

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Piperacillin/Tazobactam Eugia 2 g/ 250 mg poeder voor oplossing voor infusie  
Piperacillin/Tazobactam Eugia 4 g/ 500 mg poeder voor oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Eén injectieflacon poeder voor oplossing voor infusie bevat 4,7 mmol (108 mg) natrium.

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

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Eén injectieflacon poeder voor oplossing voor infusie bevat 9,4 mmol (216 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

Piperacillin/Tazobactam Eugia is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen en kinderen ouder dan 2 jaar (zie rubriek 4.2 en 5.1):

#### Volwassenen en adolescenten

- Ernstige pneumonie, met inbegrip van in een ziekenhuis opgelopen en met beademing geassocieerde pneumonie
- 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.

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

Opmerking: Gebruik voor bacteriëmie als gevolg van verlengd- $\beta$ -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

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

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

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

#### Dosering

De dosis en de frequentie van Piperacillin/Tazobactam Eugia zijn afhankelijk van de ernst en de locatie van de infectie en van de verwachte pathogenen.

#### *Volwassen en adolescente patiënten*

#### Infecties

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

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

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

<b>Behandelfrequentie</b>	<b>Piperacillin/Tazobactam Eugia 4 g / 0.5 g</b>
Om de 6 uur	Ernstige pneumonie
	Volwassenen met neutropenie en koorts, waarvan vermoed wordt dat deze wordt veroorzaakt door een bacteriële infectie
Om de 8 uur	Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis)
	Gecompliceerde intra-abdominale infecties
	Infecties van de huid en zachte weefsels (waaronder diabetische infecties van de voet)

#### Patiënten met nierfunctiestoornissen

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

<b>Creatinineklaring (ml/min)</b>	<b>Piperacillin/Tazobactam Eugia (aanbevolen dosering)</b>
> 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 een 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).

*Dosering bij oudere patiënten*

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

*Pediatische patiënten (van 2 tot 12 jaar)*

Infecties

In de volgende tabel staat de behandelrequentie en de dosering vermeld op basis van lichaamsgewicht voor pediatische 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 gecontroleerd worden 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)	Piperacillin/Tazobactam Eugia (aanbevolen dosering)
> 50	Geen dosisaanpassing nodig.
≤ 50	70 mg piperacilline / 8,75 mg tazobactam / kg om de 8 uur

Bij kinderen die haemodialyse ondergaan, dient na elke dialyseperiode een 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 Piperacillin/Tazobactam Eugia 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

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

Piperacillin/Tazobactam Eugia 4 g/ 500 mg 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 piperacilline of tazobactam, of voor een ander aan penicilline verwant antibacterieel agens, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Een voorgeschiedenis van acute ernstige allergische reactie op andere, op betalactam 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 Piperacillin/Tazobactam Eugia wordt gestart, dient een zorgvuldige ondervraging plaats te vinden over eerdere overgevoelighedsreacties op penicillines, andere betalactam-agentia (bijvoorbeeld cefalosporine, monobactam of carbapenem) en andere allergenen. Ernstige en incidentele fatale overgevoelighedsreacties (anafylactische/anafylactoïde reacties, waaronder shock) zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met penicillinen waaronder piperacilline/tazobactam. Deze reacties vinden eerder plaats bij personen van wie geweten is dat ze gevoelig zijn voor meerdere allergenen. Bij ernstige overgevoelighedsreacties moet de behandeling met het antibioticum worden gestaakt en kunnen toediening van epinefrine en andere noodmaatregelen noodzakelijk zijn.

Piperacillin/Tazobactam Eugia kan ernstige cutane bijwerkingen veroorzaken, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen en acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (zie rubriek 4.8). Als patiënten huiduitslag ontwikkelen, moeten zij nauwgezet worden gemonitord, en Piperacillin/Tazobactam Eugia dient te worden stopgezet wanneer de laesies zich uitbreiden.

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 Piperacillin/Tazobactam Eugia te worden gestaakt.

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

Bij sommige patiënten die beta-lactam antibiotica kregen, zijn bloedingen opgetreden. Deze reacties zijn soms geassocieerd met afwijkingen in stollingstests, bijvoorbeeld stollingstijd, trombocytenuitstrooming 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 hematopoetische functie te worden bepaald.

