

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tazocin 2 g/0,25 g poeder voor oplossing voor infusie

Tazocin 4 g/0,5 g poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat piperacilline (onder de vorm van natriumzout) equivalent aan 2 g en tazobactam (onder de vorm van natriumzout) equivalent aan 0,25 g.

Elke injectieflacon bevat piperacilline (onder de vorm van natriumzout) equivalent aan 4 g en tazobactam (onder de vorm van natriumzout) equivalent aan 0,5 g.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon Tazocin 2 g/0,25 g bevat 130 mg natrium.

Elke injectieflacon Tazocin 4 g/0,5 g bevat 261 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tazocin is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen en kinderen ouder dan 2 jaar (zie rubrieken 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 weke delen (waaronder diabetische voet-infecties)

Behandeling van patiënten met bacteriëmie die gepaard gaat, of waarvan wordt vermoed dat die gepaard gaat, met een van de hierboven genoemde infecties.

Tazocin 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 veroorzaakt door *Extended-Spectrum-Beta-Lactamase* (ESBL)-producerende *E. coli* en *K. pneumoniae* (niet gevoelig voor ceftriaxon), wordt niet aanbevolen bij volwassen patiënten, zie rubriek 5.1.

Kinderen in de leeftijd van 2 tot 12 jaar

- Gecompliceerde intra-abdominale infecties

Tazocin 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 dosis en de frequentie van Tazocin 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 per indicatie of aandoening voor volwassene en adolescente patiënten:

Behandelfrequentie	Tazocin 4 g/0,5 g
Om de 6 uur	Ernstige pneumonie
	Neutropenische volwassenen met 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 weke delen (waaronder diabetische voet-infecties)

Patiënten met een verminderde nierfunctie

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

Creatinineklaring (ml/min)	Tazocin (aanbevolen dosering)
>40	Geen dosisaanpassing 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 tijd 30%-50% van de piperacilline verwijdert.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing 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.

Pediatische patiënten (leeftijd 2-12 jaar)

Infecties

In de volgende tabel staan de behandel frequentie en de dosis vermeld op basis van lichaamsgewicht voor kinderen van 2-12 jaar per indicatie of aandoening:

Dosis per gewicht en behandel frequentie	Indicatie/aandoening
80 mg piperacilline/10 mg tazobactam per kg lichaamsgewicht/om de 6 uur	Neutropenische kinderen met koorts, waarvan vermoed wordt dat deze wordt veroorzaakt door bacteriële infecties*
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 dosis in een periode van 30 minuten.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

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

Creatinineklaring (ml/min)	Tazocin (aanbevolen dosering)
>50	Geen dosisaanpassing nodig.
≤50	70 mg piperacilline/8,75 mg tazobactam/kg om de 8 uur

Bij kinderen die hemodialyse 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 Tazocin bij kinderen van 0-2 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit gecontroleerde klinische onderzoeken.

Behandelduur

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 pathoge(n)en en de klinische en bacteriologische vooruitgang van de patiënt.

Wijze van toediening

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

Een voorgeschiedenis van acute ernstige allergische reactie op andere bètalactam-verwante werkzame stoffen (bijv. 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 Tazocin wordt gestart, dient een zorgvuldige ondervraging plaats te vinden over eerdere overgevoeligheidsreacties op penicillines, andere bètalactam-agentia (bijv. cefalosporine, monobactam of carbapenem) en andere allergenen. Ernstige en in sommige gevallen fatale overgevoeligheidsreacties (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.

Er zijn meldingen geweest van overgevoeligheidsreacties die zich ontwikkelden tot het Kounis-syndroom (acute allergische kransslagaderspasme die kan resulteren in een myocardinfarct, zie rubriek 4.8).

Tazocin kan ernstige bijwerkingen op de huid veroorzaken zoals Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen en acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (zie rubriek 4.8). Als patiënten last krijgen van rash moeten ze nauwgezet worden gecontroleerd en dient Tazocin te worden gestaakt als de laesies erger worden.

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

Rabdomyolyse werd gemeld bij het gebruik van Tazocin. Als er tekenen of symptomen van rabdomyolyse worden waargenomen, dient Tazocin te worden stopgezet en een geschikte behandeling te worden gestart.

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 Tazocin te worden gestaakt.

Behandeling met Tazocin 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 renaal falen. 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 neurologische complicaties optreden in de vorm van convulsies (insulten), in het bijzonder bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.8).

