

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 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 Kalceks 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. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning (pulver till infusionsvätska).
Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Piperacillin/Tazobactam Kalceks är indicerat för behandling av följande infektioner hos vuxna, ungdomar och barn över 2 års ålder (se avsnitt 4.2 och 5.1):

Vuxna och ungdomar

- Svår pneumoni inklusive sjukhusförvärdad och ventilatorassocierad pneumoni
- Komlicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
- Komlicerade intraabdominella infektioner
- Komlicerade hud- och mjukdelsinfektioner (inklusive fotinfektioner hos diabetiker)

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

Piperacillin/Tazobactam Kalceks kan användas vid behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakterieinfektion.

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 åldrarna 2 till 12 år

- Komlicerade intraabdominella infektioner

Piperacillin/Tazobactam Kalceks kan användas vid behandling av neutropena barn med feber som misstänks bero på en bakterieinfektion.

Officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen och frekvensen för Piperacillin/Tazobaktam Kalceks beror på infektionens svårighetsgrad och lokalisering samt förväntade patogener.

Vuxna och ungdomar

Infektioner

Vanlig dos är 4 g piperacillin/0,5 g tazobaktam givet var 8:e timme.

För nosokomial pneumoni och bakterieinfektioner hos neutropena patienter är den rekommenderade dosen 4 g piperacillin/0,5 g tazobaktam administrerat var 6:e timme. Denna regim kan även användas för att behandla patienter med andra indicerade infektioner när dessa är särskilt svåra.

I nedanstående tabell sammanfattas behandlingsfrekvens och rekommenderad dos för vuxna och ungdomar per indikation eller tillstånd:

Behandlingsfrekvens	Piperacillin/tazobaktam 4 g/0,5 g
Var 6:e timme	Svår pneumoni
	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 fotinfektioner hos diabetiker)

Patienter med nedsatt njurfunktion

Den intravenösa dosen ska justeras efter graden av faktisk njurfunktionsnedsättning enligt följande (varje patient måste övervakas noga avseende tecken på toxicitet mot substansen; läkemedelsdos och intervall ska justeras därefter):

Kreatininclearance (ml/min)	Piperacillin/tazobaktam (rekommenderad dos)
> 40	Ingen dosjustering är nödvändig
20 – 40	Maximal föreslagen dos: 4 g/0,5 g var 8:e timme
< 20	Maximal föreslagen dos: 4 g/0,5 g var 12:e timme

För patienter på hemodialys ska ytterligare en dos piperacillin/tazobaktam 2 g/0,25 g administreras efter varje dialystillfälle eftersom hemodialys avlägsnar 30%–50 % av piperacillinet på 4 timmar.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter

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

Pediatrisk population (2-12 år)

Infektioner

I nedanstående tabell sammanfattas behandlingsfrekvens och dos per kroppsvikt för barn som är 2-12 år per 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 överskrida maximum 4 g/0,5 g per dos under 30 minuter.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Den intravenösa dosen ska justeras efter graden av faktisk njurfunktionsnedsättning enligt följande (varje patient måste övervakas noga avseende tecken på toxicitet mot substansen; läkemedelsdos och intervall ska justeras därefter):

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

För barn på hemodialys ska ytterligare en dos om 40 mg piperacillin/5 mg tazobaktam/kg administreras efter varje dialystillfälle.

Användning till barn under 2 år

Säkerheten och effekten av piperacillin/tazobaktam hos barn i åldern 0 – 2 år har inte fastställts. Inga data från kontrollerade kliniska studier finns tillgängliga.

Behandlingens längd

Den vanliga behandlingenslängden för de flesta indikationer ligger inom intervallet 5 – 14 dagar. Behandlingslängden ska dock anpassas efter infektionens svårighetsgrad, patogen(er) och patientens kliniska och bakteriologiska förlopp.

Administreringssätt

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g administreras med intravenös infusion (i 30 minuter).
Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g administreras med intravenös infusion (i 30 minuter).

Den färdigberedda lösningen är färglös till gulaktig.