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

Piperacilline/Tazobactam 2 g/ 250 mg bevat 108 mg natrium per injectieflacon, wat overeenkomt 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 bevat 216 mg natrium per injectieflacon, wat overeenkomt met 10,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Hiermee moet rekening worden gehouden als u een natriumarm dieet volgt.

Hypokaliëmie kan optreden 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**

Aangezien de potentiële nefrotoxiciteit (zie rubriek 4.8), moet dit geneesmiddel met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie of bij patiënten met hemodialyse. Intraveneuze dosissen en toedieningsintervallen moeten worden aangepast aan de graad van de nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

In een secundaire analyse, gebruik makende van data van een groot multicenter, gecontroleerde, gerandomiseerde studie waarbij de glomerulaire filtratie snelheid (GFR) werd onderzocht na toediening van vaak gebruikte antibiotica bij ernstig zieke patiënten, werd het gebruik van piperacilline/tazobactam geassocieerd met een tragere verbetering van de reversibele GFR in vergelijking met andere antibiotica. Het besluit van deze secundaire analyse was dat piperacilline/tazobactam bij deze patiënten een vertraagd renaal herstel veroorzaakte.

Het gecombineerde gebruik van piperacilline/tazobactam en vancomycine kan geassocieerd worden met een toegenomen incidentie van acute nierschade (zie rubriek 4.5).

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

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

##### **Niet-depolariserende spierverslappers**

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

##### **Anticoagulantia**

Tijdens gelijktijdige toediening van heparine, orale anticoagulantia of andere stoffen die invloed kunnen hebben op de bloedstolling, inclusief de trombocytenfunctie, moeten de gepaste stollingsparameters vaker worden gemeten en geëvalueerd.

##### **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 penicillinen leidt gelijktijdige toediening van probenecide en piperacilline/tazobactam tot een langere halfwaardetijd en een lagere renale klaring voor zowel piperacilline als tazobactam, de piekplasmaconcentraties van beide stoffen worden echter niet beïnvloed.

##### **Aminoglycosiden**

Piperacilline, alleen of in combinatie met tazobactam, gaf geen significante veranderingen in de farmacokinetiek van tobramycine bij proefpersonen met een normale nierfunctie en met milde of matige nierfunctiestoornissen. De farmacokinetiek van piperacilline, tazobactam en de M1-metabooliet werden ook niet significant veranderd door toediening van tobramycine.

Inactivatie van tobramycine en gentamycine door piperacilline is aangetoond bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie.

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

##### **Vancomycine**

Studies hebben een verhoogde incidentie van acute nierschade gedetecteerd bij patiënten die gelijktijdig piperacilline / tazobactam en vancomycine kregen toegediend in vergelijking met alleen vancomycine (zie section 4.4). Sommige van deze studies meldden dat de interactie afhankelijk is van de dosis vancomycine.

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

##### **Effecten op laboratoriumtesten**

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

Een aantal chemische bepalingmethoden 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 Piperacillin/Tazobactam Eugia krijgen, leiden tot vals-positieve resultaten. Kruisreacties met non-*Aspergillus* polysacchariden en polyfuranosen met Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-test zijn gemeld.

Positieve testresultaten met de hierboven genoemde assays moeten voor patiënten die Piperacillin/Tazobactam Eugia krijgen door middel van andere diagnostische methoden worden bevestigd.

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

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Piperacillin/Tazobactam Eugia bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is ontwikkelingstoxiciteit gebleken, maar geen bewijzen van teratogeniciteit, bij doseringen die maternaal toxisch zijn (zie rubriek 5.3).

Piperacilline en tazobactam passeren de placenta. Piperacilline/tazobactam mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer daar een duidelijke indicatie voor is, d.w.z. alleen wanneer het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's voor de zwangere vrouw en de foetus.

##### Borstvoeding

Piperacilline wordt in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk; de concentraties tazobactam in moedermelk zijn niet onderzocht. Vrouwen die borstvoeding geven, mogen alleen worden behandeld indien de verwachte voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's voor de vrouw en het kind.

##### Vruchtbaarheid

In een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten zijn geen effecten gebleken op de vruchtbaarheid en de paring na intraperitoneale toediening van tazobactam of de combinatie piperacilline/tazobactam (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De meest frequent gemelde bijwerking is diarree (komt voor bij 1 op 10 patiënten)

Onder de meest ernstige bijwerkingen komen pseudo-membraneuze colitis en toxische epidermale

necrolyse voor bij 1 tot 10 op de 10.000 patiënten. De frequenties voor pancytopenie, anafylactische shock en Stevens-Johnsonsyndroom kunnen niet worden bepaald op basis van de huidig beschikbare gegevens.

