

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller piperacillin (som natriumsalt) motsvarande 2 g och tazobaktam (som natriumsalt) motsvarande 0,25 g.

Varje injektionsflaska innehåller 108 mg natrium.

En injektionsflaska innehåller piperacillin (som natriumsalt) motsvarande 4 g och tazobaktam (som natriumsalt) motsvarande 0,5 g.

Varje injektionsflaska innehåller 217 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Vuxna och ungdomar

- Svår pneumoni inklusive sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni,
- Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit),
- Komplicerade intraabdominella infektioner,
- Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner (inklusive fotinfektioner hos diabetiker).

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

Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 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

- Komplicerade intraabdominella infektioner,

Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre kan användas vid behandlingen 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 administreringssätt

Dosering

Dosen och frekvensen av Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre beror på infektionens svårighetsgrad och lokalisering samt förväntade patogener.

Vuxna och ungdomar

Infektioner

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

För nosokomial pneumoni och bakterieinfektioner hos neutropena patienter är den rekommenderade dosen 4 g piperacillin/0,5 g tazobactam 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/Tazobactam Reig Jofre 2 g/0,25 g pulver till infusionsvätska, lösning
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).
Behandlingsfrekvens	Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 4 g/0,5 g pulver till infusionsvätska, lösning
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 mjukdelinfektioner (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 ämnet; läkemedelsdos och intervall ska justeras motsvarande):

Kreatininclearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 2 g/0,25 g pulver till infusionsvätska, lösning (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

Kreatininclearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 4 g/0,5 g pulver till infusionsvätska, lösning (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 av piperacillin/tazobactam 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 krävs för äldre med normal njurfunktion eller med kreatininclearancevärden över 40 ml/min.

Pediatrik population (2-12 år)

Infektioner

I nedanstående tabell sammanfattas behandlingsfrekvens och dos per kg kroppsvikt för pediatrika patienter 2-12 år gamla efter indikation eller tillstånd:

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

* Överskrid inte maximal dos 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 ämnet; läkemedelsdos och intervall ska justeras motsvarande):

Kreatininclearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 2 g/0,25 g pulver till infusionsvätska, lösning (rekommenderad dos)
> 50	Ingen dosjustering nödvändig.
≤ 50	70 mg piperacillin/8,75 mg tazobactam/kg var 8:e timme.

Kreatininclearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 4 g/0,5 g pulver till infusionsvätska, lösning (rekommenderad dos)
> 50	Ingen dosjustering nödvändig.
≤ 50	70 mg piperacillin/8,75 mg tazobactam/kg var 8:e timme.

För barn som genomgår hemodialys, ska en extra dos av 40 mg piperacillin/5 mg tazobactam/kg ges efter varje dialysperiod.

Användning till barn under 2 år

Säkerheten och effekten för Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre hos barn i åldern 0-2 år har inte fastställts.

Inga data från kontrollerade kliniska studier finns tillgängliga.

Behandlingslängd

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

Administreringsväg

Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 2 g/0,25 g administreras med intravenös infusion (under 30 minuter).

Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 4 g/0,5 g administreras med intravenös infusion (under 30 minuter).

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

4.3 Kontraindikationer

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

Akut allvarlig allergisk reaktion mot något annat beta-laktamantibiotika (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 medel.

Innan behandling inleds med Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 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.

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.

Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre kan orsaka allvarliga kutana biverkningar, däribland Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom samt akut generaliserad exantematisk pustulos (se avsnitt 4.8). Om patienter utvecklar hudutslag ska de övervakas noggrant. Avbryt behandlingen med Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre om lesionerna förvärras.

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/Tazobactam Reig Jofre sättas ut.

Behandling med Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre kan leda till utveckling av resistent organismer som kan orsaka superinfektioner.

Blödningsmanifestationer har förekommit hos vissa patienter som erhållit betalaktamantibiotika. 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. Regelbundna elektrolytbestämningar kan därför vara lämpligt för dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

På grund av dess potentiella nefrotoxicitet (se avsnitt 4.8) bör piperacillin/tazobaktam användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos hemodialyspatienter. Intravenösa doser och administreringsintervall ska justeras efter graden av njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2).