För anvisningar om beredning/spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller något annat penicillin-antibakteriellt medel.
Akut allvarlig allergisk reaktion mot något annat betalaktamantibiotika (t.ex. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem) i anamnesen.

4.4 Varningar och försiktighet

Valet av piperacillin/tazobaktam för behandling av en enskild patient ska innefatta en bedömning av hur lämpligt det är att använda ett semisyntetiskt bredspektrumpenicillin, baserat på sådana faktorer som infektionens allvarlighetsgrad och prevalensen för resistens mot andra lämpliga antibakteriella medel.

Innan behandling med piperacillin/tazobaktam påbörjas bör noggrann utredning göras angående tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, andra betalaktamer (t.ex. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem) och andra allergener. Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska/anafylaktoida [inklusive chock]) har rapporterats hos patienter som behandlats med penicilliner, bland annat piperacillin/tazobaktam. Det är mera sannolikt att dessa reaktioner inträffar hos personer med tidigare känslighet mot flera allergener. Allvarliga överkänslighetsreaktioner kräver utsättning av antibiotikan och kan kräva administrering av adrenalin och andra akuta åtgärder.

Piperacillin/tazobaktam kan orsaka allvarliga hudreaktioner, 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 behandlingen med piperacillin/tazobaktam avbrytas om hudförändringarna förvärras.

Hemofagocytisk lymfohistiocytos (HLH)

Fall av HLH har rapporterats hos patienter som behandlats med piperacillin/tazobaktam, ofta efter behandling längre än 10 dagar. HLH är ett livshotande syndrom av patologisk immunaktivering som kännetecknas av kliniska tecken och symtom på en kraftig systemisk inflammation (t.ex. feber, hepatosplenomegali, hypertriglyceridemi, hypofibrinogenemi, högt serumferritin, cytopenier och hemofagocytos). Patienter som visar tidiga tecken på patologisk immunaktivering ska undersökas omedelbart. Om diagnosen HLH fastställs ska behandlingen med piperacillin/tazobaktam sättas ut.

Antibiotikainducerad pseudomembranös kolit kan manifesteras som svår, ihållande diarré som kan vara livshotande. Symtom på pseudomembranös kolit kan uppträda under eller efter antibakteriell behandling. I dessa fall ska behandlingen med piperacillin/tazobaktam sättas ut.

Behandling med piperacillin/tazobaktam kan resultera i uppkomst av resistenta organismer, vilket kan orsaka superinfektioner.

Blödningsmanifestationer har förekommit hos vissa patienter som fått betalaktamantibiotika. Dessa reaktioner har ibland satts i samband med avvikande resultat vid koagulationstester, t.ex. koagulationstid, trombocyttaggregation och protrombintid, och det är mer sannolikt att de förekommer hos patienter med njurinsufficiens. Om blödningsmanifestationer förekommer ska antibiotikabehandlingen sättas ut och lämplig behandling inledas.

Leukopeni och neutropeni kan förekomma, i synnerhet vid långvarig behandling. Regelbunden bedömning av hematopoesfunktionen ska därför göras.

Precis som vid behandling med andra penicilliner kan neurologiska komplikationer i form av anfall (kramper) förekomma när höga doser administreras, i synnerhet hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.8).

Hypokalemi kan förekomma hos patienter med låga kaliumreserver eller hos patienter som samtidigt får läkemedel som kan sänka kaliumnivåerna. Regelbundna elektrolytbestämningar kan vara att rekommendera hos sådana patienter.

Nedsatt njurfunktion

Piperacillin/tazobaktam är potentiellt nefrotoxiskt (se avsnitt 4.8) och försiktighet måste därför iakttas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys. Den intravenösa dosen och administreringsintervallen ska anpassas efter graden av njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2).

I en sekundär analys med data från en stor randomiserad kontrollerad multicenterstudie där den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) undersöktes efter administrering av vanliga typer av antibiotika till kritiskt sjuka patienter, konstaterades att användningen av piperacillin/tazobaktam associerades med en lägre grad av reversibel GFR-förbättring än med andra antibiotika. Slutsatsen av denna sekundära analys var att piperacillin/tazobaktam var en orsak till fördröjd återhämtning av njurfunktionen hos dessa patienter.

