk bij de mens zijn niet onderzocht. Vrouwen die borstvoeding geven, mogen alleen behandeld worden als de eventuele voordelen meer opwegen dan de mogelijke risico's voor vrouw en foetus.

##### *Vruchtbaarheid*

Een studie naar de vruchtbaarheid bij ratten toont geen effect op de vruchtbaarheid en paring na intraperitoneale toediening van tazobactam of de combinatie van 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 het effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De vaakst gemelde bijwerkingen is diarree (komt voor bij 1 op de 10 patiënten).

Van de meest ernstige bijwerkingen komen pseudomembraneuze colitis en toxische epidermale necrolyse voor bij 1 tot 10 op de 10.000 patiënten. De frequentie waarin pancytopenie, een anafylactische shock en het Stevens-Johnsonsyndroom voorkomen kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

In de onderstaande tabel zijn de bijwerkingen gerangschikt op orgaanklasse en MedDRA-termen. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar mate van verminderde ernst.

<b>Systeem/orgaan-</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
------------------------	------------------	-------------	-------------	---------------	--------------------



**PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 2 G/250 MG PCH  
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4 G/500 MG PCH  
poeder voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 22 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 9**

klassen	(≥1/10)	(≥ 1/100 tot < 1/10)	(≥ 1/1,000 tot < 1/100)	(≥ 1/10,000 tot < 1/1,000)	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Candida infectie*		Pseudomembra neuze colitis	
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>		Trombocytopenie, anemie*	Leukopenie	Agranulocytose	Pancytopenie*, neutropenie, hemolytische anemie*, trombocytose*, eosinofilie*
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>					Anafylactoïde shock*, anafylactische shock*, anafylactoïde reactie*, anafylactische reactie*, overgevoeligheid*
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			Hypokaliëmie		
<b>Psychische stoornissen</b>		Slapeloosheid			Delirium*
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>		Hoofdpijn	Insult*		
<b>Bloedvat-aandoeningen</b>			Hypotensie, flebitis, tromboflebitis, blozen		
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>				Epistaxis	Eosinofiele pneumonie
<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen</b>	Diarree	Abdominale pijn, braken, constipatie, misselijkheid,		Stomatitis	

**PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 2 G/250 MG PCH  
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4 G/500 MG PCH  
poeder voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 22 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 10**

		dyspepsie			
<b>Lever- en galaandoeningen</b>					Hepatitis*, geelzucht
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>		Huiduitslag, pruritus	Erythema multiforme*, urticaria, maculo-papulaire uitslag*	Toxische epidermale necrolyse*	Stevens-Johnson syndroom*, exfoliatieve dermatitis, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP)*, bulleuze dermatitis, purpura
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>			Artralgie, myalgie		
<b>Nier- en urineweg-aandoeningen</b>					Nierfalen, tubulointerstitiële nefritis*
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Pyrexie, reactie op de injectieplaats	Rillingen		
<b>Onderzoeken</b>		Verhoogd alanine-aminotransferase, verhoogd aspartaat-aminotransferase, verlaagd totaal eiwit in bloed, verlaagd bloedalbumine, positieve Coombs test, verhoogd creatinine in bloed,	Verlaagd bloedglucose, verhoogd bloedbilirubine, verlengde protrombine tijd		Verlengde bloedingstijd, verhoogd gamma-glutamyltransferase

**PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 2 G/250 MG PCH  
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4 G/500 MG PCH  
poeder voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 22 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 11**

		verhoogd alkalische fosfatase in bloed, verhoogd bloedureum, verlengde APTT (activated partial thromboplastin time)			
--	--	---	--	--	--

\* Bijwerking vastgesteld na het op de markt brengen

Piperacillinebehandeling is geassocieerd 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 van overdosering met piperacilline/tazobactam. De meerderheid van deze gevallen maakte melding van misselijkheid, braken en diarree, zoals ook gemeld voor de normaal aanbevolen dosering. Patiënten kunnen last krijgen van neuromusculaire excitatie of convulsies bij intraveneuze toediening van doseringen die hoger zijn dan de aanbevolen doses (in het bijzonder in de aanwezigheid van nierfalen).

Behandeling van intoxicatie

In het geval van een overdosering, dient de behandeling met Piperacilline/Tazobactam gestaakt te worden.

Er is geen specifiek antidotum bekend.

De behandeling dient ondersteunend en symptomatisch te zijn en gebaseerd op de klinische presentatie van de patiënt. In het geval van een noodsituatie zijn alle vereiste intensieve medische maatregelen geïndiceerd zoals in het geval van piperacilline.