I en sekundär analys med data från en stor randomiserad multicenterstudie, där glomerulär filtrationshastighet (GFR) undersöktes efter administrering av vanliga antibiotika hos kritiskt sjuka patienter, associerades piperacillin/tazobaktam med en lägre frekvens av förbättrad reversibel GFR jämfört med andra antibiotika. Denna sekundära analys gav slutsatsen att piperacillin/tazobaktam orsakade fördröjd renal återhämtning hos dessa patienter.

Samtidig användning av piperacillin/tazobaktam och vankomycin kan associeras med ökad förekomst av akut njurskada (se avsnitt 4.5).

Detta läkemedel innehåller 108 mg (4,72 mmol) natrium per injektionsflaska, motsvarande 5,4% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 217 mg (9,44 mmol) natrium per injektionsflaska, motsvarande 10,8% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta bör tas i beaktande för patienter som ordinerats en saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Icke-depolariserande muskelrelaxerande 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.

Orala 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 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 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 ökad förekomst av akut njurskada hos patienter som samtidigt fick piperacillin/tazobaktam och vankomycin jämfört med enbart vankomycin (se avsnitt 4.4). Några av dessa studier har rapporterat att interaktionen är beroende av vankomycindosen.

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/Tazobactam Reig Jofre.

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/Tazobactam Reig Jofre. 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/Tazobactam Reig Jofre ska bekräftas med andra diagnostiska metoder.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 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 bröstmjolk. Koncentrationerna av tazobaktam i bröstmjolk har inte studerats. Kvinnor som ammar ska behandlas endast om den förväntade nyttan överväger de eventuella 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 angående effekterna 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 allvarligaste biverkningarna förekommer pseudomembranös kolit och toxisk epidermal nekrolys hos 1 till 10 av 10 000 patienter. Frekvenserna för pancytopeni, anafylaktisk chock och Stevens-Johnsons syndrom kan inte beräknas utifrån tillgängliga data.

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

Organklass	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)	Okänd frekvens (frekvensen kan inte bestämmas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		candidainfektion*		pseudomembranös kolit	
Blodet och lymfsystemet		trombocytopeni, anemi*	leukopeni	agranulocytos	pancytopeni*, neutropeni, hemolytisk anemi*, trombocytos*, eosinofili*
Immunsystemet					anafylaktoid reaktion*, anafylaktisk reaktion*, anafylaktoid chock*, anafylaktisk chock*, överkänslighet*
Metabolism och nutrition			hypokalemi		
Psykiska störningar		sömnlöshet			delirium*
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk	kramper*		

Blodkärl			hypotoni, flebit, tromboflebit, blodvallningar		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				epistaxis	eosinofil pneumoni
Magtarmkanalen	diarré	buksmärta, kräkningar, illamående, förstoppning, dyspepsi		stomatit	
Lever och gallvägar					hepatit*, ikterus
Hud och subkutan vävnad		utslag, klåda	erythema multiforme*, urtikaria, makulopapulös eruption*	toxisk epidermal nekrolys*	Stevens- Johnsons syndrom*, läkemedels- reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*, akut generaliserad exantematisk pustulos (AGEP)*, bullös dermatos, purpura
Muskuloskeletala systemet och bindväv			artralgi, myalgi		
Njurar och urinvägar					njursvikt, tubulointer- stitiell nefrit*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		pyrexia, reaktion vid injektionsstället	frossa		
Utredningar		förhöjt alanin- aminotransferas , förhöjt aspartat- aminotransferas , sänkt totalt	sänkt blodglukos, förhöjt blodbilirubin, förlängd		förlängd blödningstid, förhöjt gamma- glutamyl- transferas

		protein, sänkt blodalbumin, positivt direkt antiglobulintest, förhöjt blodkreatinin, förhöjt alkaliskt fosfatas i blod, förhöjd blodurea, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid	protrombinti d		
--	--	---	-------------------	--	--

*Biverkning identifierad efter godkännande för försäljning

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

Klasseffekter av beta-laktamantibiotika

Beta-laktamantibiotika, inklusive piperacillin/tazobactam, 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

Symtom

Det har förekommit rapporter efter lansering om överdosing av piperacillin/tazobactam. 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

I händelse av en överdos ska behandlingen med piperacillin/tazobactam avbrytas.

