

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 2 g piperacilline (als piperacilline natrium) en 0.25 g tazobactam (als tazobactam natrium).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke flacon bevat 4,72 mmol (109 mg) natrium.

Elke flacon of fles bevat 4 g piperacilline (als piperacilline natrium) overeenkomend en 0.5 g tazobactam (als tazobactam natrium)

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke flacon of fles bevat 9,44 mmol (217 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Piperacilline/Tazobactam Sandoz 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
- Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis)
- Gecompliceerde intra-abdominale infecties
- Gecompliceerde 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 Sandoz kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropenische patiënten met koorts, waarvan vermoed wordt dat deze wordt veroorzaakt door een bacteriële infectie.

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

Kinderen (van 2 tot 12 jaar)

- Gecompliceerde intra-abdominale infecties

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

Volwassen en adolescente patiënten

Infecties

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

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

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

Behandelfrequentie	Piperacilline/Tazobactam Sandoz 4 g / 500 mg
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 Sandoz (aanbevolen dosering)
> 40	Aanpassen van de dosis is niet nodig
20-40	Voorgestelde maximale dosering: 4 g / 0,5 g, om de 8 uur
< 20	Voorgestelde maximale dosering: 4 g / 0,5 g, om de 12 uur

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

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten

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

Pediatrische patiënten (leeftijd 2 – 12 jaar)

Infecties

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

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

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

Patiënten met nierfunctiestoornissen

De intraveneuze dosering dient als volgt te worden aangepast aan de mate van de actuele vermindering van de nierfunctie (iedere patiënt moet nauwgezet worden gemonitord 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 Sandoz (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 Sandoz bij kinderen van 0 - 2 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit gecontroleerde klinische onderzoeken.

Duur van de behandeling

Doorgaans duurt de behandeling voor de meeste indicaties tussen 5 en 14 dagen. De duur van de behandeling dient echter te worden bepaald op basis van de ernst van de infectie, de pathogenen en de klinische en bacteriologische vooruitgang van de patiënt.

Wijze van toediening

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

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

Voor aanwijzingen voor reconstitutie van dit middel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een ander aan penicilline verwant antibacterieel agens, of voor 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 Sandoz wordt gestart, dient een zorgvuldige ondervraging plaats te vinden over eerdere overgevoeligheidsreacties 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 overgevoeligheidsreacties moet de behandeling met het antibioticum worden gestaakt en kunnen toediening van epinefrine en andere noodmaatregelen noodzakelijk zijn.

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

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

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

Bij sommige patiënten die bètalactamantibiotica kregen, zijn bloedingen opgetreden. Deze reacties zijn soms geassocieerd met afwijkingen in stollingstests, bijvoorbeeld stollingstijd, trombocytenaggregatie en protrombinetijd, en treden doorgaans vaker op bij patiënten met nierfalen. Als bloedingen optreden, moet de toediening van het antibioticum worden gestaakt en een gepaste behandeling worden ingesteld.

Leukopenie en neutropenie kunnen optreden, in het bijzonder tijdens langdurige behandeling. Daarom dient periodiek de hematopoëtische functie te worden bepaald.

Net als bij behandeling met andere penicillines kunnen bij toediening van hoge doses complicaties optreden in de vorm van convulsies (toevallen), in het bijzonder bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie sectie 4.8).

Piperacilline/Tazobactam Sandoz 2 g/250 mg

Dit geneesmiddel bevat 109 mg natrium per flacon, gelijkwaardig aan 6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Piperacilline/Tazobactam Sandoz 4 g/500 mg

Dit geneesmiddel bevat 217 mg natrium per flacon of fles, gelijkwaardig aan 11% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een gecontroleerd natrium 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

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 onderzoek 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.