Tazocin 2 g/0,25 g

Dit middel bevat 130 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 6,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Tazocin 4 g/0,5 g

Dit middel bevat 261 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 13% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Hiermee dient rekening gehouden te worden bij patiënten op een natriumarm dieet.

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 raadzaam zijn.

Verminderde nierfunctie

Vanwege de potentiële nefrotoxiciteit (zie rubriek 4.8) is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van piperacilline/tazobactam bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij patiënten die hemodialyse ondergaan. Intraveneuze doseringen en toedieningsintervallen dienen te worden aangepast aan de mate van de vermindering van de nierfunctie (zie rubriek 4.2).

In een secundaire analyse met gegevens van een groot multicentrisch, gerandomiseerd-gecontroleerd onderzoek waarbij glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) werd onderzocht na toediening van vaak gebruikte antibiotica bij ernstig zieke patiënten, werd het gebruik van piperacilline/tazobactam geassocieerd met een lager percentage omkeerbare GFR-verbetering in vergelijking met de andere antibiotica. Uit deze secundaire analyse kan geconcludeerd worden dat piperacilline/tazobactam de oorzaak was van een vertraagd nierherstel bij deze patiënten.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet-depolariserende spierverslappers

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

Anticoagulantia

Bij gelijktijdige toediening van heparine, orale anticoagulantia en andere stoffen die het bloedstollingssysteem kunnen beïnvloeden, waaronder de trombocytenfunctie, dienen gepaste stollingstests vaker te worden uitgevoerd en regelmatig te worden gecontroleerd.

Methotrexaat

Piperacilline kan de uitscheiding van methotrexaat verminderen; daarom dienen de serumspiegels van methotrexaat bij patiënten te worden gecontroleerd 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 een licht of matig verminderde nierfunctie. De farmacokinetiek van piperacilline, tazobactam en de M1-metabooliet werden ook niet significant veranderd door toediening van tobramycine.

Inactivatie van tobramycine en gentamicine door piperacilline werd aangetoond bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie.

Voor informatie over het toedienen van piperacilline/tazobactam met aminoglycosiden, zie rubrieken 6.2 en 6.6.

Vancomycine

Uit onderzoeken bleek een verhoogde incidentie van acuut nierletsel bij patiënten die gelijktijdig piperacilline/tazobactam en vancomycine kregen toegediend in vergelijking met vancomycine alleen (zie rubriek 4.4). Uit enkele van deze onderzoeken bleek dat de interactie afhankelijk is van de dosis vancomycine.

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

Effecten op laboratoriumtests

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

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

De directe Coombs-test kan positief zijn.

De *Platelia Aspergillus* EIA-test van Bio-Rad Laboratories kan bij patiënten die Tazocin krijgen, leiden tot vals-positieve resultaten. Er zijn kruisreacties gemeld met polysachariden 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 Tazocin 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 Tazocin 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 zwaarder weegt dan 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 invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst gemelde bijwerking (die bij 1 op de 10 patiënten voorkomt) is diarree.

De ernstigste bijwerkingen pseudomembraneuze colitis en toxische epidermale necrolyse komen bij 1 tot 10 op de 10.000 patiënten voor. De frequenties van pancytopenie, anafylactische shock en Stevens-Johnson-syndroom kunnen met de huidige beschikbare gegevens niet worden bepaald.

In de onderstaande tabel staan de bijwerkingen vermeld per systeem/orgaanklasse en MedDRA-voorkeursterm. 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)	Frequentie onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Candida-infectie*		Pseudo-membraneuze colitis	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		trombocytopenie, anemie*	leukopenie	agranulocytose	pancytopenie*, neutropenie, hemolytische anemie*, trombocytose*, eosinofilie*
Hartaandoeningen					Kounis-syndroom***