Det finns inget känt motgift.

Behandlingen ska vara understödjande och symtomatisk i enlighet med patientens kliniska symtom.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemisk användning, kombinationer av penicilliner, inklusive beta-laktamshämmare. ATC-kod: J01C R05

Verkningsmekanism

Piperacillin är ett semisyntetiskt bredspektrumpenicillin, verkar bakteriedödande genom att hämma både septum- och cellväggssyntes.

Tazobaktam, en beta-laktam som strukturellt liknar penicilliner, är en hämmare av många beta-laktamaser 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.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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 molekyllklass B, C och D. Dessutom ger tazobaktam inte skydd mot beta-laktamaser med utökat spektrum (ESBL) i enzymgrupperna molekyllklass A och D.
- Förändring av penicillinbindande proteiner (PBP) som resulterar i minskning av piperacillinets affinitet för det molekyllära målet i bakterierna.

Dessutom kan förändringar i bakteriemembranets permeabilitet samt effluxpumpsmekanismer 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 ($S \leq R >$), mg/l av piperacillin
<i>Enterobacterales</i> (tidigare <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$< 0,001/16^1$
<i>Staphylococcus</i> arter	≤ 2
<i>Enterococcus</i> arter	≤ 3
<i>Streptokockgrupperna A, B, C och G</i>	≤ 4

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	_5
<i>Streptokocker i viridansgruppen</i>	_6
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.25/0.25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	_7
<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>Vibro</i> -arter	1/1
Icke speciesrelaterade (PK/PD) brytpunkter	8/16

¹ 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.

² De flesta *S.aureus* är penicillinasproducenter, och vissa är meticillinresistenta, oberoende av mekanism resulterar detta i resistens mot bensylpenicillin, fenoxymetylpencillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin och tikarcillin. 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, isoxazolympencilliner (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 *S. saprophyticus* är *mecA*-negativ och känslig för ampicillin, amoxicillin och piperacillin (med eller utan betalaktamashämmare).

³ Känsligheten för ampicillin, amoxicillin och piperacillin (med eller utan betalaktamashämmare) kan härledas från ampicillin. Resistensen mot ampicillin är ovanlig i *E. faecalis* (bekräftat med MIC) men vanligt i *E. faecium*.

⁴ Känsligheten av streptokockgrupperna A, B, C och G för penicilliner härleds från bensylpenicillinkänsligheten med undantag för fenoxymetylpencillin och isoxazolympencilliner för streptokockgrupp B. Streptokockgrupperna A, B, C och G producerar inte betalaktamas. Tillägg av en betalaktamashämmare ger ingen ytterligare klinisk nytta.

⁵ 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 betalaktamantibiotika 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). *Streptococcus pneumoniae* producerar inte betalaktamas. Tillägg av en beta-laktamashämmare ger ingen ytterligare klinisk nytta. Känslighet härleds från ampicillin (MIC och inhiberingszonens diameter).

⁶ För bensylpenicillin isolat negativa i screening kan känslighet härledas från bensylpenicillin eller ampicillin. För bensylpenicillin isolat positiva i screening, kan känslighet härledas från ampicillin.

⁸ Känslighet kan härledas från amoxicillin-klavulansyra.

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 medlet mot åtminstone vissa typer av infektioner är ifrågasatt.

Grupper av relevanta arter efter känslighet för piperacillin/tazobaktam
VANLIGTVIS 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 streptockocker) + <i>Streptococcus pyogenes</i> (Grupp A streptockocker) +
<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</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>Övriga mikroorganismer</u>

<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
†Streptokocker är inte beta-laktamasproducerande bakterier. Resistens hos dessa organismer beror på förändring hos penicillinbindande proteiner (PBP), där med gäller att känsliga isolat är endast känsliga för piperacillin. Penicillinresistens har inte rapporterats i <i>S. pyogenes</i> . †† Inklusive <i>Anaerococcus</i> , <i>Fingoldia</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 meropenem-gruppen (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 mikrogram/ml respektive 34 mikrogram/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.