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

Hemofagocytair lymfohistiocytose (HLH)

Bij patiënten, die werden behandeld met piperacilline/tazobactam, zijn gevallen van HLH gemeld, vaak na een behandeling langer dan tien dagen. HLH is een levensbedreigend syndroom van pathologische immunosuppressie dat wordt gekenmerkt door klinische tekenen en symptomen van een overmatige systemische ontsteking (bv. koorts, hepatosplenomegalie, hypertriglyceridemie, hypofibrinogenemie, hoge serumferritine, cytopenie en hemofagocytose). Patiënten die vroege manifestaties van pathologische immunosuppressie ontwikkelen, moeten onmiddellijk worden geëvalueerd. Als de diagnose HLH wordt vastgesteld, moet de behandeling met piperacilline/tazobactam 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.

Orale anticoagulantia

Bij gelijktijdige toediening van heparine, orale anticoagulantia en andere stoffen die het bloedstollingssysteem kunnen beïnvloeden, met inbegrip van de trombocytfunctie, 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 de rubrieken 6.2 en 6.6.

Vancomycine

Studies hebben een verhoogde incidentie van acuut nierletsel ontdekt bij patiënten bij gelijktijdige toediening van piperacilline/tazobactam en vancomycine in vergelijking met alleen vancomycine (zie rubriek 4.4). Enkele van deze studies hebben gemeld dat de interactie van vancomycine dosesafhankelijk is. Er zijn geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen piperacilline / tazobactam en vancomycine.

Effecten op laboratoriumtests

Niet-enzymatische methoden om glucose in urine te bepalen, kunnen leiden tot fout-positieve resultaten, net als bij andere penicillines. Daarom moet tijdens behandeling met Piperacilline/Tazobactam Sandoz een enzymatische bepaling van glucose in urine worden gebruikt.

Een aantal chemische bepalingmethoden van eiwit in urine kan leiden tot fout-positieve resultaten. De eiwitmeting met 'dipsticks' wordt niet beïnvloed.

De directe coombstest kan positief zijn.

De Platelia *Aspergillus* EIA-test van Bio-Rad Laboratories kan bij patiënten die Piperacilline/Tazobactam Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 (komt voor bij 1 op de 100 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 staan de bijwerkingen vermeld per systeem/orgaanklasse en term volgens de gegevensbank MedDRA. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem /orgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Candida-infectie*		Pseudomembraneuze colitis	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie, anemie*	Leukopenie	Agranulocytose	Pancytopenie*, neutropenie, hemolytische anemie*, eosinofilie*, trombocytose*
Immuunsysteem-aandoeningen					Anafylactische/anafylactoïde shock*, anafylactische/anafylactoïde reactie*, overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hypokaliëmie,		
Psychiatrische stoornissen		Slapeloosheid			Delirium*
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn,	Toevallen*		
Bloedvat-aandoeningen			Hypotensie, flebitis, tromboflebitis, opvliegers		

Ademhalingsstelsel-, thoracaal en mediastinumaandoeningen				Epistaxis	Eosinofiele longontsteking
Maagdarmstelsel - aandoeningen	Diarree	Abdominale pijn, braken, misselijkheid, constipatie, dyspepsie		Stomatitis	
Lever- en galaandoeningen					Hepatitis, geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, pruritus	Erythema multiforme, urticaria, maculopapulaire uitslag*	Toxische epidermale necrolyse*, exantheem	Stevens-Johnsonsyndroom*, exfoliatieve dermatitis, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*, acuut gegenerali-seerd pustuleus exantheem (AGEP)*, bulleuze dermatitis, purpura
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Artralgie, myalgie		
Nier- en urinewegaandoeningen					Nierfalen, tubulointerstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedienings – plaatsstoornissen		Pyrexie, reacties op de plaats van de injectie	Koude rillingen		
Onderzoeken		Verhoogd alanine-aminotransferase, verhoogd aspartaat-aminotransferase, vermindering totaal proteïnegehalte, vermindering bloed albumine, positieve	Verminderde bloed glucose, verhoogd bloed bilirubine, verlengde protrombine		Verlengde bloedingstijd, verhoogde gammaglutamyltransferase

		directe Coombs test, verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloed alkalisch fosfatase, verhoogd bloedureum, verlengde geactiveerd partiële tromboplastine			
--	--	---	--	--	--

