

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 2 g/0,25 g pulver till infusionsvätska, lösning
Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 2 g/0,25 g

Varje injektionsflaska innehåller piperacillinnatrium motsvarande 2 g piperacillin och tazobaktamnatrium motsvarande 0,25 g tazobaktam.

Natriumhalt per injektionsflaska: 108 mg natrium.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g

Varje injektionsflaska innehåller piperacillinnatrium motsvarande 4 g piperacillin och tazobaktamnatrium motsvarande 0,5 g tazobaktam.

Natriumhalt per injektionsflaska: 216 mg natrium.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning
Vitt eller nästan vitt pulver (kan innehålla klumpar).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice är indicerat för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn över 2 år (se avsnitt 4.2 och 5.1):

Vuxna och ungdomar

- Svår lunginflammation, inklusive sjukhusförvärdad och ventilatorassocierad lunginflammation
- Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
- Komplicerade intraabdominella infektioner
- Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner (inklusive diabetesrelaterade fotinfektioner)

Behandling av patienter med bakteriemi som förekommer i samband med, eller misstänks ha samband med, någon av de infektioner som anges ovan.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice kan användas vid behandling av neutropeni hos patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion.

Obs: användning vid bakteriemi orsakad av ESBL (extended spectrum-beta-lactamase) producerande *E. coli* och *K. pneumoniae* (icke-känsliga för ceftriaxon) rekommenderas inte hos vuxna patienter, se avsnitt 5.1.

Barn i åldern 2 till 12 år

- Komplicerade intraabdominella infektioner
-

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice kan användas vid behandling av neutropeni hos barn med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion.

Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dos och frekvens av Piperacillin/Tazobactam Antibiotice beror på infektionens svårighetsgrad och lokalisering samt förväntade patogener.

Vuxna och ungdomar

Infektioner

Den vanliga dosen är 4 g piperacillin/0,5 g tazobaktam var 8:e timme.

Vid nosokomial pneumoni och bakteriella infektioner hos neutropena patienter är den rekommenderade dosen 4 g piperacillin/0,5 g tazobaktam var 6:e timme. Denna behandling kan också användas för att behandla patienter med andra angivna infektioner när dessa är särskilt allvarliga.

I följande tabell sammanfattas behandlingsfrekvensen och den rekommenderade dosen för vuxna och ungdomar efter indikation eller tillstånd:

Behandlingsfrekvens	Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g
Var 6:e timme	Svår lunginflammation
	Neutropena vuxna med feber som misstänks bero på en bakterieinfektion.
Var 8:e timme	Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
	Komplicerade intraabdominella infektioner
	Hud- och mjukdelsinfektioner (inklusive diabetesrelaterade fotinfektioner)

Nedsatt njurfunktion

Den intravenösa dosen ska anpassas till graden av aktuell njurfunktionsnedsättning enligt följande (varje patient måste övervakas noga för tecken på förgiftning av toxisk substans och läkemedelsdos och intervallen ska anpassas därefter):

Kreatininclearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Antibiotice (rekommenderad dos)
> 40	Ingen dosjustering nödvändig
20–40	Högsta rekommenderade dos: 4 g/0,5 g var 8:e timme
< 20	Högsta rekommenderade dos: 4 g/0,5 g var 12:e timme

För patienter som genomgår hemodialys bör ytterligare en dos av piperacillin/tazobaktam 2 g/0,25 g administreras efter varje dialysperiod, eftersom hemodialys eliminerar 30–50 % av piperacillin på 4 timmar.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för äldre med normal njurfunktion eller kreatininclearancevärden över 40 ml/min.

Pediatrisk population (2–12 år)

Infektioner

I följande tabell sammanfattas behandlingsfrekvensen och dosen per kroppsvikt för pediatrika patienter mellan 2 och 12 år efter indikation eller tillstånd:

Dos per vikt och behandlingsfrekvens	Indikation/ tillstånd
80 mg piperacillin/10 mg tazobaktam per kg kroppsvikt/var 6:e timme	Neutropena barn med feber som misstänks bero på bakterieinfektioner*
100 mg piperacillin/12,5 mg tazobaktam per kg kroppsvikt/var 8:e timme	Komplicerade intraabdominella infektioner*

* Får inte överstiga maximalt 4 g/0,5 g per dos under 30 minuter.