Biotransformation

Piperacillin metaboliseras till en obetydligt mikrobiologiskt aktiv desetylmetabolit. Tazobaktam metaboliseras till en enda metabolit, som har visats 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 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 desetyl Piperacillin utsöndras även via gallan.

Efter enkeldos och upprepade doser av piperacillin/tazobaktam till friska frivilliga försökspersoner, varierade halveringstiden i plasma för piperacillin och tazobaktam från 0,7 till 1,2 timmar och den påverkades inte av dos eller infusionstid. Elimineringshalveringstiden för både piperacillin och tazobaktam ökar med minskande renalt clearance.

Piperacillins farmakokinetik ändras inte signifikant vid samtidig administration av tazobaktam. Piperacillin förefaller att något reducera clearance av tazobaktam.

Särskilda populationer

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

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

Hemodialys filtrerar bort 30% till 50% av piperacillin-/tazobaktamdosen och ytterligare 5% av tazobaktamdosen filtreras bort som tazobaktammetabolit. Peritonealdialys avlägsnar ca 6% av piperacillindosen och 21% av tazobaktamdosen och ytterligare upp till 18% av tazobaktamdosen filtreras bort som tazobaktammetabolit.

Pediatrik population

I en populationsbaserad farmakokinetisk analys var beräknad clearance för 9 månader gamla till 12 år gamla patienter jämförbar med clearance för vuxna med 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 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 erhöll enstaka doser 4 g/0,5 g doser.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

En fertilitetsstudie och en allmän reproduktionsstudie på råttor med intraperitoneal administrering av tazobaktam eller kombinationen piperacillin/tazobaktam visade en minskning av kullstorleken och en ökning av antalet foster med försenad ossifikation och revbensvariationer, åtföljd av toxicitet för modern. Fertiliteten hos F1-generationen och embryonal utveckling hos F2-generationen påverkades inte.

Teratogenicitetsstudier hos möss och råttor, visade något minskad fostervikt vid doser toxiska för modern, men inga teratogena effekter påvisades efter intravenös administration av tazobaktam eller kombinationen piperacillin/tazobaktam.

Peri-/postnatal utveckling var försämrad (minskad vikt hos avkomman, ökning av antalet dödfödselar, ökning av dödlighet hos avkomman) vid doser toxiska för modern efter intraperitoneal administrering av tazobaktam eller en kombination med 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 under avsnitt 6.6.

När piperacillin/tazobaktam administreras samtidigt med andra antibiotika (t ex aminoglykosider), måste substanserna administreras var för sig. Om piperacillin/tazobaktam blandas med en aminoglykosid *in vitro* kan detta resultera i betydande inaktivering av aminoglykosiden.

Piperacillin/tazobaktam skall inte blandas med andra substanser i en spruta eller infusionsflaska eftersom kompatibilitet inte har säkerställts.

Piperacillin/tazobaktam skall ges via ett separat infusionsset om andra substanser ges samtidigt, om inte kompatibilitet är visad.

På grund av kemisk instabilitet ska piperacillin/tazobaktam inte användas tillsammans med

lösningar som endast innehåller natriumvätekarbonat.

Ringer laktatlösning (Hartmanns lösning) är inte kompatibel med piperacillin/tazobaktam. Piperacillin/tazobaktam ska inte sättas till blodprodukter eller albuminhydrolysat

6.3 Hållbarhet

Obruten injektionsflaska: 3 år

Färdigberedd lösning i injektionsflaska:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för upp till 24 timmar vid förvaring i rumstemperatur (25°C) och upp till 48 timmar förvarad i kylskåp 2 - 8 °C, efter beredning med något kompatibelt lösningmedel för beredning (se avsnitt 6.6).