*Bijwerking vastgesteld na het op de markt brengen

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

Klasse effecten van *Bèta-lactam-antibiotica*

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, Beta-lactam antibacteriële middelen, penicillines, Combinaties van penicillinen incl. bètalactamaseremmers, ATC-code: J01C R05

Werkingsmechanisme

Piperacilline, een semisynthetische breed spectrum-penicille, 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 bètalactamases, die vaak resistentie tegen penicillines en cefalosporines veroorzaken, maar het remt geen AmpC-enzymen of metallo-bètalactamases. Tazobactam verbreedt het antibioticumspectrum van piperacilline, waardoor veel bètalactamase-producerende bacteriën gevoelig worden die resistentie hebben verworven tegen piperacilline alleen.

Verband tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek

De tijd boven de minimale remmende concentratie ($T > MRC$) wordt beschouwd als de belangrijkste farmacodynamische determinant van de werkzaamheid van piperacilline.

Resistentiemechanisme

De twee belangrijkste mechanismen van resistentie tegen piperacilline / tazobactam zijn:

- Inactivatie van de piperacilline-component door de bètalactamases die niet geremd worden door tazobactam: bètalactamases van de molulaire klassen B, C en D. Bovendien biedt tazobactam geen bescherming tegen ESBL's (*Extended Spectrum Beta-Lactamases*) in de enzymgroep met moleculaire klasse A en D.
- Verandering van penicilline-bindende eiwitten (PBP's, *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.

