

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Piperacillin/Tazobactam Qilu 2 g/0,25 g:

Varje injektionsflaska innehåller 2 g piperacillin (som piperacillinnatrium) och 0,25 g tazobaktam (som tazobaktamnatrium).

Piperacillin/Tazobactam Qilu 4 g/0,5 g:

Varje injektionsflaska innehåller 4 g piperacillin (som piperacillinnatrium) och 0,5 g tazobaktam (som tazobaktamnatrium).

Hjälpämnen med känd effekt

Piperacillin/Tazobactam Qilu 2 g/0,25 g:

4,69 mmol (108 mg) natrium per injektionsflaska.

Piperacillin/Tazobactam Qilu 4 g/0,5 g:

9,39 mmol (216 mg) natrium per injektionsflaska

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning

Vit till benvit kaka eller pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Piperacillin/Tazobactam Qilu 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 sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni
- Komlicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
- Komlicerade intra-abdominella 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 Qilu 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 Qilu kan användas vid behandling av neutropena barn med feber som misstänks bero på en bakterieinfektion.

Officiella riktlinjer för användning av antibakteriella läkemedel ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen och frekvensen för Piperacillin/Tazobactam Qilu 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 diabetesfotinfektioner)

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 ämnet; läkemedelsdos och intervall ska justeras därefter):

Kreatininclearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobaktam (rekommenderad dos)
>40	Ingen dosjustering behövs
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 års ålder)

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 på 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 års ålder

Säkerheten och effekten för piperacillin/tazobaktam hos barn i åldern 0 till 2 år har inte fastställts.

Inga data från kontrollerade kliniska studier finns tillgängliga.

Behandlingslängd

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

Administreringssätt

För intravenös användning efter beredning/spädning.

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller något annat penicillin – antibakteriellt läkemedel.

Akut allvarlig allergisk reaktion mot något annat beta-laktam antibiotika (t.ex. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem) i anamnesen.

4.4 Varningar och försiktighet

Valet av piperacillin/tazobaktam för behandlingen 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 läkemedel.

Innan behandling inleds med piperacillin/tazobaktam ska noggrann förfrågan göras om tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, andra beta-laktampreparat (t.ex. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem) och andra allergener. Svåra och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska/anafylaktoida [inklusive chock]) har rapporterats hos patienter som erhållit behandling med penicilliner, bland annat piperacillin/tazobaktam. Det är mera sannolikt att dessa reaktioner inträffar hos personer med tidigare känslighet mot flera allergener. Svåra överkänslighetsreaktioner kräver utsättning av antibiotikumet och kan kräva administrering av epinefrin och andra akutåtgärder.

Det har förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner som utvecklats till Kounis syndrom (akut allergisk koronar arteriospasm som kan leda till hjärtinfarkt, se avsnitt 4.8).

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 bör de övervakas noga och behandlingen med piperacillin/tazobaktam avbrytas om hudförändringarna förvärras.

Rabdomyolys har rapporterats vid användning av piperacillin/tazobaktam. Om tecken eller symtom på rabdomyolys observeras ska piperacillin/tazobaktam sättas ut och lämplig behandling initieras.

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

Behandling med piperacillin/tazobaktam kan leda till utveckling av resistenta organismer som kan orsaka superinfektioner.

Blödningsmanifestationer har förekommit hos vissa patienter som erhållit beta-laktamantibiotika. Dessa reaktioner har ibland satts i samband med avvikande resultat vid koagulationstester, t.ex. koagulationstid, trombocytaggregation och protrombintid, och det är mera sannolikt att de förekommer hos patienter med njurinsufficiens. Om blödningsmanifestationer förekommer ska antibiotikumet sättas ut och lämplig behandling ges.

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

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

Hypokalemi kan förekomma hos patienter med låga kaliumdepåer eller som samtidigt får läkemedel som kan sänka kaliumnivåerna. För dessa patienter kan regelbundna analyser av elektrolytnivåerna vara lämpligt.

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 med patologisk immunaktivering som kännetecknas av kliniska tecken och symtom på 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 piperacillin/tazobaktam sättas ut.

Nedsatt njurfunktion

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

I en sekundär analys av data från en stor randomiserad kontrollerad multicenterstudie där den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) undersöktes efter administrering av vanliga typer av antibiotika hos kritiskt sjuka patienter, konstaterades att användning av piperacillin/tazobaktam kopplades till en lägre grad av reversibel GFR-förbättring än 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).

Piperacillin/Tazobactam Qilu 2 g/0,25 g:

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

Piperacillin/Tazobactam Qilu 4 g/0,5 g:

Detta läkemedel innehåller 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 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Icke-depolariserande muskelrelaxerande läkemedel

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 läkemedel kan förlängas i närvaro av piperacillin.