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Frequentie onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteem aandoeningen					anafylactoïde shock*, anafylactische shock*, anafylactoïde reactie*, anafylactische reactie*, overgevoeligheid*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			hypokaliëmie		
Psychische stoornissen		insomnia			delirium*
Zenuwstelselaandoeningen		hoofdpijn	convulsies*		
Bloedvataandoeningen			hypotensie, flebitis, tromboflebitis, overmatig blozen		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen				bloedneus	eosinofiele pneumonie
Maagdarmstelselaandoeningen	diarree	abdominale pijn, braken, constipatie, nausea, dyspepsie		stomatitis	
Lever- en gelaandoeningen					hepatitis*, geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen		rash, pruritus	erythema multiforme*, urticaria, rash maculopapulair*	toxische epidermale necrolyse*	Stevens-Johnson-syndroom*, exfoliatieve dermatitis, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP)*, bulleuze dermatitis, lineaire IgA-dermatose*, purpura
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			artralgie, myalgie		rabdomyolyse*
Nier- en urinewegaandoeningen					renaal falen, tubulointerstitiële nefritis*
Algemene aandoeningen		pyrexie, injectieplaatsreactie	koude rillingen		

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Frequentie onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
toedieningsplaatsstoornissen					
Onderzoeken		alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, eiwit totaal verlaagd, bloedalbumine verlaagd, directe Coombs-test positief, bloedcreatinine verhoogd, bloedalkalische fosfatase verhoogd, bloedureum verhoogd, geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd	bloedglucose verlaagd, bloedbilirubine verhoogd, protrombinetijd verlengd		bloedingstijd verlengd, gamma-glutamyltransferase verhoogd

* Postmarketing vastgestelde bijwerkingen

** Acut coronair syndroom geassocieerd met een allergische reactie

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

Effecten van de bètalactamantibioticaklasse

Bètalactamantibiotica, waaronder piperacilline tazobactam, kunnen symptomen van encefalopathie en convulsies veroorzaken (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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

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 renaal falen).

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, en dient afgestemd te zijn op de klinische verschijnselen van de patiënt.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Tazobactam, een bètalactam dat structureel verwant is 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 doordat vele bètalactamase-producerende bacteriën die resistentie hebben verworven tegen piperacilline alleen nu ook gevoelig zijn.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

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

Resistentiemechanisme

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

- Inactivatie van de piperacilline-component door de bètalactamases die niet geremd worden door tazobactam: bètalactamases van de moleculaire klassen B, C en D.
- Verandering van penicilline-bindende eiwitten (PBP's, *Penicillin Binding Proteins*), waardoor de affiniteit van piperacilline voor de moleculaire bindingsplaats in bacteriën wordt verlaagd.

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

Breekpunten

Klinische MRC-breekpunten volgens EUCAST voor piperacilline/tazobactam (tabel klinische breekpunten volgens EUCAST versie 12.0, geldig sinds 01-01-2022). Voor het testen van de gevoeligheid is de concentratie tazobactam vastgezet op 4 mg/l.

Pathoog	Soortgerelateerde breekpunten (S≤/R>), mg/l piperacilline
<i>Enterobacterales</i> (voorheen <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0,001/16 ¹
<i>Staphylococcus</i> species	- ²
<i>Enterococcus</i> species	- ³
<i>Streptococcus</i> groepen A, B, C, en G	- ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- ⁵
Streptokokken uit de viridans-groep	- ⁶
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- ⁷
<i>Bacteroides</i> species (met uitzondering van <i>B.thetaiotaomicron</i>)	8/8
<i>Prevotella</i> species	0,5/0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
<i>Vibrio</i> species	1/1
Niet-soortgerelateerde (PK/PD) breekpunten	8/16

¹ Voor verschillende agentia heeft EUCAST breekpunten geïntroduceerd die wildtype organismen (organismen zonder fenotypisch detecteerbare verworven resistentiemechanismen tegen het agens) categoriseren als “Gevoelig, verhoogde blootstelling (I)” in plaats van “Gevoelig, standaarddoseringsschema (S)”. Gevoelige breekpunten voor deze agens-organisme combinaties worden vermeld als willekeurige, “off scale” breekpunten van S≤0,001 mg/l.

² De meeste stafylokokken zijn penicillinaseproducenten en sommige zijn resistent tegen methicilline. Beide mechanismen maken hen resistent tegen benzylpenicilline, fenoxymethylpenicilline, ampicilline, amoxicilline, piperacilline en ticarcilline. Stafylokokken die in tests gevoelig zijn voor benzylpenicilline en cefoxitine, kunnen als gevoelig voor alle penicillines worden gemeld. Stafylokokken die in tests resistent zijn tegen benzylpenicilline maar gevoelig zijn voor cefoxitine zijn gevoelig voor β-lactamaseremmer combinaties, de isoxazolylicillines (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline en flucloxacilline) en nafcilline. Bij oraal toegediende agentia moet erop worden gelet dat er voldoende blootstelling op de plaats van de infectie wordt bereikt. Stafylokokken die in tests resistent zijn tegen cefoxitine zijn resistent tegen alle penicillines. *S. saprophyticus* die gevoelig is voor ampicilline is *mecA*-negatief en is gevoelig voor ampicilline, amoxicilline en piperacilline (al dan niet met een bètalactamaseremmer).