Spädd infusionslösning

Efter beredning har kemisk och fysikalisk stabilitet för spädda lösningar visats i 24 timmar vid förvaring i rumstemperatur (25°C) och 48 timmar vid förvaring i kylskåp vid 2-8 °C, då den bereds med någon av de kompatibla lösningsmedel för ytterligare utspädning av den rekonstituerade lösningen till rekommenderad spädningsvolym (se avsnitt 6.6).

Ur mikrobiologisk synpunkt bör den beredda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förhållanden före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 12 timmar i 2- 8 °C, såvida inte rekonstituering och spädning har gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnade injektionsflaskor: Inga särskilda förvaringsanvisningar, utan krav på behandling av detta läkemedel.

Förvaringsanvisningar för färdigberedda och spädda produkten finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 g/0,25 g:

Varje förpackning innehåller: 1 injektionsflaska 20 ml av ofärgat glas (typ II) försluten med en klorbutylgummipropp med aluminiumhätta, självhäftande etikett och bipacksedel.

Finns även i bulkförpackning om 10, 50 och 100 injektionsflaskor endast för sjukhusbruk.

4 g/0,5 g:

Varje förpackning innehåller: 1 injektionsflaska 50 ml av ofärgat glas (typ II) försluten med en klorbutylgummipropp med aluminiumhätta, självhäftande etikett och bipacksedel.

Finns även i bulkförpackning om 10, 50 och 100 injektionsflaskor endast för sjukhusbruk.

Förpackningsstorlekar: 1, 10 (sjukhusförpackning), 50 (sjukhusförpackning) och 100 (sjukhusförpackning) injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekonstituering och spädning skall göras under aseptiska förhållanden. Före administrering

ska lösningen inspekteras visuellt för kontroll av partiklar och missfärgning. Använd inte lösningen om den är missfärgad eller innehåller partiklar.

För effektiv beredning vänd upp-och-ner på och skaka injektionsflaskan kraftigt för att avlägsna eventuellt pulver som vidhäftat till injektionsflaskans väggar eller proppen före tillsats av lösningsmedlet. Tillsätt sedan lösningsmedlet och skaka kraftigt tills fullständig upplösning uppnås.

Intravenöst bruk

Späd varje flaska med den volym som anges i tabellen nedan, använd ett av de kompatibla lösningsmedlen för beredning. Snurra tills allt är upplöst. Vid konstant snurrning inträffar rekonstituering vanligen inom 5–10 minuter (mer information om hanteringen nedan).

Innehåll	Mängd lösningsmedel* att tillsätta 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 rekonstitution:

- natriumklorid 0,9 % (9 mg/ml) för injektionsvätska, lösning
- sterilt vatten för injektionsvätskor⁽¹⁾
- glukos 5 % (50 mg/ml) glukoslösning

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

Den beredda lösningen ska dras upp från injektionsflaskan med sprutan. När lösningen har beredits enligt anvisning kommer mängden som dragits upp av sprutan från injektionsflaskan att vara den angivna mängden av piperacillin och tazobaktam.

Den beredda lösningen kan spädas ytterligare till önskad volym (t.ex. 50 ml till 150 ml) med någon av följande kompatibla lösningsmedel:

- natriumklorid 0,9 % (9 mg/ml) för injektionsvätska, lösning
- sterilt vatten för injektionsvätskor
- glukos 5 % (50 mg/ml) glukoslösning
- glukos 5 % i natriumklorid 9 mg/ml
- dextran 6 % i natriumklorid 9 mg/ml

Undanträngningsvolym

Varje gram frystorkat pulver av piperacillin/tazobaktam har undanträngningsvolymen 0,7 ml.
2,25 g piperacillin/tazobaktam (piperacillin 2 000 mg/tazobaktam 250 mg) undantränger 1,58 ml.
4,5 g piperacillin/tazobaktam (piperacillin 4 000 mg/tazobaktam 500 mg) undantränger 3,15 ml.

Se avsnitt 6.2 för inkompatibilitet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Endast för engångsbruk. Oanvänd lösning skall destrueras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratorio Reig Jofre S.A.
Gran Capitán, 10
08970 Sant Joan Despi - Barcelona
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 g/0,25 g: 24774
4 g/0,5 g: 24775

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-06-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-19