Nedsatt njurfunktion

Den intravenösa dosen ska anpassas till graden av aktuell njurfunktionsnedsättning enligt följande (varje patient måste övervakas noga för tecken på förgiftning av toxisk substans och läkemedelsdos och intervallen ska anpassas därefter):

Kreatininclearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Antibiotice (rekommenderad dos)
> 50	Ingen dosjustering behövs.
≤ 50	70 mg piperacillin/8,75 mg tazobaktam per kg var 8:e timme.

För barn som genomgår hemodialys ska ytterligare en dos om 40 mg piperacillin/5 mg tazobaktam per kg administreras efter varje dialysperiod.

Användning till barn under 2 år

Säkerhet för och effekt av piperacillin/tazobaktam för barn i åldern 0 till 2 år har inte fastställts.

Inga data från kontrollerade kliniska studier finns tillgängliga.

Behandlingslängd

Den vanliga behandlingstiden för de flesta indikationer är i intervallet 5–14 dagar. Behandlingstiden bör dock bestämmas av infektionens svårighetsgrad, patogenen eller patogenerna samt patientens kliniska och bakteriologiska förlopp.

Administreringsätt

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 2 g/0,25 g administreras med intravenös infusion i 30 minuter.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g administreras med intravenös infusion i 30 minuter.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot något annat penicillin-antibakteriellt medel eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare akut allvarlig allergisk reaktion mot någon annan aktiv betalaktamantibiotika (t.ex. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem).

4.4 Varningar och försiktighet

Vid val av piperacillin/tazobaktam för behandling av en enskild patient ska hänsyn tas till lämpligheten av att använda ett semisyntetiskt bredspektrumpenicillin baserat på faktorer som infektionens svårighetsgrad och resistens mot andra lämpliga antibakteriella medel.

Innan behandling med Piperacillin/Tazobactam Antibiotice påbörjas bör man noggrant undersöka tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicillin, andra betalaktammedel (t.ex. cefalosporin,

monobaktam eller karbapenem) och andra allergener. Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska/anafylaktoida [inklusive chock]) har rapporterats hos patienter som får behandling med penicillin, inklusive piperacillin/tazobaktam. Dessa reaktioner är mer sannolika hos personer som tidigare varit känsliga för flera olika allergener. Allvarliga överkänslighetsreaktioner kräver att behandlingen med antibiotikumet avbryts och kan kräva administrering av adrenalin och andra nödåtgärder.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice kan orsaka allvarliga kutana biverkningar, såsom Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, och akut generaliserad exantematös pustulos (se avsnitt 4.8). Om patienter utvecklar hudutslag ska de övervakas noga och piperacillin/tazobaktam ska sättas ut om lesionerna utvecklas.

Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH): Fall av HLH har rapporterats hos patienter som behandlats med piperacillin/tazobaktam, ofta efter behandling på mer än 10 dagar. HLH är ett livshotande syndrom med patologisk immunaktivering som kännetecknas av kliniska tecken och symtom på en överdriven systemisk inflammation (t.ex. feber, hepatosplenomegali, hypertriglyceridemi, hypofibrinogenemi, förhöjt serumferritin, cytopenier och hemofagocytos). Patienter som tidigt uppvisar patologisk immunaktivering bör omedelbart utvärderas. Om diagnosen HLH är fastställd ska behandlingen med piperacillin/tazobaktam avbrytas.

Antibiotikainducerad pseudomembranös kolit kan yttra sig i svår, ihållande diarré som kan vara livshotande. Symtom på pseudomembranös kolit kan uppträda under eller efter antibakteriell behandling. I dessa fall ska Piperacillin/Tazobactam Antibiotice sättas ut.