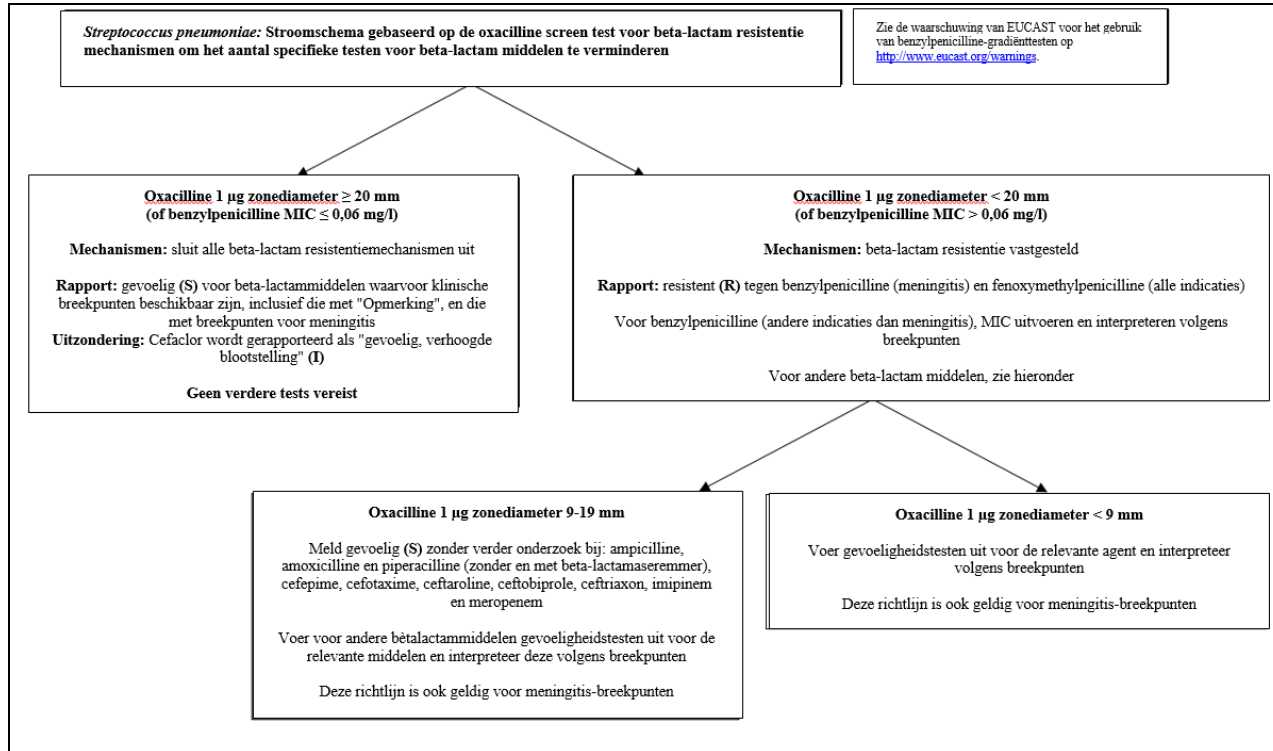
Breekpunten

EUCAST klinische MIC-breekpunten voor piperacilline/tazobactam (EUCAST klinische breekp/untentabel versie 12.0, geldig vanaf 01-01-2022). Voor gevoeligheidstesten is de concentratie van tazobactam vastgesteld op 4 mg/L.

Pathogeen	Soortgerelateerde breekpunten ($S \leq R >$), mg/L piperacilline
<i>Enterobacterales</i> (voorheen Enterobacteriën)	8/8 ¹
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0.001/16 ¹
Staphylococcus soorten	2,3,4
<i>Enterococcus</i> -soorten	- ⁵
Streptococcus groepen A, B, C en G	- ⁶
Streptococcus <i>pneumoniae</i> ⁷	-8,12

Viridans groep streptokokken ⁷	- ^{9, 10}
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.25/0.25 ¹
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- ¹¹
Anaërobe bacteriën	
<i>Bacteriën spp.</i>	8/8 ¹
<i>Prevotella spp.</i>	0.5/0.5 ¹
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0.5/0.5 ¹
<i>Clostridium perfringens</i>	0.5/0.5 ¹
<i>Cutibacterium acnes</i>	0.25/0.25 ¹
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4 ¹
<i>Vibrio spp.</i>	1/1 ¹
Niet-soortgerelateerde (PK/PD) breekpunten	8/16 ¹
<p>¹ Voor gevoeligheidstesten is de concentratie tazobactam vastgesteld op 4 mg/l.</p> <p>² De meeste stafylokokken zijn producenten van penicillinase en sommige zijn resistent tegen methicilline. Elk mechanisme maakt ze resistent tegen benzylpenicilline, fenoxymethylpenicilline, ampicilline, amoxicilline, piperacilline en ticarcilline. Stafylokokken die gevoelig zijn voor benzylpenicilline en cefoxitine kunnen worden gerapporteerd als gevoelig voor alle penicillines. Stafylokokken die resistent zijn tegen benzylpenicilline maar gevoelig voor cefoxitine, zijn gevoelig voor combinaties van -lactamaseremmers, de isoxazolylicillines (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline en flucloxacilline) en nafcilline. Bij oraal toegediende middelen moet erop worden gelet dat voldoende blootstelling op de plaats van infectie wordt bereikt. Stafylokokken die resistent zijn tegen cefoxitine, zijn resistent tegen alle penicillines.</p> <p>³ De meeste stafylokokken zijn producenten van penicillinase en sommige zijn resistent tegen methicilline. Elk mechanisme maakt ze resistent tegen benzylpenicilline, fenoxymethylpenicilline, ampicilline, amoxicilline, piperacilline en ticarcilline. Geen enkele momenteel beschikbare methode kan op betrouwbare wijze de penicillinaseproductie detecteren in alle soorten stafylokokken, maar methicillineresistentie kan worden gedetecteerd met cefoxitine zoals beschreven.</p> <p>⁴ Ampicillinegevoelig <i>S. saprophyticus</i> is mecA-negatief en gevoelig voor ampicilline, amoxicilline en piperacilline (zonder of met een bètalactamaseremmer).</p>	

