

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Piperacillin/Tazobactam Stragen 2 g/0,25 g pulver till infusionsvätska, lösning

Piperacillin/Tazobactam Stragen 4 g/0,5 g pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Piperacillin/Tazobactam Stragen 2 g/0,25 g

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

Piperacillin/Tazobactam Stragen 4 g/0,5 g

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

Hjälpämne med känd effekt

2 g/0,25 g: 108 mg (4,7 mmol) natrium

4 g/0,5 g: 216 mg (9,4 mmol) natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning

Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Piperacillin/tazobaktam 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/tazobaktam 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 åldrarna 2 till 12 år

- Komplicerade intraabdominella infektioner

Piperacillin/tazobaktam 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 för Piperacillin/Tazobactam Stragen 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 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 motsvarande):

Kreatininclearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam (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 motsvarande):

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

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

Användning till barn under 2 år

Säkerheten och effekten för piperacillin/tazobaktam 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 Stragen 2 g/0,25 g administreras med intravenös infusion (i 30 minuter).

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

För anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering, se 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 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/tazobaktam ska noggrann förfrågan göras om tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, andra beta-laktampreparat (t.ex. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem) och andra allergener. Allvarliga och i vissa fall dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska/anafylaktoida [inklusive chock] reaktioner) har rapporterats hos patienter som har behandlats 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 finns 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 symptom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (se avsnitt 4.8). Om patienter utvecklar hudutslag bör de övervakas noga och behandlingen med piperacillin/tazobaktam bör avbrytas om hudförändringarna förvärras.

Hemofagocytisk lymfohistiocytos (HLH)

Fall av HLH har rapporterats hos patienter som behandlats med piperacillin/tazobaktam, ofta efter behandling längre än 10 dagar. HLH är ett livshotande syndrom 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.

Fall av rabdomyolys har rapporterats vid användning av piperacillin/tazobaktam. Om tecken eller symtom på rabdomyolys observeras ska behandlingen med piperacillin/tazobaktam sättas ut och lämplig behandling sättas in.

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 resistent organism 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 kaliumreserver eller patienter som samtidigt erhåller medicinska produkter som kan sänka kaliumnivåerna. Regelbundna elektrolytbestämningar kan vara tillrådligt hos sådana patienter.

Nedsatt njurfunktion

Piperacillin/tazobaktam är potentiellt nefrotoxiskt (se avsnitt 4.8) och försiktighet måste därför iakttas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys. Den intravenösa dosen och administreringsintervallen ska 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/tazobactam och vankomycin har kopplats till en ökad incidens av akuta njurskador (se avsnitt 4.5).

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 108 mg respektive 216 mg natrium per flaska Piperacillin/Tazobactam Stragen 2 g/0,25 g respektive 4 g/0,5 g, vilket motsvarar 5,4 % respektive 10,8 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av natrium. Den maximala dagliga dosen av produkten innehåller motsvarande 43,2 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av natrium.

Piperacillin/Tazobactam Stragen anses ha ett högt natriuminnehåll. Detta ska beaktas särskilt för patienter som ordinerats 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.

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 en ökad incidens av akuta njurskador hos patienter som behandlats med samtidig administrering av piperacillin/tazobactam 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/tazobactam 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 Stragen.

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 Stragen. 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 Stragen 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 Stragen 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 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 av 10 patienter).

Bland de mest allvarliga biverkningarna förekommer pseudomembranös kolit och toxisk epidermal nekrolys hos 1 till 10 av 10 000 patienter. Frekvensen för pancytopeni, anafylaktisk chock och Stevens-Johnsons 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*		pseudomembranös 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*
Metabolism och nutrition			hypokalemi		
Psykiska störningar		sömnlöshet			delirium*
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk	kramper*		
Blodkärl			hypotoni, tromboflebit,		