Behandling med piperacillin/tazobaktam kan leda till uppkomst av resistent organismer, vilka kan orsaka superinfektioner.

Blödningar har förekommit hos vissa patienter som fått betalaktamantibiotika. Dessa reaktioner har ibland förknippats med avvikelser i koagulationstester, såsom koagulationstid, trombocyttaggregation och protrombintid, och är mer sannolika att uppträda hos patienter med njursvikt. Om blödningar uppträder ska antibiotikumet sättas ut och lämplig behandling sättas in.

Leukopeni och neutropeni kan förekomma, särskilt under långvarig behandling; därför bör regelbunden bedömning av den hematopoetiska funktionen utföras.

Liksom vid behandling med andra penicilliner kan neurologiska komplikationer i form av konvulsioner (kramper) uppträda när höga doser administreras, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.8).

Hypokalemi kan uppträda hos patienter med låga kaliumreserver eller hos patienter som samtidigt får läkemedel som kan sänka kaliumnivåerna; periodiska elektrolytbestämningar kan vara tillrådliga hos dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

På grund av dess potentiella nefrotoxicitet (se avsnitt 4.8) ska piperacillin/tazobaktam användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion eller till hemodialyspatienter. Intravenösa doser och administreringsintervall ska anpassas till graden av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

I en sekundär analys med data från en stor randomiserad kontrollerad multicenterstudie där glomerulär filtrationshastighet (glomerular filtration rate, GFR) undersöktes efter administrering av ofta använda antibiotikum till kritiskt sjuka patienter, förknippades användningen av piperacillin/tazobaktam med en lägre frekvens förbättring av reversibel GFR jämfört med de andra antibiotikapreparaten. I denna sekundära analys drogs slutsatsen att piperacillin/tazobaktam var en orsak till fördröjd njuråterhämtning hos dessa patienter.

Samtidig användning av piperacillin/tazobaktam och vankomycin kan förknippas med en ökad incidens av akuta njurskador (se avsnitt 4.5).

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 2 g/0,25 g innehåller cirka 108 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 5,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g innehåller cirka 216 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 10,8 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta bör beaktas för patienter som står på natriumfattig (saltfattig) kost.

4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel

Piperacillin vid samtidig användning med vecuronium har satts i samband med förlängning av den neuromuskulära blockaden av vecuronium. På grund av deras liknande verkningsmekanismer förväntas den neuromuskulära blockaden som orsakas av något av de icke-depolariserande muskelavslappnande medlen kunna förlängas i närvaro av piperacillin.

Antikoagulantia

Vid samtidig administrering av heparin, orala antikoagulantia och andra substanser som kan påverka blodkoagulationssystemet inklusive trombocytfunktionen, bör lämpliga koagulationstester utföras oftare och övervakas regelbundet.

Metotrexat

Piperacillin kan minska utsöndringen av metotrexat och därför bör serumnivåerna hos metotrexat övervakas hos patienter för att undvika substanstoxicitet.

Probenecid

Som för andra penicilliner ger samtidig administrering av probenecid och piperacillin/tazobaktam en längre halveringstid och lägre njurclearance för både piperacillin och tazobaktam; dock påverkas inte de maximala koncentrationerna i plasma av någon av substanserna.

Aminoglykosider

Piperacillin, antingen ensamt eller tillsammans med tazobaktam, förändrade inte signifikant farmakokinetiken för tobramycin hos patienter med normal njurfunktion och med mild eller måttlig nedsättning av njurfunktionen. Farmakokinetiken för piperacillin, tazobaktam och M1-metaboliten förändrades inte heller signifikant vid administrering av tobramycin.

Inaktivering av tobramycin och gentamicin med piperacillin har påvisats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

För information om administrering av piperacillin/tazobaktam med aminoglykosider hänvisas till avsnitt 6.2 och 6.6.

Vancomycin

Studier har påvisat en ökad incidens av akuta njurskador hos patienter som samtidigt fick piperacillin/tazobaktam och vankomycin jämfört med patienter som bara fått vankomycin (se avsnitt 4.4). Vissa av dessa studier har påvisat att denna interaktion är vankomycin dosberoende. Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats mellan piperacillin/tazobaktam och vankomycin.