Overmatige serumconcentraties van ofwel piperacilline of tazobactam kunnen door middel van hemodialyse worden verlaagd (zie rubriek 4.4).

**PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 2 G/250 MG PCH  
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4 G/500 MG PCH  
poeder voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 22 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 12**

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, Combinatiepenicillines, incl. beta-lactamaseremmers, ATC-code: J01CR05

#### Werkingsmechanisme

Piperacilline is een semisynthetisch, breedspectrum-penicilline, die berust op een bactericide werking door inhibitie van zowel de septum- als de celwandsynthese.

Tazobactam, een betalactam die structureel gerelateerd is aan penicilline is een remmer van veel beta-lactamases, in het bijzonder die gewoonlijk resistentie veroorzaken tegen penicillines en cefalosporines, maar het remt AmpC-enzymen of metallobeta-lactamases niet. De aanwezigheid van tazobactam in de piperacilline/tazobactam-formulering verhoogt en verbreedt het antibioticumspectrum van piperacilline door ook veel beta-lactamase-producerende bacteriën die normaliter resistent zouden zijn en andere beta-lactamantibiotica te omvatten.

#### Farmacokinetische/Farmacodynamische relatie

De tijd boven de minimale inhibitieconcentratie ( $T > MIC$ ) wordt beschouwd als de grootste farmacodynamische factor in de werkzaamheid van piperacilline te zijn.

#### Resistentiemechanisme

De twee belangrijkste resistentiemechanismen van piperacilline/tazobactam zijn:

- Inactivatie van de piperacilline component door die betalactamases die niet geremd worden door tazobactam: betalactamases uit Moleculaire klasse B, C en D. Tazobactam verzorgt geen bescherming tegen breedspectrum betalactamases (ESBL's) in de enzymgroepen van de Moleculaire klasse A en D
- Wijziging van penicillinebindende proteïnen (PBP's) wat resulteert in een verlaging van de affiniteit van piperacilline voor het moleculaire target in de bacteriën

Wijzigingen in de bacteriële membraanpermeabiliteit als in de expressie van multi-drug effluxpompen kan bijdragen of oorzaak zijn van bacteriële resistentie voor piperacilline/tazobactam vooral bij gramnegatieve bacteriën.

#### Breekpunten

EUCAST Klinische MIC breekpunten voor piperacilline/tazobactam (EUCAST Clinical Breakpoint Tabel versie 10.0, geldig vanaf 01-01-2020). Om de gevoeligheid te testen is de concentratie van tazobactam vastgesteld op 4 mg/l.

**PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 2 G/250 MG PCH  
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4 G/500 MG PCH  
poeder voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 22 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 13**

Pathogeen	Soortgerelateerde breekpunten (S≤/R>), mg/L piperacilline
<i>Enterobacterales</i> (voorheen <i>Enterobacteriaceae</i> )	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0.001/16 <sup>1</sup>
<i>Staphylococcus</i> -soorten	- <sup>2</sup>
<i>Enterococcus</i> -soorten	- <sup>3</sup>
<i>Streptococcus</i> Groepen A, B,C en G	- <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- <sup>5</sup>
<i>Viridans-groep streptokokken</i>	- <sup>6</sup>
<i>Haemophilus influenza</i>	0.25/0.25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- <sup>7</sup>
Gram-positieve anaëroben (behalve <i>Clostridioides difficile</i> )	8/16
Gram-negatieve anaëroben	8/16
Niet-soortgerelateerde (PK/PD) breekpunten	4/16

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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  $\beta$ -lactamaseremmers, de isoxazolylicillines (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).

<sup>3</sup> Gevoeligheid voor ampicilline, amoxicilline en piperacilline (met en zonder bètalactamaseremmer) kan worden afgeleid uit ampicilline. Ampicillineresistentie komt niet vaak voor bij *E. faecalis* (bevestig met MIC) maar komt vaak voor bij *E. faecium*.

<sup>4</sup> De gevoeligheid van *Streptococcus*-groepen A, B, C en G voor penicillines wordt afgeleid uit de benzylpenicillinegevoeligheid, met uitzondering van fenoxymethylpenicilline en isoxazolylicillines 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.

<sup>5</sup> De oxacilline-schijfschermtest van 1  $\mu$ g of een benzylpenicilline MIC-test wordt gebruikt om bètalactamresistentiemechanismen uit te sluiten. Als het scherm negatief is (oxacillineremmingszone  $\geq 20$  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).