			flebit, blodvallning		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				epistaxis	lungeeosinofili
Magtarmkanalen	diarré	buksmärtor, kräkning, illamående, förstoppning, dyspepsi		stomatit	
Lever och gallvägar					hepatit*, gulsot
Hud och subkutan vävnad		utslag, klåda	erythema multiforme*, nässelfeber, makulopapulärt utslag*	toxisk epidermal nekrolys*	Stevens-Johnsons syndrom*, exfoliativ dermatit, läkemedelsreakti on med eosinofili och systemiska symptom (DRESS)*, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)*, bullös dermatit, purpura
Muskuloskelet ala systemet och bindväv			artralgi, myalgi		rabdomyolys*
Njuror och urinvägar					njursvikt, tubulointerstitiell nefrit*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället		feber, reaktion vid injektionsstället	frossa		
Undersökning ar		förhöjt alaninaminotrans feras, förhöjt aspartataminotra nsferas, sänkt totalt blodprotein, sänkt blodalbumin, positivt direkt Coombs-test,	sänkt blodglukos, förhöjt blodbilirubin, förlängd protrombintid		förlängd blödningstid, förhöjt gammaglutamyltra nsferas

		förhöjt blodkreatinin, förhöjt alkalinfosfatas i blodet, förhöjt blodurea, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid			
--	--	---	--	--	--

*Biverkning som identifierats efter marknadsföring

**Akut koronart syndrom som associeras 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 till Läkemedelsverket, Box 26, SE-751 03 Uppsala (<http://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 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, kombinationer av penicilliner, inklusive beta-laktamashämmare
ATC-kod: J01CR05

Verkningsmekanism

Piperacillin, ett semi-syntetiskt 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 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 effluxpumpmekanismer 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, tabellversion 12.0, giltig från 2022-01-01). För känslighetstest är koncentrationen tazobaktam konstant vid 4 mg/l

Patogen	Artrelaterade brytpunkter ($S \leq R >$), mg/l 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>Streptococcus</i> grupp A, B, C och G	- ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- ⁵
Viridans streptococci	- ⁶
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- ⁷
<i>Bacteroides</i> spp (utom <i>B. thetaiotaomicron</i>)	8/8
<i>Prevotella</i> spp.	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

Vibrio-arter	1/1
Icke artrelaterade brytpunkter	8/16
¹ För ett flertal läkemedel har EUCAST introducerat brytpunkter som kategoriserar vildtypsorganismer (organismer utan fenotypiskt detekterbara förvärvade resistensmekanismer mot läkemedlet) som "Känslig vid ökad exponering (I)" i stället för "Känslig vid standarddosering (S)". Känslighetsbrytpunkterna för dessa kombinationer av organism-läkemedel listas som arbiträra brytpunkter "utanför skalan": $S \leq 0.001$ mg/l. ² De flesta stafylokocker är penicillinasproducenter, och vissa är meticillinresistenta. Endera av dessa mekanismer innebär resistens mot bensylpenicillin, fenoximetylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin och tikarcillin. När tester visar att stafylokocker är känsliga för bensylpenicillin och cefoxitin, kan de rapporteras som känsliga för alla penicillintyper. Stafylokocker som i tester visar sig vara resistenta mot bensylpenicillin men känsliga för cefoxitin är känsliga för betalaktamashämmar-kombinationer, isoxazolympenicilliner (oxacillin, kloxacillin, dikloxacillin och flukloxacillin) och nafcillin. För läkemedel som ges oralt ska särskild noggrannhet iaktas för att säkerställa tillräcklig exponering vid infektionsstället. Stafylokocker som i tester visar sig vara resistenta mot cefoxitin är resistenta mot alla penicillintyper. Ampicillinkänslig <i>S. saprophyticus</i> är <i>mecA</i>-negativ och känslig för ampicillin, amoxicillin och piperacillin (med eller utan betalaktamashämmare). ³ Känslighet för ampicillin, amoxicillin och piperacillin med eller utan betalaktamashämmare kan härledas från ampicillin. Ampicillinresistens är ovanligt för <i>E. faecalis</i> (bekräftas med MIC) men vanligt för <i>E. faecium</i>. ⁴ Känsligheten hos streptokockgrupperna A, B, C och G för penicilliner härleds från bensylpenicillinkänsligheten, med undantag för fenoxymetylpenicillin och isoxazolympenicilliner för streptokockgrupp B. Streptokockgrupperna A, B, C och G producerar inte betalaktamas. Tillägg av en betalaktamashämmare ger ingen ytterligare klinisk nytta. ⁵ Oxacillin 1 µg-diskscreentest eller MIC-test för bensylpenicillin ska användas för att utesluta betalaktamresistensmekanismer. Om screentestet är negativt (oxacillinhämmningszon ≥ 20 mm, eller bensylpenicillin-MIC $\leq 0,06$ mg/l) kan alla betalaktamedel för vilka kliniska brytpunkter listas (inklusive de med "not") rapporteras som känsliga utan vidare testning. Detta gäller dock inte cefaclor som (om det rapporteras) ska rapporteras som "känslig vid ökad exponering" (I). <i>Streptococcus pneumoniae</i> producerar inte betalaktamas. Tillägg av en betalaktamashämmare ger ingen ytterligare klinisk nytta. Känslighet härleds från ampicillin (MIC eller zondiameter). ⁶ För isolat som är känsliga för bensylpenicillin kan känslighet härledas från bensylpenicillin eller ampicillin. För isolat som är resistenta mot bensylpenicillin kan känslighet härledas från ampicillin. ⁷ 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 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>-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 influenza</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> -grupp [†]
<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</i> ssp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> -arter
NATURLIGT RESISTENTA ARTER
<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>Chlamydophila pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
[†] Streptokocker är inte betalaktamasproducerande bakterier. Resistens hos dessa organismer beror på förändringar i penicillinbindande proteiner (PBP), och känsliga isolat är därför endast känsliga 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 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 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 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