Effekter på laboratorietester

Icke-enzymatiska metoder för mätning av glukos i urinen kan leda till falskt positiva resultat, liksom med andra penicilliner. Därför krävs enzymatisk mätning av glukos i urinen vid behandling med piperacillin/tazobaktam.

Ett antal kemiska metoder för mätning av protein i urinen kan leda till falskt positiva resultat. Proteinmätning med mätsticka påverkas inte.

Coombs-testet kan vara positivt.

Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-tester kan leda till falskt positiva resultat för patienter som får piperacillin/tazobaktam. Korsreaktioner med icke-*Aspergillus* polysackarider och polyfuranoser med Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-test har rapporterats.

Positiva testresultat för de analyser som anges ovan hos patienter som får piperacillin/tazobaktam bör bekräftas med andra diagnostiska metoder.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data om användningen av piperacillin/ tazobaktam hos gravida kvinnor.

Djurförsök har visat utvecklingstoxicitet, men inga tecken på teratogenicitet vid doser som är maternellt toxiska (se avsnitt 5.3).

Piperacillin och tazobaktam passerar placentan. Piperacillin/tazobaktam ska endast användas under graviditet om det finns en tydlig indikation, dvs. endast om den förväntade nyttan överväger de möjliga riskerna för den gravida kvinnan och fostret.

Amning

Piperacillin utsöndras i låga koncentrationer i bröstmjölk; tazobaktamkoncentrationer i bröstmjölk har inte studerats. Kvinnor som ammar ska endast behandlas om den förväntade nyttan överväger de möjliga riskerna för kvinnan och barnet.

Fertilitet

En fertilitetsstudie på råttor visade ingen effekt på fertilitet och parning efter intraperitoneal administrering av tazobaktam eller kombinationen piperacillin/tazobaktam (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Den vanligast rapporterade biverkningen är diarré (uppträder hos 1 av 10 patienter).

Bland de allvarligaste biverkningarna är pseudomembranös kolit och toxisk epidermal nekrolys hos 1 till 10 patienter av 10 000. Frekvensen av pancytopeni, anafylaktisk chock och Stevens-Johnsons syndrom kan inte uppskattas från de data som för närvarande finns tillgängliga.

I följande tabell listas biverkningarna efter Organsystem och den term som föredras i MedDRA. Inom varje frekvensgrupp presenteras oönskade effekter i ordning efter minskande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1,000$, < 1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10,000$, < 1/1,000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
-------------	-----------------------------------	-------------------------------------	---	---	--

Infektioner och infestationer		Candida-infektion*		Pseudomembranös kolit	
Blodet och lymfsystemet		trombocytopeni, anemi*	leukopeni	agranulocytos	pancytopeni*, neutropeni, hemolytisk anemi*, trombocytos*, eosinofili*
Immunsystemsjukdomar					anafylaktoid chock*, anafylaktisk chock*, anafylaktoid reaktion*, anafylaktisk reaktion*, överkänslighet*
Metabolism och nutrition			hypokalemi		
Psykiska störningar		sömnlöshet			delirium*
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk	krampanfall*		
Vaskulära sjukdomar			hypotoni, flebit, tromboflebit, , rodnad		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum				epistaxis	eosinofil pneumoni
Magtarmkanalen	diarré	buksmärta, kräkningar, förstoppning, illamående, dyspepsi		stomatit	
Lever och gallvägar					hepatit*, gulsot
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad		utslag, klåda	erythema multiforme*, urtikaria, makulopapulösa utslag*	toxisk epidermal nekrolys*	Stevens-Johnsons syndrom*, Exfoliativ dermatit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)*, bullös dermatit, purpura