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Gevoeligheid kan worden afgeleid uit amoxicilline-clavulaanzuur.

Gevoeligheid

De prevalentie van verkregen resistentie kan geografisch en met de tijd variëren voor bepaalde soorten

**PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 2 G/250 MG PCH  
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4 G/500 MG PCH  
poeder voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 22 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 14**

en lokale informatie over resistentie is gewenst, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig, dient advies van een expert te worden ingewonnen als de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel bij ten minste enkele soorten infecties betwijfeld kan worden.

**Groepen van relevante soorten volgens piperacilline/tazobactam gevoeligheid**

**Gewoonlijk gevoelige soorten**

**Grampositieve aëroben**

*Enterococcus faecalis* (alleen voor ampicilline of penicilline gevoelige isolaten)

*Listeria monocytogenes*

*Staphylococcus aureus* (alleen methicilline-gevoelige isolaten)

*Streptococcus* spp. Coagulase negatief, (alleen methicilline-gevoelige isolaten)

*Streptococcus agalactige* (groep B streptokokken) †

*Streptococcus pyogenes* (groep A streptokokken) †

**Gramnegatieve aëroben**

*Citrobacter koseri*

*Haemophilus influenza*

*Moraxella catarrhalis*

*Proteus mirabilis*

**Grampositieve anaëroben**

*Clostridium* spp.

*Eubacterium* spp.

Anaërobe grampositieve kokken††

**Gramnegatieve anaëroben**

*Bacteroides fragilis* groep

*Fusobacterium* spp.

*Porphyromonas* spp.

*Prevotella* spp.\*

**Soorten waarvoor resistentie een probleem kan zijn**

**Grampositieve aëroben**

*Enterococcus faecium*

*Streptococcus pneumoniae*†

*Viridans streptococci* groep†

**Gramnegatieve aëroben**

*Actinobacter baumannii*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter* spp.

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*

*Pseudomonas aeruginosa*

**PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 2 G/250 MG PCH  
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4 G/500 MG PCH  
poeder voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 22 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 15**

*Serratia* spp.

**Inherent resistente organismen**

**Grampositieve aëroben**

*Corynebacterium jeikeium*

**Gramnegatieve aëroben**

*Burkholderia cepacia*

*Legionella* spp.

*Ochrobactrum anthropi*

*Stenotrophomonas maltophilia*

**Andere organismen**

*Chlamydophila pneumonia*

*Mycoplasma pneumonia*

§ Soorten die van nature matige gevoeligheid vertonen.

† 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 *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 -  $\infty$  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, -  $\infty$  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

**PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 2 G/250 MG PCH  
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4 G/500 MG PCH  
poeder voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 22 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 16**

dan met de bijkomende infectie.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

De piekplasmaconcentratie van piperacilline/tazobactam waarbij 4 g/0,50 g gedurende 30 minuten via een intraveneuze infusie wordt toegediend zijn respectievelijk 298 µg/ml en 34 µg/ml.

### Verdeling

Zowel piperacilline als tazobactam zijn ongeveer voor 30% aan proteïnen gebonden. De aanwezigheid van een ander middel heeft geen invloed op de proteïnebinding van zowel piperacilline als tazobactam. De proteïnebinding van tazobactammetaboliet is verwaarloosbaar.

Piperacilline/tazobactam wordt algemeen verspreid in weefsel en lichaamsvloeistoffen inclusief de intestinale mucosa, galblaas, longen, gal en botten. De gemiddelde concentraties in de weefsels zijn in het algemeen 50 tot 100% van deze in het plasma. Distributie naar het cerebrosпинаalvocht is laag bij patiënten met niet-geïnfecteerde meninges in vergelijking met andere penicillines.

### Biotransformatie

Piperacilline wordt gemetaboliseerd tot een microbiologisch minder actieve desethyl-metaboliet. Tazobactam wordt gemetaboliseerd tot een enkele metaboliet, die microbiologisch inactief is gebleken.

### Eliminatie

Piperacilline en tazobactam worden door de nier geëlimineerd door middel van glomerulaire filtratie en tubulaire secretie.

Piperacilline wordt snel via de urine geëlimineerd als onveranderd geneesmiddel in 68% van de toegediende dosis. Tazobactam en zijn metaboliet worden voornamelijk door middel van renale excretie geëlimineerd in 80% van de toegediende dosis als onveranderde stof en het restant als de enkele metaboliet.

Piperacilline, tazobactam en desethyl-piperacilline worden ook in de gal uitgescheiden.