- ⁵ Gevoeligheid voor ampicilline, amoxicilline en piperacilline (met en zonder bètalactamaseremmer) kan worden afgeleid uit ampicilline. Ampicilline-resistentie komt niet vaak voor bij *E. faecalis* (bevestig met MIC), maar komt vaak voor bij *E. faecium*.
- ⁶ De gevoeligheid van Streptococcus-groepen A, B, C en G voor penicillines wordt afgeleid uit de gevoeligheid voor benzylpenicilline, met uitzondering van fenoxymethylpenicilline en isoxazolylpenicillines voor Streptococcus-groep B.
- ⁷ De toevoeging van een bèta-lactamaseremmer voegt geen klinisch voordeel toe.
- ⁸ Gevoeligheid afgeleid van ampicilline (andere indicaties dan meningitis).
- ⁹ Benzylpenicilline (MIC of schijfdiffusie) kan worden gebruikt om te screenen op bètalactamresistentie bij viridans-groepstreptokokken. Van isolaten die screen negatief zijn, kan worden gemeld dat ze gevoelig zijn voor bètalactammiddelen waarvoor klinische breekpunten zijn vermeld (inclusief die met "Opmerking"). Isolaten die screen positief zijn, moeten worden getest op gevoeligheid voor afzonderlijke agentia of als resistent worden gemeld.
- ¹⁰ Voor benzylpenicilline-screening-negatieve isolaten (remmingszone ≥ 18 mm of MIC $\leq 0,25$ mg/L) kan de gevoeligheid worden afgeleid uit benzylpenicilline of ampicilline. Voor benzylpenicilline-screen-positieve isolaten (remmingszone 0,25 mg/L) wordt de gevoeligheid afgeleid uit ampicilline.
- ¹¹ Gevoeligheid kan worden afgeleid uit amoxicilline-clavulaanzuur.
- ¹² De oxacilline 1 μ g schijfdiffusie screening test of een benzylpenicilline MIC test wordt gebruikt om beta-lactam resistentiemechanismen uit te sluiten. Wanneer de screening negatief is (oxacilline-inhibitiezone ≥ 20 mm, of benzylpenicilline MIC $\leq 0,06$ mg/l) kunnen alle beta-lactammiddelen waarvoor klinische breekpunten beschikbaar zijn, inclusief die met "Opmerking", zonder verdere tests als gevoelig worden gerapporteerd, behalve voor cefaclor, dat, indien gerapporteerd, als "gevoelig, verhoogde blootstelling" moet worden gerapporteerd (I). Wanneer de screening positief is (oxacillinezone < 20 mm, of benzylpenicilline MIC $> 0,06$ mg/l), zie stroomschema hieronder.



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

Aerobic Gram-positive micro-organisms

Enterococcus faecalis (alleen voor ampicilline of penicilline gevoelige isolaten)
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus (Alleen meticilline-gevoelige isolaten)
Staphylococcus species, coagulase negative (Alleen meticilline-gevoelige isolaten)
Streptococcus agalactiae (Groep B streptokokken)[†]
Streptococcus pyogenes (Groep A streptokokken)[†]

Aerobe gramnegatieve micro-organismen

Citrobacter koseri
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Proteus mirabilis

Anaerobe grampositieve micro-organismen <i>Clostridium species</i> <i>Eubacterium species</i> <i>Anaërobe grampositieve kokken</i> ††
Anaerobe gramnegatieve micro-organismen <i>Bacteroides fragilis</i> groep <i>Fusobacterium species</i> <i>Porphyromonas species</i> <i>Prevotella species</i>

SOORTEN WAARBIJ VERKREGEN RESISTENTIE PROBLEMEN KAN OPLEVEREN
<u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> † <i>Streptococcus viridans group</i> †
<u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter species</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia species</i>
INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN
<u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella species</i> <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
† 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 <i>S. pyogenes</i> .
†† Inclusief <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> en <i>Peptostreptococcus spp.</i>

Merino Trial (bloedstroominfecties door ESBL-producenten)

In een prospectief, non-inferioriteit, parallelle groep, gepubliceerde gerandomiseerde klinische studie, resulteerde definitieve (d.w.z. op basis van in vitro bevestigde gevoeligheid) behandeling met

piperacilline/tazobactam, vergeleken met meropenem, niet in een non-inferieure mortaliteit na 30 dagen bij volwassen patiënten met ceftriaxon-ongevoelige *E. coli* of *K. pneumoniae* bloedbaaninfecties.