Muskuloskeletala systemet och bindväv			artralgi, myalgi		
Njurar och urinvägar					njursvikt, tubulointerstitiell nefrit*
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe		pyrexia, reaktion vid injektionsstället	frossa		
Undersökningar		förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, sänkt totalt blodprotein, sänkt blodalbumin, positivt direkt Coombs test, förhöjt blodkreatinin, förhöjt alkalinfosfat i blodet, förhöjt blodurea, aktiverad partiell tromboplastintid	sänkt blodglukos, förhöjt blodbilirubin, förlängd protrombintid		förlängd blödningstid, förhöjt gammaglutamyltransferas i blodet

* Biverkningar identifierad efter marknadsföring

Piperacillinbehandling har förknippats med en ökad förekomst av feber och utslag hos patienter med cystisk fibros.

Klasseffekter av beta-laktamantibiotika

Betalaktamantibiotika, inklusive piperacillin/tazobaktam, kan leda till manifestationer av encefalopati och kramper (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera alla misstänkta biverkningar via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Det har förekommit rapporter efter marknadsföring om överdosering med piperacillin/tazobaktam. Majoriteten av dessa händelser, inklusive illamående, kräkningar och diarré, har också rapporterats med

den vanliga rekommenderade dosen. Patienter kan drabbas av neuromuskulär excitabilitet eller konvulsioner om högre doser än de rekommenderade ges intravenöst (särskilt vid njursvikt).

Behandling

I händelse av överdosering ska behandlingen med piperacillin/tazobaktam avbrytas. Inget specifikt motgift är känt.

Behandlingen bör vara stödjande och symtomatisk beroende på patientens kliniska bild.

Förhöjda serumkoncentrationer av antingen piperacillin eller tazobaktam kan minskas genom hemodialys (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemisk användning, Kombinationer av penicillin inkl. beta-laktamshämmare; ATC-kod: J01C R05

Verkningsmekanism

Piperacillin, semisyntetiskt bredspektrumpenicillin ger en bakteriedödande verkan genom att hämma syntesen av både septum och cellväggar.

Tazobaktam, en betalaktam som är strukturellt besläktad med penicillin, är en hämmare av många betalaktamaser, vilka ofta orsakar resistens mot penicillin och cefalosporiner, men den hämmar inte AmpC-enzymen eller metallobetalaktamaser. Tazobaktam utvidgar piperacillinets antibiotiska spektrum till att omfatta många betalactamasproducerande bakterier som har utvecklat resistens mot enbart piperacillin.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt effekter

Tiden över den minsta hämmande koncentrationen ($T > MIC$) anses vara den viktigaste farmakodynamiska bestämningsfaktorn för piperacillinets effekt.

Resistensmekanism

De två huvudsakliga mekanismerna för resistens mot piperacillin/tazobaktam är

- Inaktivering av piperacillinkomponenten av de betalaktamaser som inte hämmas av tazobaktam: betalaktamaser i molekyllärklass B, C och D.
- Förändring av penicillinbindande proteiner (PBP), vilket leder till en minskning av piperacillinets affinitet för det molekyllära målet i bakterier.

Dessutom kan förändringar i bakteriernas membranpermeabilitet, liksom uttrycket av effluxpumpar för flera läkemedel, orsaka eller bidra till bakteriell resistens mot piperacillin/tazobaktam, särskilt hos gramnegativa bakterier.

Brytpunkter

MIC (minsta hämmande koncentration) brytpunkter för piperacillin/tazobaktam har fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) och listas här:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Känslighet

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter, och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov bör expertråd sökas när den lokala prevalensen av resistens är sådan att det kan ifrågasättas om medlet är användbart vid åtminstone vissa typer av infektioner.