Na enkelvoudige of meervoudige doses van piperacilline/tazobactam aan gezonde vrijwilligers, liep de plasmahalfwaardetijd uiteen van 0,7 tot 1,2 uur en deze werd niet beïnvloed door dosering of duur van de infusie. De eliminatiehalfwaardetijd van zowel piperacilline als tazobactam worden verhoogd met een afname van de renale klaring.

Er zijn geen significante veranderingen in de piperacilline-farmacokinetiek als gevolg van tazobactam. Piperacilline blijkt de klaring van tazobactam een beetje te verlagen.

### *Speciale populaties*

De halfwaardetijd van piperacilline en van tazobactam is respectievelijk 25% en 18% verhoogd bij



**PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 2 G/250 MG PCH  
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4 G/500 MG PCH  
poeder voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 22 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 17**

patiënten met hepatische cirrose in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

De halfwaardetijd van piperacilline en tazobactam verhoogd bij het verminderen van de creatinineklaring. De stijging in halfwaardetijd is respectievelijk tweevoudig en viervoudig voor piperacilline en tazobactam bij een creatinineklaring lager dan 20 ml/min in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie.

Hemodialyse verwijdert 30% tot 50% van piperacilline/tazobactam waarbij nog 5% van de tazobactamdosis wordt verwijderd als tazobactammetaboliet. Peritoneale dialyse verwijdert ongeveer 6% en 21 % van respectievelijk de piperacilline- en tazobactamdoses, waarbij tot 18% van de tazobactamdosis wordt verwijderd als tazobactammetaboliet.

#### Pediatrische populatie

Bij een populatie farmacokinetisch onderzoek was de geschatte klaring voor kinderen van 9 maanden tot 12 jaar vergelijkbaar met die bij volwassenen met een gemiddelde waarden (SE) van 5,64 (0,34) ml/min/kg. De piperacillineklaring is ongeveer 80% van deze waarde bij kinderen van 2-9 maanden oud. De gemiddelde volume distributiewaarde (SE) van piperacilline is 0,243 (0,011) l/kg en is onafhankelijk van de leeftijd.

#### Ouderen

De gemiddelde halfwaardetijd voor piperacilline en tazobactam zijn respectievelijk 32% en 55% langer bij ouderen dan bij jongere patiënten. Dit verschil kan te wijten zijn leeftijdsgerelateerde veranderingen in de creatinineklaring.

#### Ras

Er zijn geen verschillen in de farmacokinetica van piperacilline of tazobactam tussen Aziaten (n=9) en blanke patiënten (n=9) gezonde vrijwilligers die een enkele dosis van 4 g/0,5 g kregen toegediend.

### **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. Er zijn geen carcinogeniteitsstudies uitgevoerd met piperacilline/tazobactam.

Een vruchtbaarheids- en algemene reproductieonderzoek bij ratten gebruik makend van een intraperitoneale toediening van tazobactam of een combinatie piperacilline/tazobactam rapporteerde een afname van het aantal nakomelingen en een toename van foetussen met vertraagde ossificatie en variaties van ribben tegelijk met maternale toxiciteit. De vruchtbaarheid van de F1-generatie en de embryonale ontwikkeling van de F2-generatie was niet verminderd.

Een teratogeniteitsstudie waarbij een intraveneuze toediening tazobactam of de combinatie piperacilline/tazobactam bij muizen en ratten resulteerde in een kleine verlaging van gewicht van de ratfoetus bij maternaal-toxische doses, maar vertoonden geen teratogene effecten.

**PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 2 G/250 MG PCH  
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4 G/500 MG PCH  
poeder voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 22 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 18**

Peri-/postnatale ontwikkeling was verminderd (verlaagd gewicht van de nakomelingen, verhoogde mortaliteit van de nakomelingen, verhoogd aantal doodgeborenen) bij gelijktijdige maternale toxiciteit na intraperitoneale toediening van tazobactam of de combinatie piperacilline/tazobactam bij de rat.

## **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.

Als piperacilline/tazobactam gelijktijdig met een ander antibioticum (bijv. aminoglycosiden) toegediend moet worden, moeten de middelen apart toegediend worden. Het *in vitro* mengen van betalactam-antibiotica met een aminoglycoside kan aanzienlijke inactivering van het aminoglycoside veroorzaken.

Piperacilline/tazobactam mag niet met andere middelen in een spuit of infuusfles gemengd worden omdat verenigbaarheid niet is vastgesteld.