Een totaal van 23 van de 187 patiënten (12,3%) gerandomiseerd naar piperacilline/tazobactam voldeden aan de primaire uitkomst van mortaliteit na 30 dagen vergeleken met 7 van de 191 (3,7%) gerandomiseerd naar 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 populatie per protocol, waarbij 18 van de 170 patiënten (10,6%) voldeden aan de primaire uitkomstmaat in een piperacilline/tazobactam-groep 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 naar meropenem (risicoverschil, 6,2% [95% BI – 15,5 tot 3,1%]; P = 0,19). Voor secundaire uitkomsten waren statistische tests 2-zijdig, met een P <0,05 als significant beschouwd.

In deze studie werd een mortaliteitsonbalans tussen onderzoeksgroepen gevonden. Er werd verondersteld dat sterfgevallen in de piperacilline/tazobactam-groep verband hielden met onderliggende ziekten en niet met de bijkomende infectie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De piekconcentraties piperacilline en tazobactam na toediening van 4 g / 0,5 g in 30 minuten via intraveneuze infusie zijn respectievelijk 298 µg/ml en 34 µg/ml.

Distributie

Zowel van piperacilline als van tazobactam is ongeveer 30% gebonden aan plasma-eiwitten. De eiwitbinding van piperacilline en die van tazobactam worden niet beïnvloed door de aanwezigheid van de andere verbinding. De eiwitbinding van de metaboliet van tazobactam is verwaarloosbaar.

Piperacilline / tazobactam wordt naar veel plaatsen in weefsels en lichaamsvloeistoffen gedistribueerd, waaronder het darmslijmvlies, de galblaas, longen, gal en botten. De gemiddelde weefselconcentraties zijn over het algemeen 50% tot 100% van de plasmaconcentraties. De distributie in cerebrosпинаal vocht is laag bij proefpersonen met niet-ontstoken meninges, net als bij andere penicillines.

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

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

Tazobactam veroorzaakt geen significante veranderingen in de farmacokinetiek van piperacilline. Piperacilline lijkt de klaring van tazobactam enigszins te verlagen.

Speciale populaties

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

Dit product dient niet gemengd of gelijktijdig toegediend te worden met alle aminoglycosiden. Het mengen van bètalactamantibiotica met een aminoglycoside *in vitro* kan resulteren tot een aanzienlijke inactivatie van het aminoglycoside.

Piperacilline/tazobactam dient niet met andere stoffen in een injectiespuit of infuuszak gemengd te worden aangezien de compatibiliteit niet vastgesteld is.

Piperacilline/tazobactam dient gescheiden van andere geneesmiddelen te worden toegediend via een infusie tenzij de compatibiliteit bewezen is.

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

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

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend:

2 jaar

Na reconstitutie (en verdunning):

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 24 uur bij 20-25 °C en gedurende 48 uur bij 2-8 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct na het openen te worden gebruikt.

Indien het product niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en -condities voorafgaande aan de toediening, en deze mogen gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8 °C, tenzij de reconstitutie/verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacons:

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 g/250 mg:

30 ml glazen flacon type III, met gehalogeneerde butylrubberen stop en aluminium overseal met flip-off deksel.

Verpakkingsgrootten van 1, 5, 10, 12 en 50 flacons.

4 g/500 mg:

100 ml glazen fles type II, met gehalogeneerde butylrubberen stop en aluminium overseal met flip-off deksel.

50 ml glazen fles type II, met gehalogeneerde butylrubberen stop en aluminium overseal met flip-off deksel.

Verpakkingsgrootten van 1, 5, 10, 12 en 50 flessen.

50 ml glazen injectieflacon type III, met gehalogeneerde butylrubberen stop en een flip-off dop van 20 mm.

50 ml glazen injectieflacon type II, met gehalogeneerde butylrubberen stop en een flip-off dop.

Verpakkingsgrootten van 1, 5, 10, 12 en 50 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De reconstitutie en verdunning dient plaats te vinden onder aseptische omstandigheden. De oplossing moet vóór toediening visueel gecontroleerd worden op de aanwezigheid van zichtbare deeltjes of verkleuringen. De oplossing mag alleen gebruikt worden als hij helder is en geen zichtbare deeltjes bevat.