³ Gevoeligheid voor ampicilline, amoxicilline en piperacilline (al dan niet met een bètalactamaseremmer) kan van ampicilline worden afgeleid. Ampicillineresistentie komt soms voor bij *E. faecalis* (te bevestigen met MRC) maar komt vaak voor bij *E. faecium*.

⁴ De gevoeligheid van groep A-, B-, C- en G-*Streptococcus* voor penicillines wordt afgeleid van de gevoeligheid voor benzylpenicilline met uitzondering van fenoxymethylpenicilline en isoxazolylicillines voor groep B-*Streptococcus*. Groep A-, B-, C- en G-*Streptococcus* produceren geen bètalactamase. Toevoeging van een bètalactamaseremmer levert geen klinisch voordeel op.

⁵ De 1 µg-oxacillinescreeningstest (disk) of een MRC-test met benzylpenicilline wordt gebruikt om bètalactamresistentiemechanismen uit te sluiten. Bij een negatieve screeningstest (oxacilline-inhibitiezone ≥20 mm of MRC-test met benzylpenicilline ≤0,06 mg/l) kunnen alle bètalactammiddelen waarvoor klinische breekpunten beschikbaar zijn, waaronder die met “Opmerking”, zonder verdere tests als gevoelig worden gemeld, met uitzondering van cefaclor, die in geval van melding gemeld moet worden als “Gevoelig, verhoogde blootstelling (I)”. *Streptococcus pneumoniae* produceert geen bètalactamase. Toevoeging van een bètalactamaseremmer levert geen klinisch voordeel op. Gevoeligheid afgeleid van ampicilline (MRC of zonediameter).

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

⁷ Gevoeligheid kan van amoxicilline-clavulaanzuur worden afgeleid.

Gevoeligheid

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

Groepering van relevante soorten op basis van gevoeligheid voor piperacilline/tazobactam
DOORGAANS GEVOELIGE SOORTEN
<u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (uitsluitend ampicilline- of penicillinegevoelige isolaten) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (uitsluitend methicilline-gevoelige isolaten) <i>Staphylococcus</i> species, <i>coagulase-negatief</i> (uitsluitend methicilline-gevoelige isolaten) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Groep B-streptokokken) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (Groep A-streptokokken) [†]
<u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobe grampositieve micro-organismen</u> <i>Clostridium</i> species <i>Eubacterium</i> species Anaerobe grampositieve kokken ^{††}
<u>Anaerobe gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -groep <i>Fusobacterium</i> species <i>Porphyromonas</i> species <i>Prevotella</i> species
SOORTEN WAARBIJ VERWORVEN RESISTENTIE PROBLEMEN KAN OPLEVEREN
<u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] <i>Streptococcus viridans</i> groep [†]
<u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> species <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</i> species
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</i> species

SOORTEN WAARBIJ VERWORVEN RESISTENTIE PROBLEMEN KAN OPLEVEREN

Ochrobactrum anthropi
Stenotrophomonas maltophilia

Overige micro-organismen

Chlamydophila pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

† Streptokokken zijn geen β -lactamase-producerende bacteriën; resistentie in deze organismen is het gevolg van veranderingen in penicilline-bindende eiwitten (PBP's) en hierdoor zijn gevoelige isolaten uitsluitend gevoelig voor piperacilline. Er is geen melding gemaakt van penicillineresistentie bij *S. pyogenes*.

†† Waaronder *Anaerococcus*, *Finegoldia*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus*, en *Peptostreptococcus* spp.

Merino-onderzoek (bloedbaaninfecties veroorzaakt door ESBL-producenten)

In een gepubliceerd, prospectief, gerandomiseerd klinisch non-inferioriteitsonderzoek met parallelle groepen leidde een definitieve (d.w.z. gebaseerd op *in-vitro* bevestigde gevoeligheid) behandeling met piperacilline/tazobactam, in vergelijking met meropenem, niet tot een non-inferieure 30-daagse mortaliteit bij volwassen patiënten met *E. coli* of *K. pneumoniae* bloedbaaninfecties die niet gevoelig waren voor ceftriaxon.

