

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

Hjälpämnen med känd effekt

En injektionsflaska innehåller 4,72 mmol (109 mg) natrium.

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

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

Hjälpämnen med känd effekt:

En injektionsflaska eller flaska innehåller 9,44 mmol (217 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt till gulvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Piperacillin/Tazobactam Sandoz 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
- Komlicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
- Komlicerade intraabdominella infektioner
- Komlicerade 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 Sandoz kan användas vid behandlingen 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 åldern 2 till 12 år

- Komplicerade intraabdominella infektioner

Piperacillin/Tazobactam Sandoz 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 administreringsätt

Dosering

Dosen och frekvensen för Piperacillin/Tazobactam Sandoz 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/Tazobactam Sandoz 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 ämnet; läkemedelsdos och intervall ska justeras enligt detta):

Kreatininclearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Sandoz (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 tecken på toxicitet mot ämnet; läkemedelsdos och intervall ska justeras enligt detta):

Kreatininclearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Sandoz (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 hos barn under 2 år

Säkerheten och effekten för Piperacillin/Tazobactam Sandoz 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.

Administreringssätt

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

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 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 svårighetsgrad och prevalensen för resistens mot andra lämpliga antibakteriella medel.

Innan behandling inleds med Piperacillin/Tazobactam Sandoz ska noggrann förfrågan göras om tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, andra betalaktampreparat (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 koronarspasm, som kan leda till hjärtinfarkt, se avsnitt 4.8).

Piperacillin/tazobaktam kan orsaka allvarliga kutana biverkningar, såsom Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom samt akut generaliserad exantematös pustulos (se avsnitt 4.8). Om patienter utvecklar hudutslag bör de övervakas noga och piperacillin/tazobaktam -behandlingen avbrytas om hudförändringarna förvärras.

Hemofagocytisk lymfocytos (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.

Rabdomyolys har rapporterats i samband med användning av piperacillin/tazobaktam. Om tecken eller symtom på rabdomyolys observeras ska Piperacillin/Tazobactam Sandoz 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/Tazobactam Sandoz sättas ut.

Behandling med Piperacillin/Tazobactam Sandoz kan leda till utveckling av resistenta 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, trombocyttaggregation 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 kramper (anfall) förekomma när höga doser administreras, i synnerhet hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.8).

Piperacillin/Tazobactam Sandoz 2 g / 0,25 g

Detta läkemedel innehåller 109 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 6 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g / 0,5 g

Detta läkemedel innehåller 217 mg natrium per injektionsflaska eller flaska, motsvarande 11 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta ska tas i beaktande av patienter som ordinerats en saltfattig (natriumfattig) kost.

Hypokalemi kan förekomma hos patienter med låga kaliumreserver eller patienter som samtidigt erhåller läkemedel som kan sänka kaliumnivåerna. Regelbundna elektrolytbestämningar kan vara tillrådligt hos sådana patienter.

Nedsatt njurfunktion

På grund av den potentiella njurtoxiciteten (se avsnitt 4.8) ska piperacillin/tazobaktam användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter på hemodialys. Intravenösa doser och administreringsintervall ska anpassas efter graden av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

I en sekundär analys av data från en stor, randomiserad, kontrollerad multicenterstudie undersöktes den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) efter administrering av antibiotika som ofta ges till svårt sjuka patienter. Vid användning av piperacillin/tazobaktam sågs en lägre frekvens av reversibel GFR-förbättring jämfört med övriga antibiotika. I denna sekundära analys drogs slutsatsen att piperacillin/tazobaktam var en bidragande orsak till fördröjd återhämtning av njurfunktionen hos dessa patienter.

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

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 eller 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 svårt 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 behandlats samtidigt med piperacillin/tazobaktam och vankomycin 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 laboratorietester

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 Sandoz.

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 Sandoz. 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 Sandoz 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 Sandoz hos gravida kvinnor.

Data från 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 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

De vanligast rapporterade biverkning är diarré (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare). Bland de mest allvarliga biverkningarna kan pseudomembranös kolit och toxisk epidermal nekrolys förekomma hos upp till 1 till 10 av 10 000 användare. Frekvenserna för pancytopeni, anafylaktisk chock och Stevens-Johnsons syndrom kan inte beräknas från tillgängliga data.