Antikoagulantia

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

Metotrexat

Piperacillin kan minska utsöndringen av metotrexat. Serumnivåer av metotrexat bör därför kontrolleras hos patienterna för att undvika toxiska effekter av 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 njurinsufficiens. 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 som är relaterad till administreringen av piperacillin/tazobaktam tillsammans med aminoglykosider, se avsnitt 6.2 och 6.6.

Vankomycin

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 laborietester

Icke-enzymatiska metoder för mätning av glukos i urin kan leda till falskt positiva resultat liksom med andra penicilliner. Därför krävs enzymatisk mätning av glukos i urin vid 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 erhåller 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 erhåller 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 endast användas under graviditet om 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 bröstmjolk. Koncentrationerna av tazobaktam i bröstmjolk 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 har utförts.

4.8 Biverkningar

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

Bland de allvarligaste biverkningarna är pseudomembranös kolit och toxisk epidermal nekrolys som förekommer hos 1 till 10 patienter av 10 000. Frekvenserna för pancytopeni, anafylaktisk chock och Stevens-Johnson syndrom kan inte beräknas från tillgängliga data.

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

Organsystemklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		candida-infektion*		pseudo-membranös kolit	
Blodet och lymfsystemet		trombocytopeni, anemi*	leukopeni	agranulocytos	pancytopeni*, neutropeni, hemolytisk anemi*, trombocytos*, eosinofili*
Hjärtat					Kounis syndrom*,**
Immunsystemet					Anafylaktoid chock*, Anafylaktisk chock*, Anafylaktoid reaktion*, Anafylaktisk reaktion*, överkänslighet*

Organsystemklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Metabolism och nutrition			hypokalemi		
Psykiatriska störningar		sömnlöshet			delirium*
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk	krampanfall*		
Blodkärl			hypotoni, flebit, tromboflebit, blodvallning		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum				näsblod	eosinofil pneumoni
Magtarmkanalen	diarré	buksmärta, kräkning, förstoppning, illamående, dyspepsi		stomatit	
Lever och gallvägar					hepatit*, gulsot
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, linjär IgA-sjukdom*, purpura
Muskuloskeletala systemet och bindväv			artralgi, myalgi		rabdomyolys*
Njurar och urinvägar					njursvikt, tubulointerstitiell nefrit*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-		pyrexia, reaktion vid injektions-	frossa		

Organsystemklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
stället		stället			
Undersökningar		Förhöjt alaninamino - transferas, Förhöjt aspartatamin o- transferas, sänkt totalt blodprotein, sänkt blodalbumin , positivt direkt Coombs test, förhöjt blodkreatinin, förhöjt alkalinfosfat as i blodet, förhöjt blodurea, förlängd aktiverad partiell trombo- plastintid	Sänkt blodglukos, Förhöjt blodbilirubin, Förlängd protrombintid		Förlängd blödningstid, förhöjt gamma- glutamyl- transferas

*Biverkningar identifierade efter marknadsföring

**Akut koronarsyndrom som associeras med en allergisk reaktion.

Behandling med piperacillin har satts i samband med en ökad incidens av feber och utslag hos patienter med cystisk fibros.

Klasseffekter av beta-laktamantibiotika

Beta-laktamantibiotika, inklusive piperacillin/tazobaktam, kan leda till manifestationer av encefalopati och konvulsioner (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 varje misstänkt biverkning via:

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, kräkningar 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 skall behandlingen med piperacillin/tazobaktam avbrytas. Någon specifik antidot är inte känd.

Behandlingen ska vara understödjande och symptomatisk enligt patientens kliniska bild.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Piperacillin, ett semisyntetiskt bredspektrumpenicillin, verkar bakteriedödande genom att hämma både septum och cellvägssyntes.

Tazobaktam, en beta-laktam 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-beta-laktamaser. Tazobaktam utökar piperacillinets antibakteriella spektrum så att det även omfattar många beta-laktamasproducerande bakterier som uppvisar en resistens mot piperacillin ensamt.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk effekt

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

Resistensmekanism

De två huvudsakliga resistensmekanismerna för piperacillin/tazobaktam är:

- Inaktivering av piperacillinkomponenten av de beta-laktamaser som inte hämmas av tazobaktam: beta-laktamaser i molekyklass 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 effluxpumpmekanismer orsaka eller bidra till bakteriell resistens mot piperacillin/tazobaktam, i synnerhet hos gramnegativa bakterier.

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmande koncentration) vid resistensbestämning har fastställts

av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) för piperacillin/tazobaktam och listas här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Känslighet

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

Indelning av relevanta arter enligt känslighet för piperacillin/tazobaktam
VANLIGTVIS KÄNSLIGA ARTER
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (endast isolat som är känsliga för ampicillin eller penicillin) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (endast meticillinkänsliga isolat) <i>Staphylococcus</i> -arter, <i>koagulasnegativ</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 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 HOS 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 bakterier som producerar beta-laktamas; resistens hos dessa organismer beror på förändring av penicillinbindande proteiner (PBP), varför känsliga isolat endast är känsliga för piperacillin. Penicillinresistens har inte rapporterats hos <i>S. pyogenes</i> . †† Inklusivt <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> och <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Merinotest (infektioner i blodbanan på grund av ESBL-producenter)

I en prospektiv, non-inferiority, parallellgrupperad, publicerad randomiserad klinisk studie, påvisades ej non-inferiority vid behandling med piperacillin/tazobaktam (dvs 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 meropenem-gruppen (skillnaden i risk, 6,8 % [ensidig 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 tvåsidiga, med ett P <0,05 ansett som signifikant.