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.

<b>Systeem /orgaanklasse</b>	<b>Zeerv vaak (≥ 1/10)</b>	<b>Vaak (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Soms (≥ 1/1.000, &lt; 1/100)</b>	<b>Zelden (≥ 1/10.000, &lt; 1/1.000)</b>	<b>Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		<i>Candida infectie</i> *		Pseudo-membraneuze colitis	
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		thrombocytopenie , anemie*	leukopenie	agranulocytose	pancytopenie*, neutropenie, haemolytische anemie*, trombocytose*, eosinofilie*
<b>Immuunsysteem aandoeningen</b>					anafylactoïde shock*, anafylactische shock*, anafylactoïde reaction*, anafylactische reaction*, overgevoelighed*
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			hypokaliëmie		
<b>Psychische stoornissen</b>		slapeloosheid			delirium *
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		hoofdpijn	hartinfarct*		
<b>Bloedvataandoeningen</b>			Hypotensie, flebitis, tromboflebitis, opvliegers		
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen</b>				epistaxis	eosinofiele pneumonie

<b>Maagdarmstelsel aandoeningen</b>	diarree	abdominale pijn, misselijkheid, braken, constipatie, dyspepsie		stomatitis	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>					hepatitis*, geelzucht
<b>Huid- en onderhuidaandoe- ningen</b>		Huiduitslag, pruritus	erythema multiforme*, urticaria, maculopapulai re uitslag*	toxische epidermale necrolyse*	Stevens- Johnson syndroom*, exfoliatieve dermatitis, geneesmiddele nreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*, acuut gegeneraliseer d pustuleus exantheem (AGEP)*, bulleuze dermatitis, purpura
<b>Skeletspierstelsel - en bindweefselaandoe- ningen</b>			Artralgie, myalgie		
<b>Nier- en urinegewaandoe- ningen</b>					nierfalen, tubulointerstitiële nefritis*
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen</b>		pyrexie, reacties op de plaats van injectie	koude rillingen		
<b>Onderzoeken</b>		verhoogd alanineaminotrans feras e, verhoogd aspartaataminotra nsferas e, verlaagd totaal eiwit in bloed , verlaagd bloedalbumine, positieve directe Coombs-test, verhoogd creatinine in bloed,	verlaagd bloedglucose, verhoogd bloedbilirubine, verlengde protrombinetij d		verlengde bloedingstijd, verhoogd gamma- glutamyltransfer ase

		verhoogd alkalische fosfatase in bloed, verhoogd bloedureum, verlengde APTT (activated partialthrombopla stin time)			
--	--	--	--	--	--

\*Bijwerking vastgesteld na het op de markt brengen

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

#### Bèta-lactam-antibiotica klasse-effecten

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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie  
 Postbus 97  
 B-1000 BRUSSEL Madou  
 Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
 e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Er zijn post-marketingmeldingen van overdosering met piperacilline/tazobactam bekend. In de meeste gevallen gaat het om misselijkheid, braken en diarree, zoals ook zijn gemeld met de gebruikelijke aanbevolen dosissen. Patiënten kunnen neuromusculaire excitatie of convulsies ervaren als een hogere dosis dan aanbevolen intraveneus wordt toegediend (vooral in aanwezigheid van nierfalen).

### Behandeling

In geval van overdosering moet de behandeling met piperacilline/tazobactam gestaakt worden. Er is geen specifiek antidotum bekend.

De behandeling moet ondersteunend en symptomatisch zijn volgens de klinische toestand van de patiënt.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

ATC-code: J01C R05

#### Werkingsmechanisme:

Piperacilline, een semisyntetisch breedsppectrumpenicilline, heeft een bactericide werking die berust op een inhibitie van de septum- en celwandsynthese.

Tazobactam, een bèta-lactam dat structureel verwant is met penicillinen, is een remmer van veel Bèta-lactamases, die vaak resistentie tegen penicillinen en cefalosporines veroorzaken, maar het remt geen AmpC-enzymen of metallo-bèta-lactamases. Tazobactam verbreedt het antibiotisch spectrum van piperacilline, waardoor veel bèta-lactamase-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 die bèta-lactamases die niet geremd worden door tazobactam: bèta-lactamases 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-efflux pompen bacteriële resistentie tegen piperacilline/tazobactam veroorzaken of bevorderen, in het bijzonder in gramnegatieve bacteriën.