In totaal voldeden 23 van de 187 patiënten (12,3%) die waren gerandomiseerd naar piperacilline/tazobactam aan de primaire uitkomst van mortaliteit bij 30 dagen, in vergelijking met 7 van de 191 patiënten (3,7%) die waren 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 per-protocol-populatie, waarbij 18 van de 170 patiënten (10,6%) voldeden aan de primaire uitkomst in een piperacilline/tazobactam-groep, in vergelijking met 7 van de 186 (3,8%) in de meropenem-groep (risicoverschil, 6,8% [1-zijdig 97,5%-BI, – ∞ tot 12,8%]; $P = 0,76$ voor non-inferioriteit).

Klinische en microbiologische oplossing (secundaire uitkomsten) op dag 4 deed zich voor bij 121 van de 177 patiënten (68,4%) in de piperacilline/tazobactam-groep, in vergelijking met 138 van de 185 patiënten (74,6%) die waren gerandomiseerd naar meropenem (risicoverschil, 6,2% [95%-BI – 15,5 tot 3,1%]; $P = 0,19$). Voor secundaire uitkomsten waren de statistische tests 2-zijdig, waarbij een $P < 0,05$ als significant werd beschouwd.

In dit onderzoek werd een wanverhouding van de mortaliteit tussen de onderzoeksgroepen geconstateerd. Er werd verondersteld dat de sterfgevallen in de piperacilline/tazobactam-groep eerder gerelateerd waren aan onderliggende ziekten dan aan de gelijktijdige 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 $\mu\text{g/ml}$ en 34 $\mu\text{g/ml}$.

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 metabooliet van tazobactam is verwaarloosbaar.

Piperacilline/tazobactam wordt naar veel plaatsen in weefsels en lichaamsvloeistoffen gedistribueerd, waaronder het darmslijmvlies, de galblaas, longen, gal en botten. De gemiddelde weefselconcentraties zijn

over het algemeen 50% tot 100% van de plasmaconcentraties. De distributie in cerebrospinaal vocht is laag bij proefpersonen met niet-ontstoken meninges, net als bij andere penicillines.

Biotransformatie

Piperacilline wordt gemetaboliseerd tot een desethylmetabooliet met weinig microbiologische activiteit. Tazobactam wordt gemetaboliseerd tot een enkele metabooliet waarvan werd 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 metabooliet ervan worden primair via de nieren uitgescheiden, waarbij 80% van de toegediende dosis als onveranderde verbinding en de rest als de enkele metabooliet aanwezig is. Piperacilline, tazobactam en desethylpiperacilline worden ook in de gal uitgescheiden.

Na toediening van een enkelvoudige 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 halfwaardetijd van piperacilline en van tazobactam is bij patiënten met levercirrose respectievelijk ongeveer 25% en 18% hoger dan bij gezonde personen.

De halfwaardetijd van piperacilline en tazobactam stijgt bij afnemende creatinineklaring. De halfwaardetijd van piperacilline en tazobactam stijgt 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 tazobactammetabooliet. 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 tazobactammetabooliet.

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 kinderen met een leeftijd van 2-9 maanden. Het populatiegemiddelde (SE) voor het distributievolumen van piperacilline bedraagt 0,243 (0,011) l/kg en is onafhankelijk van de leeftijd.

Oudere patiënten

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

Ras

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

In een vruchtbaarheidsonderzoek en algemeen onderzoek naar de effecten op de reproductie bij ratten, waarbij tazobactam of de combinatie piperacilline/tazobactam intraperitoneaal werd toegediend, is een afname gemeld van het aantal jongen per worp en een toename van het aantal foetussen met vertraagde ossificatie en variaties 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 (verlaagd 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

Dinatriumedetaat (EDTA)
Citroenzuurmonohydraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

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

Tazocin mag niet met andere stoffen worden gemengd in een injectiespuit of een infusiefles, omdat de verenigbaarheid niet is vastgesteld.

Vanwege chemische instabiliteit dient Tazocin niet te worden gebruikt in oplossingen die uitsluitend natriumbicarbonaat bevatten.