Behandling med en kombination av piperacillin/tazobaktam och vankomycin har kopplats till en ökad incidens av akuta njurskador (se avsnitt 4.5).

Natrium

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g

Detta läkemedel innehåller 108 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 5,4 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g

Detta läkemedel innehåller 216 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 10,8 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel

Vid samtidig användning av piperacillin och vekuron har piperacillin misstänkts kunna förlänga den neuromuskulära blockad som orsakas av vekuron. På grund av likartade verkningsmekanismer förväntas att den neuromuskulära blockad som produceras av icke-depolariserande muskelrelaxerande medel kan 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 följas upp regelbundet.

Metotrexat

Piperacillin kan minska utsöndringen av metotrexat. Serumnivåer av metotrexat bör därför övervakas hos patienter för att undvika toxicitet mot substansen.

Probenecid

Liksom med andra penicilliner ger samtidig administrering av probenecid och piperacillin/tazobaktam en längre halveringstid och lägre njurclearance både för piperacillin och tazobaktam. De maximala koncentrationerna i plasma påverkas inte för någon av substanserna.

Aminoglykosider

Piperacillin, antingen som monoterapi eller tillsammans med tazobaktam, ändrade inte signifikant farmakokinetiken för tobramycin hos patienter med normal njurfunktion och med lindrig eller måttlig njursufficiens. Farmakokinetiken för piperacillin, tazobaktam och M1-metaboliten ändrades inte heller signifikant genom administrering av tobramycin.

Inaktiveringen av tobramycin och gentamicin med piperacillin har påvisats hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

För information relaterad till administrering av piperacillin/tazobaktam tillsammans med aminoglykosider, se avsnitt 6.2.

Vankomycin

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

Effekter på laborietester

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

Ett antal kemiska mätmetoder för protein i urin kan leda till falskt positiva resultat. Proteinmätning med sticka påverkas inte.

Direkt Coombs-test kan vara positivt.

Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus*-EIA-tester kan leda till falskt positiva resultat för patienter som får piperacillin/tazobaktam. Polysackarider och polyfuranoser som inte härrör från *Aspergillus* har rapporterats korsreagera med Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus*-EIA-test.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av piperacillin/tazobaktam till gravida kvinnor.

Djurstudier har visat utvecklingstoxikologiska effekter, men inga tecken på teratogenicitet vid doser som är toxiska för modern (se avsnitt 5.3).

Piperacillin och tazobaktam passerar placenta. Piperacillin/tazobaktam ska användas under graviditet endast då det är tydligt indicerat, dvs. endast om den förväntade nyttan uppväger de möjliga riskerna för den gravida kvinnan och fostret.

Amning

Piperacillin utsöndras i låga koncentrationer i bröstmjölk. Koncentrationerna av tazobaktam i bröstmjölk har inte studerats. Kvinnor som ammar ska behandlas endast om den förväntade nyttan uppväger 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 på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

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

Bland de mest allvarliga biverkningarna förekommer 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 beräknas utifrån tillgängliga data.

I nedanstående tabell redovisas biverkningar listade efter organsystem och MedDRA-terminologi. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till ≥ 1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		candidainfektion*		pseudomembranös kolit	
Blod- och lymfsystemet		trombocytopeni, anemi*	leukopeni	agranulocytos	pancytopeni*, neutropeni, hemolytisk anemi*, trombocytos*, eosinofili*
Immunsystemet					anafylaktoid chock*, anafylaktisk chock*, anafylaktoid