#### Breekpunten

<b>Klinische MRC-breekpunten volgens EUCAST voor piperacilline/tazobactam (EUCAST Clinical Break point Table Versie 12.0, geldig vanaf 2022-01-01). Voor het testen van de gevoeligheid is de concentratie tazobactam vastgezet op 4 mg/l</b>	
<b>Pathoëen</b>	<b>Soortgerelateerde breekpunten (S &lt; / R &gt;), mg/l piperacilline</b>
<i>Enterobacterales (vroeger Enterobacteriaceae)</i>	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	□0.001/16 <sup>1</sup>
<i>Staphylococcus spp.</i>	- <sup>2</sup>
<i>Enterococcus spp.</i>	- <sup>3</sup>
Streptokokkengroepen A, B, C en G	- <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- <sup>5</sup>
Viridans groep streptokokken	- <sup>6</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.25/0.25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- <sup>7</sup>

<i>Bacteroides spp.</i> (uitgezonderd <i>B.thetaiotaomicron</i> )	8/8
<i>Prevotella spp.</i>	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 spp.</i>	1/1
Niet-soortgerelateerde breekpunten (PK/PD)	8/16

<sup>1</sup>Voor verschillende stoffen heeft EUCAST breekpunten ingevoerd die wild-type organismen in categorieën indelen (organismen zonder fenotypisch detecteerbare verworven resistentiemechanismen voor het product) zoals "Gevoelig, toegenomen blootstelling (I)" in plaats van "Gevoelig, standaard doseringsschema (S)". De gevoeligheidsbreekpunten voor deze combinaties organisme-product worden opgesomd als arbitraire, "buiten schaal" vallende breekpunten van  $S \leq 0,001$  mg/l.

<sup>2</sup>De meeste stafylokokken produceren penicillinase en sommige zijn methicillineresistent. Beide mechanismen maakt hen resistent voor benzylpenicilline, fenoxymethylpenicilline, ampicilline, amoxicilline, piperacilline en ticarcilline. Stafylokokken die gevoelig zijn voor benzylpenicilline en cefoxitine zijn te melden als resistent voor alle penicillines. Stafylokokken die resistent zijn voor benzylpenicilline, maar gevoelig voor cefoxitine, zijn gevoelig voor  $\beta$ -lactamaseremmercombinaties, isoxazolylpenicillines (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline en flucloxacilline) en nafcilline. Voor oraal toegediende producten moet erover gewaakt worden dat de geïnfecteerde locatie voldoende wordt blootgesteld aan het product. Stafylokokken die resistent zijn voor cefoxitine, zijn resistent voor alle penicillines. Ampicillinegevoelige *S. saprophyticus* zijn *mecA*-negatief en gevoelig voor ampicilline, amoxicilline en piperacilline (zonder of met een  $\beta$ -lactamaseremmer).

<sup>3</sup>Gevoeligheid voor ampicilline, amoxicilline en piperacilline (met en zonder  $\beta$ -lactamaseremmer) kan afgeleid worden uit die voor ampicilline. Ampicillineresistentie komt soms voor bij *E. faecalis* (bevestigen met MIC), maar vaak bij *E. faecium*.

<sup>4</sup>De gevoeligheid van *Streptococcus* (groepen A, B, C en G) voor penicillines is af te leiden uit die voor benzylpenicilline, behalve fenoxymethylpenicilline en isoxazolylpenicillines voor *Streptococcus* van groep B. Streptokokken (groepen A, B, C en G) produceren geen  $\beta$ -lactamase. Toevoeging van een  $\beta$ -lactamaseremmer levert geen extra klinisch voordeel op.

<sup>5</sup>De oxacilline 1  $\mu$ g diskscreening of een benzylpenicilline-MIC-test dient gebruikt te worden om  $\beta$ -lactam resistentie mechanismen uit te sluiten. Wanneer de screening negatief is (oxacilline-inhibitiezone  $\geq 20$  mm, of benzylpenicilline-MIC  $\leq 0,06$  (mg/l) kunnen alle  $\beta$ -lactam producten

waarvoor klinische breekpunten beschikbaar zijn, inclusief degene met een “Opmerking” gemeld worden als gevoelig zonder verder te testen, behalve cefaclor, dat indien het wordt gemeld, valt onder “gevoelig, toegenomen blootstelling” (I). *Streptococcus pneumoniae* produceert geen bèta-lactamase. Toevoeging van een bèta-lactamaseremmer levert geen extra klinisch voordeel op. Gevoeligheid afgeleid uit ampicilline (MIC of zonediameter).