I denna studie konstaterades 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 µg/ml respektive 34 µg/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 desetylmetabolit. 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 tillförda 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-/tazobaktam 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

Ikke-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.

Teratogenicitetsstudier 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 försämrade (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/Tazobactam Qilu används samtidigt med andra antibiotika (t.ex. aminoglykosider) måste substanserna administreras var för sig. Om beta-laktamantibiotika blandas med en aminoglykosid *in vitro* kan det leda till väsentlig inaktivering av aminoglykosiden.

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

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

Piperacillin/Tazobactam Qilu är inte kompatibelt med Ringer laktatlösning, Ringer acetatlösning, Ringer acetat/malatlösning eller Hartmanns lösning.

Piperacillin/Tazobactam Qilu ska inte sättas till blodprodukter eller albuminhydrolysat.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Färdigberedd lösning i injektionsflaska

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i upp till 48 timmar vid förvaring i kylskåp vid 2-8 °C och i 5 timmar vid förvaring vid 20-25 °C, efter beredning med en av de kompatibla spädningsvätskorna för rekonstituering (se avsnitt 6.6).

Utspädd lösning för infusion

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i upp till 48 timmar vid förvaring i kylskåp vid 2-8 °C och i 6 timmar vid förvaring vid 20-25 °C, efter spädning med en av de kompatibla spädningsvätskorna och med den föreslagna spädningsvolymen (se avsnitt 6.6).

Från mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och -förhållanden före användning, vilka normalt inte ska vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte beredning/spädning (etc.) har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Piperacillin/Tazobactam Qilu 2 g/0,25 g

30 ml injektionsflaska av glas med propp av brombutylgummi och lock av aluminium och plast.

Piperacillin/Tazobactam Qilu 4 g/0,50 g

50 ml injektionsflaska av glas med propp av brombutylgummi och lock av aluminium och plast.

Förpackningsstorlekar: 1, 5, 10, 12, 25 eller 50 injektionsflaskor per kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning och spädning ska ske under aseptiska förhållanden. Lösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen ska användas endast om lösningen är klar och fri från partiklar.

Beredning av lösning för infusion

Pulvret i varje injektionsflaska ska beredas med den volym spädningsvätska som anges i nedanstående tabell, använd en av de kompatibla spädningsvätskorna för beredning. Flaskan ska snurras tills pulvret är upplöst. Om flaskan skakas konstant är pulvret vanligtvis upplöst inom 5 till 10 minuter (uppgifter om hantering finns nedan).

Innehåll i injektionsflaskan	Volym spädningsvätska* som ska tillsättas till injektionsflaskan	Ungefärlig koncentration efter beredning
2 g/0,25 g (2 g piperacillin och 0,25 g tazobaktam)	10 ml	193,2 mg/ml (innehåller 171,7 mg/ml piperacillin och 21,5 mg/ml tazobaktam)
4 g/0,5 g (4 g piperacillin och 0,5 g tazobaktam)	20 ml	193,2 mg/ml (innehåller 171,7 mg/ml piperacillin och 21,5 mg/ml tazobaktam)

* Kompatibla spädningsvätskor för beredning:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning

- sterilt vatten för injektionsvätskor⁽¹⁾
- glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning.

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

De beredda lösningarna ska dras upp från injektionsflaskan med spruta. Efter beredning enligt anvisningarna ger det innehåll i injektionsflaskan som dras upp i sprutan den angivna mängden piperacillin och tazobaktam.

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

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning
- glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning
- dextran 60 mg/ml (6 %) i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Samtidig administrering med aminoglykosider

På grund av beta-laktamantibiotikas *in vitro* inaktivering av aminoglykosider rekommenderas det att Piperacillin/Tazobaktam Qilu och aminoglykosider administreras separat. Piperacillin/Tazobaktam Qilu och aminoglykosider måste beredas och spädas separat när samtidig behandling med piperacillin/tazobaktam och aminoglykosid är indicerat.

Se avsnitt 6.2 beträffande inkompatibiliteter.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Endast för engångsbruk. Kassera eventuell oanvänd lösning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Qilu Pharma Spain S.L.

Paseo de la Castellana 40 Planta 8
28046 Madrid
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Piperacillin/Tazobactam Qilu 2 g/0,25 g: 62144
Piperacillin/Tazobactam Qilu 4 g/0,5 g: 62145

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-05-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-03