					reaktion*, anafylaktisk reaktion*, överkänslighet*
Metabolism och nutrition			hypokalemi		
Psykiska störningar		sömnsvårigheter			delirium*
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk	kramper*		
Blodkärl			hypotoni, flebit, tromboflebit, rodnad		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				epistaxis	eosinofil pneumoni
Magtarmkanalen	diarré	buksmärter, kräkningar, förstoppning, illamående, dyspepsi		stomatit	
Lever och gallvägar					hepatit*, gulsot
Hud och subkutan vävnad		utslag, klåda	erytema multiforme*, urtikaria, makulopapulära 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 symtom och/eller symtom vid administrerings- stället		pyrexia, reaktion vid injektionsstället	frossbrytningar		
Undersökningar		förhöjt alaninaminotransfe- ras, förhöjt aspartataminotrans- feras, sänkt totalt blodprotein, sänkt blodalbumin, positivt direkt Coombs-test, förhöjt	sänkt blodglukos, förhöjt blodbilirubin, förlängd protrombintid		förlängd blödningstid, förhöjt gamma-glutamyltr- ansferas

		serumkreatinin, förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet, förhöjt serumurea, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid			
--	--	--	--	--	--

*Biverkning som identifierats efter godkännande för försäljning

Behandling med piperacillin har satts i samband 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-risk-förhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

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

4.9 Överdoser

Symtom

Det har förekommit rapporter efter lansering om överdosering av piperacillin/tazobaktam. Merparten av de upplevda biverkningarna, inklusive illamående, kräkning och diarré, har även rapporterats vid den vanliga rekommenderade dosen. Patienten kan drabbas av neuromuskulär retbarhet eller kramper om högre doser än de rekommenderade ges intravenöst (i synnerhet vid njursvikt).

Behandling

Vid en överdos ska behandlingen med piperacillin/tazobaktam avbrytas. Någon specifik antidot är inte känd.

Behandlingen ska vara understödjande och symtomatisk enligt patientens kliniska bild.

Höga serumkoncentrationer av antingen piperacillin eller tazobaktam kan minskas med hjälp av hemodialys (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, kombinationer av penicilliner inkl. kombinationer med betalaktamashämmare; ATC-kod: J01CR05

Verkningsmekanism

Piperacillin, ett semisyntetiskt bredspektrumpenicillin, verkar bakteriedödande genom att hämma syntesen av både septum och cellvägg.

Tazobaktam, en betalaktam som strukturellt liknar penicilliner, är en hämmare av många betalaktamaser som vanligtvis orsakar resistens mot penicilliner och cefalosporiner, men det hämmar inte AmpC-enzymen eller metallo-betalaktamaser. Tazobaktam utökar piperacillins

antibiotikaspektrum så att det även omfattar många betalaktamasproducerande bakterier som har förvärvat resistens mot piperacillin ensamt.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Tiden över minimal hämmande koncentration (T>MIC) anses vara den främsta farmakodynamiska avgörande faktorn för piperacillinets effekt.

Resistensmekanismer

De två huvudsakliga resistensmekanismerna för piperacillin/tazobaktam är:

- Inaktivering av piperacillinkomponenten av de betalaktamaser som inte hämmas av tazobaktam: betalaktamaser i Molekylklass B, C och D.
- Förändring av penicillinbindande proteiner (PBP) som resulterar i minskning av piperacillinets affinitet för det molekylära målet i bakterierna.

Dessutom kan förändringar i bakteriemembranets permeabilitet samt effluxpumpsmechanismer orsaka eller bidra till bakteriell resistens mot piperacillin/tazobaktam, i synnerhet hos gramnegativa bakterier.

Brytpunkter

EUCAST kliniska MIC-brytpunkter för piperacillin/tazobaktam (EUCAST kliniska brytpunkter tabell version 12.0, giltig från 2022-01-01). För test av känsligheten är koncentrationen av tazobaktam fastställd till 4 mg/l