<sup>6</sup>Voor isolaten die gevoelig zijn voor benzylpenicilline, kan de gevoeligheid afgeleid worden van benzylpenicilline of ampicilline. Voor isolaten die resistent zijn voor benzylpenicilline, kan de gevoeligheid afgeleid worden van ampicilline.

<sup>7</sup>De gevoeligheid kan afgeleid worden van amoxicilline-clavulaanzuur.

### Gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en met de tijd variëren voor een bepaalde soort, en vooral bij de behandeling van ernstige infecties is plaatselijke informatie over resistentie gewenst.

Zo nodig moet deskundig advies worden ingewonnen wanneer de plaatselijke prevalentie van resistentie zodanig is dat gebruik van het geneesmiddel op zijn minst bij sommige types infecties dubieus is.

<b>Groepering van relevante soorten op basis van gevoeligheid voor piperacilline/tazobactam</b>
<b>DOORGAANS GEVOELIGE SOORTEN</b>
<u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (alleen ampicilline- of penicillin-gevoelige isolaten) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (alleen methicilline-gevoelige isolaten) <i>Staphylococcus</i> species, coagulase-negatief, (alleen methicilline-gevoelige isolaten) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Streptokokken groep B) <sup>†</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> (Streptokokken groep A) <sup>†</sup>
<u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</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 cocci <sup>††</sup>
<u>Anaerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -groep <i>Fusobacterium</i> species <i>Porphyromonas</i> species <i>Prevotella</i> species
<b>SOORTEN WAARBIJ VERKREGEN RESISTENTIE PROBLEMEN KAN OPLEVEREN</b>

<u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumonia</i> <sup>†</sup> <i>Streptococcus viridans</i> groep <sup>†</sup> <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> species <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> ssp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> species
<b>INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN</b>
<u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> species <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>  <u>Overige micro-organismen</u> <i>Chlamydia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
<p>† Streptokokken zijn geen <math>\beta</math>-lactamaseproducerende bacteriën; de resistentie bij deze organismen is te wijten aan veranderingen in penicillinebindende proteïnen (PBP) en daarom zijn de gevoelige isolaten alleen gevoelig voor piperacilline. Penicillineresistentie is niet gemeld bij <i>S. pyogenes</i>.</p> <p>†† Inclusief <i>Anaerococcus</i>, <i>Fingoldia</i>, <i>Parvimonas</i>, <i>Peptoniphilus</i> en <i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>

### Merino Trial (bloedstroominfecties door ESBL-producenten)

In een prospectieve, non-inferioriteit, parallelle groep, gepubliceerde gerandomiseerde klinische studie, resulteerde definitieve (dwz op basis van in vitro bevestigde gevoeligheid) behandeling met piperacilline/tazobactam, in vergelijking 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 –  $\infty$  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 populatie per protocol, waarbij 18 van de 170 patiënten (10,6%) voldeden aan de primaire uitkomst in een piperacilline/tazobactam-groep vergeleken met 7 van de 186 (3,8%) in de meropenem groep (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 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 proef 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 van tazobactam worden niet beïnvloed door de aanwezigheid van de andere verbinding. De eiwitbinding van de metaboliet van tazobactam is verwaarloosbaar.

Piperacilline/tazobactam verspreidt zich goed in de weefsels en lichaamsvochten, waaronder de darmmucosa, de galblaas, de longen, de gal en de 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 meningen, net als bij andere penicillines.

### Biotransformatie

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

### Eliminatie

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

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

Na toediening van een enkele dosis of meerdere doses piperacilline/tazobactam aan gezonde personen liggen de plasmahalfwaardetijden voor piperacilline en tazobactam tussen 0,7 en 1,2 uur en worden niet beïnvloed door de dosis of de infusieduur. De eliminatiehalfwaardetijden van zowel piperacilline als tazobactam nemen toe bij een dalende renale klaring.