Grupper av relevanta arter efter känslighet för piperacillin/tazobaktam
VANLIGTVIS KÄNSLIGA ARTER
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (endast ampicillin- eller penicillinkänsligt isolat)
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (endast meticillinkänsliga isolat)
<i>Staphylococcus</i> -arter, <i>koagulasnegativa</i> (endast meticillinkänsliga isolat)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (grupp B-streptokocker)†
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupp A-streptokocker)†
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaeroba grampositiva mikroorganismer</u>
<i>Clostridium</i> -arter
<i>Eubacterium</i> -arter
<i>Anaeroba grampositiva kocker</i> ††
<u>Anaeroba gramnegativa mikroorganismer</u>
<i>Bacteroides fragilis</i> -gruppen
<i>Fusobacterium</i> -arter
<i>Porphyromonas</i> -arter
<i>Prevotella</i> -arter
ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> †
<i>Streptococcus viridans</i> -gruppen†
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter</i> -arter
<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> -arter
NATURLIGT RESISTENTA ORGANISMER
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u>

<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella</i> arter
<i>Ochrobactrum anthropi</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Andra mikroorganismer</u>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
† Streptokocker är inte betalaktamasproducerande bakterier; resistens hos dessa organismer beror på förändringar i penicillinbindande proteiner (PBP), och därför är känsliga isolat känsliga endast för piperacillin. Penicillinresistens har inte rapporterats för <i>S. pyogenes</i> . †† Inklusive <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> och <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Merino-studien (bakteriemi orsakad av ESBL-producerande bakterier)

I en prospektiv, non-inferiority, parallellgrupperad, publicerad randomiserad klinisk studie påvisades ej non-inferiority vid behandling med piperacillin/tazobaktam (baserad på bekräftad *in vitro*känslighet), jämfört med meropenem, avseende 30-dagars mortalitet hos vuxna patienter med bakteriemi orsakad av *E. coli* eller *K. pneumoniae* som var icke-känsliga för ceftriaxon.

Det primära utfallet i studien var dödsfall inom 30 dagar, vilket drabbade 23 av 187 patienter (12,3 %) randomiserade till piperacillin/tazobaktam jämfört med 7 av 191 (3,7 %) randomiserade till meropenem (skillnaden i risk, 8,6 % [ensidig 97,5 % KI – ∞ till 14,5 %]; P = 0,90 för non-inferiority). Skillnaden uppfyllde inte non-inferiority-marginalen på 5 %.

Resultaten kvarstod i en analys av populationen per protokoll, där 18 av 170 patienter (10,6 %) drabbades av det primära utfallet i piperacillin/tazobaktam-gruppen jämfört med 7 av 186 (3,8 %) i meropenemgruppen (skillnaden i risk 6,8 % [ensidigt 97,5 % KI, - ∞ till 12,8 %]; P = 0,76 för noninferiority).

Klinisk och mikrobiologisk tillbakagång (sekundära utfall) på dag 4 inträffade hos 121 av 177 patienter (68,4 %) i piperacillin/tazobaktam-gruppen jämfört med 138 av 185 (74,6 %), randomiserade till meropenem (skillnaden i risk, 6,2 % [95 % KI – 15,5 till 3,1 %]; P = 0,19). För sekundära utfall var statistiska tester 2-sidiga, med ett P < 0,05 ansett som signifikant.

I denna studie fann man en obalans i dödligheten mellan studiegrupperna. Det antogs att dödsfall som inträffade i piperacillin/tazobaktam-gruppen var relaterade till underliggande sjukdomar snarare än till den pågående infektionen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

De högsta koncentrationerna av piperacillin och tazobaktam efter 4 g/0,5 g administrerat under 30 minuter genom intravenös infusion är 298 mikrogram/ml respektive 34 mikrogram/ml.

Distribution

Både piperacillin och tazobaktam är till cirka 30 % bundna till plasmaproteiner. Proteinbindningen av antingen piperacillin eller tazobaktam påverkas inte av närvaron av den andra föreningen. Proteinbindningen av tazobaktametaboliten är försumbar.

Piperacillin/tazobaktam distribueras brett i vävnader och kroppsvätskor, inklusive tarmslemhinna, gallblåsa, lungor, galla och skelett. Genomsnittliga vävnadskoncentrationer är i allmänhet 50 till 100 % av de i plasma. Distributionen i cerebrospinalvätska är låg hos personer med icke-inflammerad hjärnhinna, liksom med andra penicilliner.