Patogen	Speciesrelaterade brytpunkter (S≤/R>), mg/l piperacillin
<i>Enterobacterales</i> (förr <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0,001/16 ^a
<i>Staphylococcus</i> arter	^b
<i>Enterococcus</i> arter	^c
<i>Streptococcus</i> , grupp A, B, C och G	^d
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	^e
Streptokocker i <i>Viridans</i> -gruppen	^f
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25 ^g
<i>Moraxella catarrhalis</i>	^g
<i>Bacteroides</i> arter (förutom <i>B.thetaiotaomicron</i>)	8/8
<i>Prevotella</i> arter	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> arter	1/1
PK-PD-brytpunkter (icke-speciesrelaterade)	8/16
^a EUCAST har för ett flertal substanser introducerat brytpunkter som kategoriserar vildtyper (arter som saknar detekterbar förvärvad resistensmekanism mot substansen) som "Känslig, ökad exponering" (I) istället för "Känslig, standard dosregim (S)". Brytpunkterna för dessa organism-substanskombinationer anges som godtyckliga "off-scale" gränser där S <0,001 mg/l.	
^b De flesta stafylokockerna är penicillinasproducerare, och vissa är meticillinresistenta, oberoende av mekanism resulterar detta i resistens mot bensylpenicillin, fenoxymetylpencillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin och tikacillin. När tester visar att Stafylokocker är känsliga för bensylpenicillin och cefoxitin, kan de rapporteras som känsliga för alla penicilliner. Stafylokocker som i test visar sig vara resistenta mot bensylpenicillin men känsliga för cefoxitin är känsliga för betalaktamashämmarkombinationer, isoxazolympenicilliner (oxacillin, kloxacillin, dikloxacillin och flukloxacillin) och nafcillin. För substanser som ges oralt, bör särskild omsorg ägnas för att uppnå tillräcklig exponering i infekterat område. Stafylokockerna som i tester visar sig vara resistenta mot cefoxitin och alla penicilliner. Ampicillinkänslig <i>S. saprophyticus</i> är <i>mecA</i> -negativ och känslig för ampicillin, amoxicillin och piperacillin (med eller utan betalaktamashämmare).	

^c	Känslighet för ampicillin, amoxicillin och piperacillin (med eller utan betalaktamashämmare) kan härledas från ampicillin. Resistensen mot ampicillin är ovanligt i <i>E. faecalis</i> (bekräftat med MIC) men vanligt i <i>E. faecium</i> .
^d	Känsligheten av <i>Streptococcus</i> grupperna A, B, C och G för penicilliner härleds från bensylpenicillinkänsligheten med undantag för fenoxymetylpenicillin och isoxazolympenicilliner för <i>Streptococcus</i> grupp B. <i>Streptococcus</i> grupperna A, B, C och G producerar inte betalaktamas. Tillägg av en betalaktamashämmare ger ingen ytterligare klinisk nytta.
^e	För att utesluta förekomst av beta-laktamresistens förordas utförande av oxacillin 1 µg lapptest eller MIC bestämning för bensylpenicillin. Vid negativt testresultat (oxacillin inhiberingszonen ≥20 mm alt. bensylpenicillin MIC ≤0,06 mg/l) gäller att samtliga beta-laktamantibiotika som har angivna brytpunkter, inklusive substanserna med ”notering”, kan kategoriseras som känsliga utan vidare testning. Undantaget är cefaclor som i sådant läge bör rapporteras som ”känslig, ökad exponering” (I). <i>Streptococcus pneumoniae</i> producerar inte betalaktamas. Tillägg av en beta-laktamashämmare ger ingen ytterligare klinisk nytta. Känslighet härleds från ampicillin (MIC och inhiberingszonens diameter).
^f	För isolat som är mottagliga för bensylpenicillin kan känslighet härledas från bensylpenicillin eller ampicillin. För isolat som är resistent mot bensylpenicillin kan känslighet härledas från ampicillin.
^g	Känslighet kan härledas från amoxicillin-klavulansyra.

Känslighet

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för utvalda species och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Om nödvändigt ska expert konsulteras när den lokala prevalensen av resistens är sådan att nyttan med medlet vid åtminstone vissa typer av infektioner är ifrågasatt.