Er zijn geen significante wijzigingen in de farmacokinetiek van piperacilline door de aanwezigheid van tazobactam. Piperacilline lijkt de eliminatiesnelheid van tazobactam te verminderen.

### 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 pediatrie 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 leeftijdsgerelateerde wijzigingen in de creatinineklaring.

#### *Ras*

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

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

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

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 gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn onder rubriek 6.6.

Wanneer piperacilline/tazobactam samen met een ander antibioticum (bv. aminoglycosiden) wordt gebruikt, moeten de geneesmiddelen afzonderlijk worden toegediend. Het *in vitro* mengen van piperacilline/tazobactam met een aminoglycoside kan leiden tot aanzienlijke inactivatie van het aminoglycoside.

Piperacilline/tazobactam mag niet gemengd worden met andere stoffen in een injectiespuit of infuusfles aangezien de verenigbaarheid niet is vastgesteld.

Piperacillin/Tazobactam Eugia moet apart van andere geneesmiddelen via een infuusset worden toegediend, tenzij de verenigbaarheid bewezen is.

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

Ringerlactaat (Hartmann) oplossing mag niet gebruikt worden met piperacilline/tazobactam.

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

## 6.3 Houdbaarheid

**Ongeopend:** 2 jaar

### **Na reconstitutie / verdunning:**

De gereconstitueerde/verdunde oplossingen van het geneesmiddel zijn fysisch compatibel en chemisch stabiel gedurende een periode van 24 uur bij gecontroleerde kamertemperatuur (25°C) en 48 uur bij 2-8°C.

Voor compatibele oplosmiddelen (zie rubriek 6.6).

Vanuit microbiologisch oogpunt moeten de gereconstitueerde en verdunde oplossingen onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden deze normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij reconstitutie en verdunning hebben plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden .

Ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopend: Bewaren beneden 25°C.

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

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

*Piperacillin/Tazobactam Eugia 2 g/ 250 mg poeder voor oplossing voor infusie:*

Type I glazen injectieflacons (30 ml) met een grijze bromobutylrubberen stop en een aluminium dop met een paarse polypropyleen flip-off-systeem.

Verpakkingsgrootte: 1, 5 en 10 injectieflacons per doos.

*Piperacillin/Tazobactam Eugia 4 g/ 500 mg poeder voor oplossing voor infusie:*

Type I glazen injectieflacons (48 ml) met een grijze bromobutylrubberen stop en een aluminium dop met een rode polypropyleen flip-off-systeem.

Verpakkingsgrootte: 1, 5 en 10 injectieflacons per doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

### Aanwijzingen voor reconstitutie

#### Steriele verdunningsmiddelen voor de bereiding van de gereconstitueerde oplossing:

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

Intraveneuze infusie:

Elke injectieflacon Piperacillin/Tazobactam Eugia 2g/ 250 mg moet worden gereconstitueerd met 10 ml van een van de bovenstaande verdunningsmiddelen. Elke injectieflacon Piperacillin/Tazobactam Eugia 4g/ 500 mg moet worden gereconstitueerd met 20 ml van een van de bovenstaande verdunningsmiddelen.

Schud totdat het poeder is opgelost.

De gereconstitueerde oplossingen kunnen verder worden verdund tot het gewenste volume (bijv. 50 ml tot 150 ml) bij een concentratie van 13,33/1,67 mg/ml tot 80/10 mg/ml met een van de volgende compatibele oplosmiddelen:

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

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing moet verwijderd worden.

De reconstitutie/verdunding dient te geschieden onder aseptische omstandigheden. De gereconstitueerde oplossing moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. De oplossing mag alleen worden gebruikt als de oplossing helder en vrij van deeltjes is.

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

### Instructie voor het inbrengen van de naald in de rubberen stop:

Om het uitboren van de plug te voorkomen, wordt aanbevolen om bij het inbrengen van de naald in de rubberen stop een naald met een buitendiameter van minder dan of gelijk aan 0,8 mm te gebruiken voor de reconstitutie van het product.

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

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

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

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

Piperacillin/Tazobactam Eugia 2 g/ 250 mg poeder voor oplossing voor infusie: BE591733  
Piperacillin/Tazobactam Eugia 4 g/ 500 mg poeder voor oplossing voor infusie: BE591742

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/11/2021  
Datum van de laatste hernieuwing:

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

Datum van herziening / goedkeuring: 01/2023 / 01/2023.