Metabolism

Piperacillin metaboliseras till en mindre mikrobiologiskt aktiv desetylm metabolit. Tazobaktam metaboliseras till en enda metabolit som har visat sig vara mikrobiologiskt inaktiv.

Eliminering

Piperacillin och tazobaktam elimineras via njurarna genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Piperacillin utsöndras snabbt som oförändrad substans, och 68 % av den administrerade dosen återfinns i urinen. Tazobaktam och dess metabolit elimineras huvudsakligen genom njurutsöndring, där 80 % av den administrerade dosen uppträder som oförändrad substans och återstoden som den enda metaboliten. Piperacillin, tazobaktam och desetylpiperacillin utsöndras också i gallan.

Efter en eller flera doser av piperacillin/tazobaktam till friska försökspersoner varierade plasmahalveringstiden för piperacillin och tazobaktam mellan 0,7 och 1,2 timmar och påverkades inte av dos eller infusionstid. Elimineringshalveringstiden för både piperacillin och tazobaktam ökar med minskande njurclearance.

Det sker inga signifikanta förändringar i farmakokinetiken för piperacillin på grund av tazobaktam. Piperacillinet verkar minska clearance av tazobaktam något.

Särskilda populationer

Halveringstiden för piperacillin och tazobaktam ökar med cirka 25 % respektive 18 % hos patienter med levercirros jämfört med friska försökspersoner.

Halveringstiden för piperacillin och tazobaktam ökar med minskande kreatininclearance. Ökningen av halveringstiden är tvåfaldig respektive fyrfaldig för piperacillin och tazobaktam vid kreatininclearance under 20 ml/min jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Genom hemodialys avlägsnas 30–50 % av piperacillin/tazobaktam, och ytterligare 5 % av tazobaktamdosen utsöndras som tazobaktammetabolit. Peritonealdialys avlägsnar cirka 6 % och 21 % av piperacillin- respektive tazobaktamdoser, och upp till 18 % av tazobaktamdosen utsöndras som tazobaktammetabolit.

Pediatrisk population

I en populationsfarmakokinetisk analys var uppskattad clearance för 9–12 månader gamla patienter jämförbar med clearance för vuxna, med ett populationsmedelvärde (SE) på 5,64 (0,34) ml/min/kg. Uppskattningen av piperacillinclearance är 80 % av detta värde för pediatrika patienter som är mellan 2 och 9 månader gamla. Populationsmedelvärdet (SE) för piperacillinets distributionsvolym är 0,243 (0,011) l/kg och är oberoende av ålder.

Äldre patienter

Den genomsnittliga halveringstiden för piperacillin och tazobaktam var 32 % respektive 55 % längre hos äldre jämfört med yngre försökspersoner. Denna skillnad kan bero på åldersrelaterade förändringar i kreatininclearance.

Etniskt ursprung

Ingen skillnad i farmakokinetiken för piperacillin eller tazobaktam observerades mellan asiatiska (n=9) och kaukasiska (n=9) friska frivilliga personer som fick engångsdoser på 4 g/0,5 g.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Preklinisk data visar inga särskilda risker för människor baserat på konventionella studier av toxicitet vid upprepade dosering och genotoxicitet. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med piperacillin/tazobaktam.

En fertilitets- och allmän reproduktionsstudie på råttor med intraperitoneal administrering av tazobaktam eller kombinationen piperacillin/tazobaktam rapporterade en minskning av kullstorleken och en ökning av foster med försenad ossifikation och variationer i revbenen, samtidigt med maternell

toxicitet. Fertiliteten hos F1-generationen och embryonalutvecklingen hos F2-generationen försämrades inte.

Teratogenicitetsstudier med intravenös administrering av tazobaktam eller kombinationen piperacillin/tazobaktam i möss och råttor resulterade i små minskningar av råttfostrens vikt vid maternellt toxiska doser men visade inte på teratogena effekter.