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

Organsystem	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		infektion med Candida*		Pseudomembranös kolit	
Blodet och lymfsystemet		trombocytopeni, anemi*	leukopeni	agranulocytos	pancytopeni*, neutropeni, hemolytisk anemi*, eosinofili*, trombocytemi*
Hjärtat					Kounis syndrom*,**
Immunsystemet					anafylaktoid chock*, anafylaktisk chock*, anafylaktoid reaktion*, anafylaktisk reaktion*, överkänslighet*
Metabolism och nutrition			hypokalemi		
Psykiska störningar		sömnlöshet			delirium*
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk	kramper*		
Blodkärl			hypotoni, flebit, tromboflebit, blodvallning		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				näsblödning	eosinofil lunginflammation
Magtarmkanalen	diarré	buksmärta, kräkning, illamående, förstoppning, dyspepsi		stomatit	
Lever och gallvägar					hepatit*, gulsot

Organsystem	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)
Hud och subkutan vävnad		utslag, klåda	erythema multiforme, urtikaria, makulopapulärt utslag*	toxisk epidermal nekrolys*	Stevens-Johnsons syndrom*, exfoliativ dermatit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*, akut exantematös pustulos (AGEP)*, bullös dermatit, linjär IgA-dermatos*, purpura
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			artralgi, myalgi		rabdomyolys*
Njurar och urinvägar					njursvikt, tubulointerstitiell nefrit*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		feber, reaktion vid injektionsstället	frossa		
Undersökningar		ökat ALAT, ökat ASAT, minskat totalprotein, minskat albumin i blodet, positivt direkt Coombs test, ökat kreatinin i blodet, ökat alkaliskt fosfatas i blodet, ökat blodurea, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid	sänkt blodglukos, ökat bilirubin i blodet, förlängd protrombintid		förlängd blödningstid, ökad gammaglutamyltransferas

*Biverkningar identifierade efter godkännandet för försäljning

**Akut koronarsyndrom i samband med en allergisk reaktion.

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

Klasseffekter av betalaktamantibiotika

Betalaktamantibiotika, inklusive piperacillin/tazobaktam, kan orsaka encefalopati och kramper (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
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 systemisk användning, antibakteriella betalaktamer, penicilliner, kombinationer av penicilliner inklusive beta-laktamashämmare. ATC-kod: J01C R05

Verkningsmekanism

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

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 piperacillinets antibakteriella spektrum så att det även omfattar många beta-laktamasproducerande bakterier som uppvisar 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 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 läkemedel 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 förvärdad 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 resistensen är sådan att nyttan med medlet mot åtminstone vissa typer av infektioner är ifrågasatt.

Grupper av relevanta arter enligt 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> spp., 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>
Anaeroba grampositiva mikroorganismer <i>Clostridium</i> spp. <i>Eubacterium</i> spp. <i>Anaeroba grampositiva kocker</i> ^{††}
Anaeroba gramnegativa mikroorganismer <i>Bacteroides fragilis</i> -gruppen <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.

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> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp.
NATURLIGT RESISTENTA ORGANISMER
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Övriga mikroorganismer</u> <i>Chlamydomyxa pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[†] Streptokocker är inte betalaktamasproducerande bakterier; resistens hos dessa organismer beror på förändringar i penicillinbindande proteiner (PBP), och därför är känsliga isolat känsliga endast för piperacillin. Penicillinresistens har inte rapporterats för <i>S. pyogenes</i> . ^{††} Inklusive <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> och <i>Peptostreptococcus</i> spp.

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

I en prospektiv, non-inferiority, parallellgrupperad, publicerad randomiserad klinisk studie påvisades ej non-inferiority vid behandling med piperacillin/tazobactam (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/tazobactam 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/tazobactam-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/tazobactam-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/tazobactam-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 för 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 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 desetyl-piperacillin 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, åtföljt 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.

Detta läkemedel får inte blandas eller administreras samtidigt med någon aminoglykosid. Blandning av piperacillin/tazobaktam och någon aminoglykosid *in vitro* kan resultera i omfattande inaktivering av aminoglykosiden.

Piperacillin/tazobaktam ska inte blandas med andra läkemedel i en spruta eller infusionsflaska eftersom kompatibilitet inte har fastställts.