Ickekliniska 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 dödfödslar, 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 under avsnitt 6.6.

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

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

Piperacillin/tazobaktam ska ges genom ett infusionsset åtskilt från andra läkemedel om kompatibilitet inte visats.

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

Ringer laktatlösning är inte kompatibel med piperacillin/tazobaktam.

Piperacillin/tazobaktam ska inte sättas till blodprodukter eller albuminhydrolysat.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 2 år

Efter beredning

Efter beredning har kemisk och fysikalisk stabilitet visats i 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2–8 °C).

Efter beredning och spädning:

Efter beredning och spädning har kemisk och fysikalisk stabilitet visats i 48 timmar vid förvaring i kylskåp (2–8 °C).

Ur mikrobiologisk synvinkel skall produkten användas omedelbart efter öppnandet. Om produkten inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring skall normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C, såvida spädningen inte utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad injektionsflaska: Förvaras vid högst 25°C

För förvaringsanvisningar för färdigberedd/utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

- Typ I injektionsflaskor (20 ml) av glas med brombutylgummikork och aluminiumöverdrag med flip-off lock av polypropen.

-

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

- Typ II injektionsflaskor (50 ml) av glas med brombutylgummikork och aluminiumöverdrag med flip-off lock av polypropen.

Förpackningsstorlekar: 1 x 1 injektionsflaska, 5 x 1 injektionsflaska, 10 x 1 injektionsflaska, 12 x 1 injektionsflaska

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 med den volym spädningsmedel som anges i nedanstående tabell. Använd en av de kompatibla lösningsmedlen för beredning.

Bered lösningen genom att knacka lätt på flaskan så att pulvret lossnar från botten och sidorna. Fukta hela insidan på injektionsflaskan med lösningsmedlet under konstant omskakning, och skaka tills allt pulver är löst. Pulvret löses vanligtvis upp inom 5 till 10 minuter (uppgifter om hantering finns nedan).

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

*Kompatibla lösningsmedel för beredning:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridinjektionsvätska, lösning
- Vatten för injektionsvätskor⁽¹⁾
- Glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning

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

De färdigberedda lösningarna dras upp från injektionsflaskan med en spruta. Vid beredning enligt anvisningarna kommer det innehåll från injektionsflaskan som dras upp i sprutan att ge den angivna 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:

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

Endast för engångsbruk. Oanvänd lösning skall destrueras.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stragen Nordic A/S
Industrivej 24F
DK-3550 Slangerup
Danmark
Tel: +45 48108810
E-post: info@stragen.dk

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 g/0,25 g: 24958

4 g/0,5 g: 24959

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2008-10-24/2013-09-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-13