Tazocin dient niet te worden toegevoegd aan bloedproducten of aan hydrolysaten van albumine.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 3 jaar

Gereconstitueerde oplossing in injectieflacon

Chemische en fysische stabiliteit na opening werd aangetoond gedurende maximaal 12 uur bij bewaring in een koelkast bij 2-8°C, wanneer het poeder is gereconstitueerd met een van de verenigbare oplosmiddelen voor reconstitutie (zie rubriek 6.6).

Verdunde gereconstitueerde oplossing, voor infusie

Voor de verdunde gereconstitueerde oplossing is bij gebruik van een van de verenigbare oplosmiddelen in het voorgestelde verdunningsvolume (zie rubriek 6.6) chemische en fysische stabiliteit na opening aangetoond gedurende 12 uur bij bewaring in een koelkast bij 2-8°C.

Vanuit microbiologisch standpunt moeten de gereconstitueerde en verdunde oplossingen onmiddellijk worden gebruikt. Indien deze niet onmiddellijk worden gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer dan 12 uur bij 2-8°C moeten zijn.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacons: Bewaren beneden 25°C.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van 30 ml van type I-glas met een broombutylrubberen stop en flip-off verzegeling.

Injectieflacon van 70 ml van type I-glas met een broombutylrubberen stop en flip-off verzegeling.

Verpakkingsgrootten: 1, 5, 10, 12, 25 of 50 injectieflacons per doos.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Intraveneus gebruik

Reconstitueer elke injectieflacon met het volume oplosmiddel dat is aangegeven in de onderstaande tabel. Gebruik hiervoor één van de verenigbare oplosmiddelen voor reconstitutie. Zwenk de injectieflacon totdat het poeder is opgelost. Bij constant zwenken duurt het reconstitueren doorgaans niet langer dan 5 tot 10 minuten (zie hieronder voor overige instructies).

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

*** Verenigbare oplosmiddelen voor reconstitutie:**

- 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie
- Steriel water voor injecties⁽¹⁾
- Glucose 5%

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

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

- 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie
- Glucose 5%
- Dextran 6% in 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride
- Ringerlactaatoplossing voor injectie
- Hartmannoplossing
- Ringer-acetaat-oplossing
- Ringer-acetaat/malaat-oplossing

Gelijktijdige toediening met aminoglycosiden

Vanwege de *in vitro* inactivatie van aminoglycosiden door bètalactamantibiotica wordt aangeraden om Tazocin en het aminoglycoside gescheiden toe te dienen. Wanneer gelijktijdige behandeling met aminoglycosiden is geïndiceerd, dienen Tazocin en het aminoglycoside gescheiden te worden gereconstitueerd en verdund.

Onder omstandigheden waarin gelijktijdige toediening wordt aanbevolen, is Tazocin alleen met de volgende aminoglycosiden en onder de volgende condities verenigbaar met gelijktijdige infusie via een Y-koppeling:

Aminoglycoside	Tazocin dosis	Volume oplosmiddel voor Tazocin (ml)	Concentratiebereik* aminoglycoside (mg/ml)	Aanvaardbare oplosmiddelen
Amikacine	2 g/0,25 g 4 g/0,5 g	50, 100, 150	1,75-7,5	0,9% natriumchloride of 5% glucose
Gentamicine	2 g/0,25 g 4 g/0,5 g	50, 100, 150	0,7-3,32	0,9% natriumchloride of 5% glucose

*De dosering van het aminoglycoside dient te zijn gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt, de status van de infectie (ernstig of levensbedreigend) en de nierfunctie (creatinineklaring).

De verenigbaarheid van Tazocin met andere aminoglycosiden is niet vastgesteld. Alleen voor de in de bovenstaande tabel vermelde concentratie en oplosmiddelen voor amikacine en gentamicine en de dosis Tazocin is vastgesteld dat ze gelijktijdig kunnen worden toegediend door infusie via een Y-koppeling. Gelijktijdige toediening via een Y-koppeling op een andere dan de hierboven vermelde wijze kan leiden tot inactivatie van het aminoglycoside door Tazocin.

Zie rubriek 6.2 voor onverenigbaarheden.

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

Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing weggooien.

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

Pfizer NV/SA, Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België.

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

Tazocin 2 g/0,25 g poeder voor oplossing voor infusie: BE662818

Tazocin 4 g/0,5 g poeder voor oplossing voor infusie: BE662819

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04/07/2024

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum goedkeuring van de tekst: 10/2025

BEL 25D16