Grupper av relevanta species enligt känslighet för piperacillin/tazobaktam	
VANLIGEN KÄNSLIGA ARTER	
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u>	
<i>Enterococcus faecalis</i> (endast ampicillin- eller penicillinkänsliga isolat)	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i> (endast meticillinkänsliga isolat)	
<i>Staphylococcus</i> arter, koagulasnegativa (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	
Anaeroba grampositiva kocker ^{††}	
<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 species</i>
NATURLIGT RESISTENTA ORGANISMER
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella arter</i> <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Övriga mikroorganismer</u> <i>Chlamydophilia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[†] Streptokocker är inte β -laktamasproducerande bakterier. Resistens hos dessa organismer beror på förändringar i penicillinbindande proteiner (PBP) och därför är känsliga isolat mottagliga för enbart piperacillin. Penicillinresistens har inte rapporterats hos <i>S. pyogenes</i> . ^{††} Inklusive <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> och <i>Peptostreptococcus ssp.</i>

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 non-inferiority).

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

Maximal koncentration av piperacillin och tazobaktam efter 4 g/0,5 g som administreras under 30 minuter genom intravenös infusion är 298 mikrog/ml respektive 34 mikrog/ml.

Distribution

Både piperacillin och tazobaktam är till omkring 30 % bundet till plasmaproteiner. Proteinbindningen påverkas inte, vare sig för piperacillin eller tazobaktam, av förekomsten av den andra föreningen. Proteinbindningen av tazobaktams metabolit är försumbar.

Piperacillin/tazobaktam distribueras i stor utsträckning i vävnader och kroppsvätskor inklusive tarmslemhinna, gallblåsa, lunga, galla och skelett. Genomsnittliga vävnadskoncentrationer är i allmänhet 50 till 100 % av koncentrationerna i plasma. Distributionen till cerebrospinalvätska är låg hos patienter med icke inflammerade meninger liksom för andra penicilliner.

Metabolism

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

Eliminering

Piperacillin och tazobaktam elimineras via njuren 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 primärt genom utsöndring via njurarna, varvid 80 % av den tillförda dosen återfinns som oförändrad substans och återstoden som den enda metaboliten. Piperacillin, tazobaktam och desetylpiperacillin utsöndras även via gallan.

Efter enkeldos eller upprepad dosering av piperacillin/tazobaktam till friska försökspersoner varierade halveringstiden i plasma för piperacillin och tazobaktam mellan 0,7 och 1,2 timmar och den påverkades inte av dos eller infusionstid. Elimineringshalveringstiden för både piperacillin och tazobaktam ökar med minskande njurclearance.

Det föreligger inga signifikanta förändringar i farmakokinetiken för piperacillin på grund av tazobaktam. Piperacillin verkar reducera clearance av tazobaktam något.

Särskilda populationer

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

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

Hemodialys avlägsnar 30 % till 50 % av piperacillin/tazobaktamdosen och ytterligare 5 % av tazobaktamdosen försvinner i form av tazobaktams metabolit. Peritonealdialys avlägsnar omkring 6 % av piperacillindosen och 21 % av tazobaktamdosen och ytterligare upp till 18 % av tazobaktamdosen försvinner i form av tazobaktams metabolit.

Pediatrisk population

I en populationsfarmakokinetisk analys var beräknad clearance för 9 månader gamla till 12 år gamla patienter jämförbar med clearance för vuxna med ett populationsmedelvärde (SE) på 5,64 (0,34) ml/min/kg. Beräknad clearance för piperacillin är 80 % av detta värde för pediatrika patienter i åldrarna 2–9 månader. Populationsmedelvärdet (SE) för distributionsvolymen för piperacillin 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 av kreatininclearance.

Etniskt ursprung

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med piperacillin/tazobaktam.

En fertilitets- och generell reproduktionsstudie på råttor med användning av intraperitoneal administrering av tazobaktam eller kombinationen piperacillin/tazobaktam rapporterade mindre kullar och ett ökat antal foster med försenad benbildning och revbensvariationer, åtföljd av toxicitet hos modern. Fertiliteten i F1-generationen och fosterutvecklingen i F2-generationen var inte försämrade.

Studier av teratogenicitet med användning av intravenös administrering av tazobaktam eller kombinationen piperacillin/tazobaktam på mus och råttor ledde till smärre reduktioner av råttfostrens vikt vid doser som var toxiska för modern, men inga teratogena effekter påvisades.