Peri-/postnatal utveckling var nedsatt (minskad vikt hos ungarna, ökat antal dödfödda, ökad dödlighet hos ungarna) samtidigt med maternell toxicitet efter intraperitoneal administrering av tazobaktam eller kombinationen piperacillin/tazobaktam till råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

När Piperacillin/Tazobactam Antibiotice används samtidigt med ett annat antibiotikum (t.ex. aminoglykosider) måste substanserna ges separat. Blandning av betalaktamantibiotika med en aminoglykosid *in vitro* kan leda till betydande inaktivering av aminoglykosiden.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice ska inte blandas med andra substanser i en spruta eller infusionsflaska eftersom kompatibilitet inte har fastställts.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice ska ges genom infusion separat från alla andra läkemedel om inte kompatibilitet är bevisad.

På grund av kemisk instabilitet ska Piperacillin/Tazobactam Antibiotice inte användas i lösningar som endast innehåller natriumbikarbonat.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice är inte kompatibel med Ringers laktatlösning (Hartmanns lösning) och för samadministrering via en Y-koppling

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice ska inte tillsättas blodprodukter eller albuminhydrolysat.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 3 år

Efter rekonstituering: kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i 5 timmar vid 25 °C och i 24 timmar vid 2–8 °C, efter rekonstituering med ett av de kompatibla lösningsmedlen.

Efter spädning: kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i 5 timmar vid 25 °C och i 24 timmar vid 2–8 °C, efter spädning med ett av de kompatibla lösningsmedlen.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte metoden för beredning och spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om läkemedlet inte används omedelbart är det användaren som ansvarar för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 2 g/0,25 g: typ III-glas injektionsflaska med gummipropp av bromobutyl och flip-off-förslutning.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g: typ I-glas injektionsflaska med gummipropp av bromobutyl och flip-off-förslutning.

Förpackningsstorlek: 1 eller 10 injektionsflaskor per kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekonstituering och spädning ska ske i en steril miljö. Lösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen får endast användas om den är klar och fri från partiklar.

Intravenös användning

Rekonstituera varje injektionsflaska med den volym lösningsmedel som anges i tabellen nedan, med hjälp av ett av de kompatibla lösningsmedlen för rekonstituering. Skaka om flaskan tills det har lösts upp. Vid konstant omrörning sker rekonstitueringen i allmänhet inom 5 till 10 minuter (för detaljer om hantering, se nedan).

Injektionsflaskans innehåll	Volym hos det lösningsmedel* som ska tillsättas i injektionsflaskan	Undanträngningsvolym	Ungefärlig koncentration per ml
2 g/0,25 g (2 g piperacillin och 0,25 g tazobaktam)	10 ml	1,6 ml	Piperacillin: 172,4 mg/ml Tazobaktam: 21,5 mg/ml
4 g/0,5 g (4 g piperacillin och 0,5 g tazobaktam)	20 ml	3 ml	Piperacillin: 173,9 mg/ml Tazobaktam: 21,7 mg/ml

* Kompatibla lösningsmedel för rekonstituering:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumklorid injektionsvätska, lösning
- Sterilt vatten för injektionsvätskor ⁽¹⁾
- Glukos 5 % (50 mg/ml)

⁽¹⁾ Maximal rekommenderade volym sterilt vatten för injektionsvätskor per dos är 50 ml.

De rekonstituerade lösningarna ska sugas upp ur injektionsflaskorna med spruta. Vid rekonstituering enligt anvisningarna kommer det innehåll som sugts ut med spruta att tillhandahålla den märkta mängden piperacillin och tazobaktam.

De rekonstituerade lösningarna kan spädas ytterligare till önskad volym (t.ex. 50 ml till 150 ml) med något av följande kompatibla lösningsmedel:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumklorid injektionsvätska, lösning
- Glukos 5 % (50 mg/ml)
- Dextran 6 % i 0,9 % (9 mg/ml) natriumklorid

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Endast för engångsbruk. Kassera all oanvänd lösning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Antibiotice SA

1 Valea Lupului Street
707410 Iasi
Rumänien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 2 g/0,25 g: 62823
Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g: 62824

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-12-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-08-11