Piperacillin/tazobaktam ska administreras genom infusionsset separat från andra läkemedel såvida inte blandbarhet har bevisats.

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

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

Piperacillin/tazobaktam ska inte tillsättas till blodprodukter eller albuminhydrolysater.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska:

2 år

Beredd lösning i injektionsflaska:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för färdigberedd lösning i upp till 24 timmar vid 20-25°C och i 48 timmar vid förvaring i kylskåp vid 2–8°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör den beredda och spädda produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider för den bruksfärdiga lösningen och förhållanden för bruksfärdig produkt före användning och dessa bör normalt inte överstiga 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte beredning/spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnade injektionsflaskor:

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 g/0,25 g:

30 ml injektionsflaska av glas typ III med halogeniserad gummibutylpropp och aluminiumöverdrag med snäpplock.

Förpackningsstorlekar: 1, 5, 10, 12 och 50 injektionsflaskor.

4 g/0,5 g:

100 ml glasflaska typ II med halogeniserad gummibutylpropp och aluminiumöverdrag med snäpplock.

50 ml glasflaska typ II med halogeniserad gummibutylpropp och aluminiumöverdrag med snäpplock.

50 ml injektionsflaska av glas typ III med halogeniserad gummibutylpropp och aluminiumöverdrag med snäpplock.

50 ml injektionsflaska av glas typ II med halogeniserad gummibutylpropp och aluminiumöverdrag med snäpplock.

Förpackningsstorlekar: 1, 5, 10, 12 och 50 flaskor.

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.

Intravenöst bruk

Bered varje injektionsflaska/flaska med den volym spädningsmedel som anges i nedanstående tabell. Använd ett av de kompatibla lösningsmedlen för beredning. Snurra tills pulvret är upplöst. Om flaskan snurras konstant är pulvret vanligtvis upplöst inom 3 minuter (uppgifter om hantering finns nedan).

Injektionsflaskans/flaskans innehåll	Volym lösningsmedel* som ska tillsättas till injektionsflaskan/flaskan
2 g/0,25 g (2 g piperacillin och 0,25 g tazobaktam)	10 ml
4 g/0,50 g (4 g piperacillin och 0,5 g tazobaktam)	20 ml

*Kompatibla lösningsmedel för beredning:

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

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

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

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning
- glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska, lösning
- dextran (grad 40) 60 mg/ml (6%) lösning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) lösning

Samtidig användning med aminoglykosider

Eftersom betalaktamantibiotika inaktiverar aminoglykosider *in vitro* rekommenderas att Piperacillin/Tazobactam Sandoz och aminoglykosidpreparatet administreras var för sig. Piperacillin/Tazobactam Sandoz och aminoglykosidpreparatet ska beredas och spädas var för sig, om samtidig behandling med ett aminoglykosidpreparat är indicerad.

I fall där samtidig administrering rekommenderas kan Piperacillin/Tazobactam Sandoz administreras som en infusion via en Y-koppling endast med följande aminoglykosider under följande omständigheter:

Aminoglykosid	Piperacillin /tazobaktam-dos	Piperacillin /tazobaktam, spädningsvätskans volym (ml)	Amino-glykosidens koncentrationsintervall* (mg/ml)	Godkända spädningsvätskor
Amikacin	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75–7,5	9 mg/ml NaCl eller 50 mg/ml glukos
Gentamicin	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7–3,32	9 mg/ml NaCl eller 50 mg/ml glukos

* Aminoglykosiddosen ska baseras på patientens vikt, infektionsstatus (allvarlig eller livshotande) samt njurfunktion (kreatininclearance).

Piperacillin/tazobaktams kompatibilitet med andra aminoglykosider har inte fastställts. Amikacin och gentamicin har konstaterats vara kompatibla för samtidig administrering med angiven dos av piperacillin/tazobaktam via en Y-koppling endast vid de koncentrationer och med de spädningsvätskor som anges i tabellen ovan. Samtidig administrering via en Y-koppling på något annat sätt som helst än vad som anges ovan kan leda till att aminoglykosiden inaktiveras av piperacillin/tazobaktam.

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

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 g /0,25 g: 23954

4 g/0,5 g: 23955

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2008-10-03

Datum för den senaste förnyelsen: 2013-06-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-13