Peri-/postnatal utveckling var försämrad (lägre vikt hos avkomman, ökat antal dödfödselar, högre dödlighet hos avkomman) samtidigt med toxicitet hos modern 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/tazobaktam administreras samtidigt som ett annat antibiotikum (t.ex. aminoglykosid) måste substanserna administreras separat. Blandningen av betalaktamantibiotika med en aminoglykosid *in vitro* kan resultera i betydande inaktivering av aminoglykosiden.

På grund av kemisk instabilitet ska piperacillin/tazobaktam inte användas i lösningar som enbart innehåller natriumbikarbonat.

Ringers laktatlösning (Hartmanns lösning) är inte kompatibel med piperacillin/tazobaktam.

Piperacillin/tazobaktam ska inte tillsättas till blodprodukter eller albuminhydrolysat.

6.3 Hållbarhet

18 månader

Hållbarhet efter beredning i injektionsflaska

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 12 timmar vid 25 °C och 48 timmar vid 2 till 8 °C, efter beredning med ett av de kompatibla lösningsmedlen för beredning (se avsnitt 6.6).

Hållbarhet efter spädning av beredd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet för den spädda beredda lösningen har visats i 12 timmar vid 25 °C och 48 timmar vid 2 till 8 °C, när spädning gjorts med Ringers acetatlösning, 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, 50 mg/ml (5 %) glukos eller 50 mg/ml (5 %) glukos i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning vid den föreslagna utspädningsvolymen för ytterligare spädning (se avsnitt 6.6).

Från mikrobiologisk synpunkt bör den spädda lösningen användas omedelbart. Om så inte sker är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 12 timmar vid 2 till 8 °C, om inte beredningen/spädningen har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning/spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g

Injektionsflaska av ofärgat glas med propp av bromobutylgummi och aluminiumförsegling med blått snäpplock av plast.

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g

Injektionsflaska av ofärgat glas med propp av bromobutylgummi och aluminiumförsegling med orange snäpplock av plast.

Flaskorna är placerade i ytterförpackningar av kartong.

Förpackningsstorlekar: 1 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Beredning och spädning ska göras under aseptiska förhållanden. Oanvänd lösning ska kasseras.

Intravenös användning

Varje injektionsflaska ska beredas med den volym lösningsmedel som visas i tabellen nedan, med ett av de kompatibla lösningsmedlen för beredning. Snurra flaskan tills allt pulver är upplöst. Om du snurrar hela tiden rekonstitueras produkten vanligtvis inom 2 minuter (för detaljer om hantering, se nedan). Den färdigberedda lösningen är färglös till gulaktig.

Innehåll i injektionsflaskan	Volym lösningsmedel* som ska tillsättas injektionsflaskan
2 g/0,25 g (2 g piperacillin och 0,25 g tazobaktam)	10 ml
4 g/0,5 g (4 g piperacillin och 0,5 g tazobaktam)	20 ml

* Kompatibla lösningsmedel för beredning:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning
- 50 mg/ml (5 %) glukoslösning
- 50 mg/ml (5 %) glukos i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning
- vatten för injektionsvätskor⁽¹⁾

⁽¹⁾ Den maximala rekommenderade volymen sterilt vatten för injektionsvätskor per dos är 50 ml.

De färdigberedda lösningarna ska dras upp från injektionsflaskan med en spruta. När läkemedlet beretts enligt anvisningarna kommer innehållet i flaskan som dras upp med spruta att ge den angivna mängden piperacillin och tazobaktam.

De beredda lösningarna kan spädas till önskad volym (t.ex. 50 ml till 150 ml) med en av följande kompatibla lösningar:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning
- 50 mg/ml (5 %) glukoslösning
- 50 mg/ml (5 %) glukos i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning
- Ringers acetatlösning

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar utan partiklar ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland
Tfn: +371 67083320
E-post: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g: MTnr 62650
Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g: MTnr 62651

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-02-06

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-02-06