Intraveneus gebruik

Reconstitueer elke flacon/fles met het volume oplosmiddel dat is aangegeven in de onderstaande tabel. Gebruik hiervoor één van de verenigbare oplosmiddelen voor reconstitutie. Zwenk de flacon totdat het poeder is opgelost. Bij constant zwenken duurt het reconstitueren doorgaans niet langer dan 3 minuten (zie voor overige instructies hieronder).

Inhoud van de injectieflacon/fles	Volume oplosmiddel* dat aan de injectieflacon/fles moet worden toegevoegd
2 g / 250 mg (2 g piperacilline en 250 mg tazobactam)	10 ml
4 g / 500 mg (4 g piperacilline en 500 mg tazobactam)	20 ml

*Verenigbare oplosmiddelen voor reconstitutie:

- water voor injectie;
- natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing in water voor injectie;
- glucose 50 mg/ml (5%) oplossing in water voor injectie;
- glucose 50 mg/ml (5%) oplossing in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing.

De gereconstitueerde oplossingen dienen met een injectiespuit uit de injectieflacon/fles te worden opgezogen. Wanneer reconstitutie is uitgevoerd volgens de gegeven aanwijzingen, levert de inhoud

van de flacon/fles die met de injectiespuit wordt opgezogen de hoeveelheid piperacilline en tazobactam die op het etiket staan vermeld.

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

- natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing in water voor injectie;
- glucose 50 mg/ml (5%) oplossing in water voor injectie;
- dextran (graad 40) 60mg/ml (6%) oplossing in natriumchloride 9mg/ml (0,9%) oplossing.

Gelijktijdige toediening met aminoglycosiden

Vanwege de *in-vitro*-inactivatie van het aminoglycoside door bètalactam-antibiotica, worden Piperacilline/Tazobactam Sandoz en het aminoglycoside aanbevolen voor gescheiden toediening. Piperacilline/Tazobactam Sandoz en het aminoglycoside dienen afzonderlijk te worden gereconstitueerd en verdund wanneer gelijktijdige behandeling met aminoglycosiden geïndiceerd is.

In omstandigheden waarin gelijktijdige toediening wordt aanbevolen, is Piperacilline/Tazobactam Sandoz compatibel voor gelijktijdige gelijktijdige toediening via infusie op de Y-plaats, alleen met de volgende aminoglycosiden onder de volgende omstandigheden:

Aminoglycoside	Piperacillin/Tazobactam Dosis	Piperacillin/Tazobactum verdunningsmiddel (ml)	Aminoglycoside concentratiebereik* (mg/ml)	Aanvaardbare verdunningsmiddelen
Amikacine	2 g / 0.25 g 4 g / 0.5 g	50, 100, 150	1.75 – 7.5	0.9% sodium chloride of 5% glucose
Gentamicine	2 g / 0.25 g 4 g / 0.5 g	50, 100, 150	0.7 – 3.32	0.9% sodium chloride of 5% glucose

* De dosis aminoglycoside moet worden gebaseerd op het gewicht van de patiënt, de infectiestatus (ernstig of levensbedreigend) en de nierfunctie (creatinineklaring).

De verenigbaarheid van piperacilline/tazobactum met andere aminoglycosiden is niet vastgesteld. Alleen de concentratie en verdunningsmiddelen voor amikacine en gentamicine met de dosis piperacilline/tazobactum die in de bovenstaande tabel staan vermeld, zijn geschikt bevonden voor gelijktijdige toediening via infusie op de Y-plaats. Gelijktijdige gelijktijdige toediening via de Y-plaats op een andere manier dan hierboven vermeld kan leiden tot inactivering van het aminoglycoside door Piperacilline/tazobactum.

Zie voor onverenigbaarheden rubriek 6.2.

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

Uitsluitend voor éénmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing weggooien.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 34089
RVG 34090

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juli 2009
Datum van laatste hernieuwing: 22 juni 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.4, 4.8, 5.1 en 6.6: 18 januari 2023