Vanwege chemische instabiliteit moet piperacilline/tazobactam niet worden gebruikt in oplossingen die enkel natriumbicarbonaat bevatten. Piperacilline/tazobactam mag niet worden toegevoegd aan bloedproducten of albuminehydrolysaten.

Ringer's lactaatoplossing is onverenigbaar met piperacilline/tazobactam.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende flacon:

3 jaar

#### Gereconstitueerde oplossing in flacon:

De chemische en fysische stabiliteit na menging is aangetoond bij bewaring beneden 25°C gedurende 8 uur of gedurende 48 uur bij bewaring in een koelkast bij 2-8°C, wanneer het gereconstitueerd wordt met één van de verenigbare oplosmiddelen voor reconstitutie (zie rubriek 6.6).

#### Verdunde oplossing voor infusie:

Na reconstitutie is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik vastgesteld op 24 uur bij 25°C en bij 48 uur wanneer het wordt bewaard in de koelkast bij 2-8°C, wanneer het wordt gereconstitueerd met gebruik van één van de verenigbare oplosmiddelen voor verder verdunnen van de gereconstitueerde

**PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 2 G/250 MG PCH  
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4 G/500 MG PCH  
poeder voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 22 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 19**

oplossing bij de aanbevolen verdunvolumes (zie rubriek 6.6).

Vanuit een microbiologisch oogpunt, dient de gereconstitueerde en verdunde oplossing onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet direct gebruikt, zijn de in-gebruik bewaartermijnen en omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zouden normaliter niet meer dan 24 uur moeten zijn indien het bewaard is in een koelkast bij 2-8°C, tenzij reconstitutie/verdunding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde omstandigheden.

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

##### Ongeopende flacon

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

##### Gereconstitueerde oplossing

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde en verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3

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

##### Piperacilline/Tazobactam 2 g/250 mg PCH

Een 20 ml glazen injectieflacon (type II) afgesloten met een broombutylrubberen stop en een aluminium/propyleen (rood) flip-off dop.

##### Piperacilline/Tazobactam 4 g/500 mg PCH

Een 50 ml glazen injectieflacon (type II) afgesloten met een broombutylrubberen stop en een aluminium/propyleen (groen) flip-off dop.

Verpakkingen: 1 injectieflacon of 10 injectieflacons per doosje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Piperacilline/Tazobactam wordt met een langzame intraveneuze infusie toegediend (gedurende 30 minuten).

##### Bereiding van een gereconstitueerde oplossing

##### Passende verdunningsmiddelen voor reconstitutie:

- Steriel water voor injectie
- Natrium chloride 9 mg/ml (0.9%) voor injectie

1 flacon Piperacilline/Tazobactam 2 G/250 MG PCH moet worden gereconstitueerd met 10 ml van één van de hierboven genoemde verdunningsmiddelen.

**PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 2 G/250 MG PCH  
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4 G/500 MG PCH  
poeder voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 22 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 20**

1 flacon Piperacilline/Tazobactam 4 G/500 MG PCH moet worden gereconstitueerd met 20 ml van één van de hierboven genoemde verdunningsmiddelen.

Vorbereiding van een intraveneuze infusie

- Steriel water voor injecties (met een maximaal aanbevolen volume van 50 ml per dosis)
- Natriumchloride-oplossing voor infusie 9 mg/ml (0,9%)
- Glucose 50 mg/ml (5%) in water voor injecties
- Glucose 50 mg/ml (5%) in natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%)
- Dextraan 60 mg/ml (6%) in natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%)

Voor eenmalig gebruik. Vernietig alle ongebruikte oplossing.

De reconstitutie/oplossing dient onder steriele condities te worden bereid.

Om volledige reconstitutie van de inhoud te garanderen moet, nadat het oplosmiddel is toegevoegd, de flacon omgekeerd en geschud worden totdat het poeder volledig is opgelost.

De oplossing dient visueel te worden onderzocht op deeltjes en verkleuring voordat deze wordt toegediend. De oplossing mag alleen gebruikt worden wanneer deze helder is en vrij van deeltjes.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Pharmachemie BV  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

RVG 34034 Piperacilline/Tazobactam 2 g/250 mg PCH

RVG 34045 Piperacilline/Tazobactam 4 g/500 mg PCH

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 december 2010

Datum van laatste verlenging: 31 mei 2013

**PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 2 G/250 MG PCH  
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4 G/500 MG PCH  
poeder voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 22 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 21**

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

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 6.3: 13 september 2023

0523.14v.AV