

PRODUKTRESUMÉ

1. DEN MEDICINSKA PRODUKTENS NAMN

Piperacillin/Tazobaktam Eugia 2 g/0,25 g pulver till infusionsvätska, lösning
Piperacillin/Tazobaktam Eugia 4 g/0,5 g pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Piperacillin/Tazobaktam Eugia 2 g/0,25 g pulver till infusionsvätska, lösning

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

En injektionsflaska pulver till infusionsvätska, lösning innehåller 4,7 mmol (108 mg) natrium.

Piperacillin/Tazobaktam Eugia 4 g/0,5 g pulver till infusionsvätska, lösning

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

En injektionsflaska pulver till infusionsvätska, lösning innehåller 9,4 mmol (216 mg) natrium.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning
Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Piperacillin/Tazobaktam Eugia 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 sjukhusförvärdad 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/Tazobaktam Eugia 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 Eugia 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/Tazobaktam Eugia beror på infektionens svårighetsgrad och lokalisering samt förväntade patogener.

Vuxna och ungdomar

Infektioner

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

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

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

Behandlingsfrekvens	Piperacillin/Tazobaktam Eugia 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/Tazobaktam Eugia (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).

Dosering hos äldre patienter

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

Pediatrik 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/Tazobaktam Eugia (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 Eugia 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/Tazobaktam Eugia 2 g/0,25 g administreras med intravenös infusion (i 30 minuter).

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

För anvisningar om rekonstitution 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-laktam antibiotika (t.ex. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem) i anamnesen.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Innan behandling inleds med Piperacillin/Tazobaktam Eugia 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.

Piperacillin/Tazobactam 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 om sår utvecklas bör behandlingen avbrytas.

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 Eugia sättas ut.

Behandling med Piperacillin/Tazobaktam Eugia kan leda till utveckling av resistenta organismer som kan orsaka superinfektioner.

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

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

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

Piperacillin / Tazobactam 2 g / 0,25 g innehåller 108 mg natrium per injektionsflaska motsvarande 5,4% av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

Piperacillin / Tazobactam 4 g / 0,5 g innehåller 216 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 10,8% av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

Detta ska tas i beaktande av patienter som ordinerats en saltfattig 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

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).

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.

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 en ökad incidens av akuta njurskador hos patienter som behandlats med samtidig administrering av 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 laborietester

Icke-enzymatiska metoder för mätning av glukos i urin kan leda till falskt positiva resultat liksom med andra penicilliner. Därför krävs enzymatisk mätning av glukos i urin vid behandling med Piperacillin/Tazobaktam Eugia.

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

Direkt Coombs test kan vara positivt.

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

Positiva testresultat för de analyser som anges ovan hos patienter som erhåller Piperacillin/Tazobaktam Eugia ska bekräftas med andra diagnostiska metoder.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av Piperacillin/Tazobaktam Eugia 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.

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:		candida-infektion*		pseudomembranös kolit	
Blodet och lymfsystemet:		trombocytopeni, anemi*	Leukopeni	agranulocytos	pancytopeni*, neutropeni, hemolytisk anemi*, trombocytos*, eosinofili*
Immunsystemet :					anafylaktoid chock*, anafylaktisk chock*, anafylaktoid reaktion*, anafylaktisk reaktion*, överkänslighet*
Metabolism och nutrition			hypokalemi		
Psykiska störningar		sömnlöshet			delirium*
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk	kramper		
Blodkärlet			hypotoni, flebit, tromboflebit, blodvallning		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				epistaxis	lungeeosinofili
Magtarmkanalen	Diarré	buksmärta, 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, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS)*, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)*, bullös dermatit, purpura
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Artralgi, myalgi		
Njurar och urinvägar					njursvikt, tubulointerstitiell nefrit*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:		feber, reaktion vid injektionsstället	frossa		
Undersökningar		förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, sänkt totalt blodprotein, sänkt blodalbumin, positivt direkt Coombs-test, förhöjt blodkreatinin, förhöjt alkalinfosfatas i blodet, förhöjt blodurea, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid	sänkt blodglukos, förhöjt blodbilirubin, förlängd protrombintid		förlängd blödningstid, förhöjt gammaglutamyltransferas

*Biverkning som identifierats efter marknadsföring

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

Klasseffekter av beta-laktamantibiotika

Betalaktamantibiotika, inklusive piperacillintazobaktam, kan leda till manifestationer av encefalopati och kramper (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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 överdosering

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, kombinationer av penicilliner inklusive beta-laktamashämmare. ATC-kod: J01CR05

Verkningsmekanism:

Piperacillin, 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.

Förhållande farmakokinetik/farmakodynamik:

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 molekyllära klasser B, C 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 (Version 12, 2022-01-01). För känslighetstest är koncentrationen tazobaktam konstant vid 4 mg/L	
Patogen	Speciesrelaterade brytpunkter (S≤/R>), mg / L av piperacillin
<i>Enterobakterier (tidigare Enterobacteriaceae)</i>	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0.001/16 ¹
<i>Staphylococcus</i> spp	2
<i>Enterococcus</i> spp.	3
<i>Streptokock</i> grupperna A, B, C och G	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5
Streptokocker i viridansgruppen	6
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.25/0.25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	7
<i>Bacteroides</i> species (förutom <i>B. thetaiotaomicron</i>)	8/8
<i>Prevotella</i> species	0.5/0.5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0.5/0.5
<i>Clostridium perfringens</i>	0.5/0.5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0.25/0.25
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
<i>Vibrio</i> species	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 stafylokockerna är penicillinasproducerare, och vissa är meticillinresistenta, oberoende av mekanism resulterar detta i resistens mot bensylpenicillin,	

fenoxymetylpenicillin, 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, isoxazolympenicilliner (oxacillin, kloxacillin, dikloxacillin och flukloxacillin) och nafcillin. För substanser som ges oralt, bör särskild omsorg ägnas för att uppnå tillräcklig exponering i infekterat område. Stafylokockerna som i tester visar sig vara resistenta mot cefoxitin är resistenta mot alla penicilliner. Ampicillinkänslig *S. saprophyticus* är *mecA*-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. Resistensen mot ampicillin är ovanligt 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 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 För att utesluta förekomst av beta-laktamresistens förordas utförande av oxacillin 1 µg lapptest eller MIC bestämning för benzylpenicillin. Vid negativt testresultat (oxacillin inhiberingszonen ≥ 20 mm alt. benzylpenicillin MIC $\leq 0,06$ 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 isolat som är mottagliga 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 species 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 species 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 meticillinkänslig isolat) <i>Staphylococcus</i> -species, <i>koagulasnegativ</i> (endast meticillinkänslig isolat) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Streptokocker i grupp B) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (Streptokocker i grupp A) [†]
<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> -species <i>Eubacterium</i> -species Anaeroba grampositiva kocker ^{††}
<u>Anaeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -gruppen <i>Fusobacterium</i> -species <i>Porphyromonas</i> -species <i>Prevotella</i> -species
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> -species <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> ssp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> -species
NATURLIGT RESISTENTA ARTER
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> -species <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Övriga mikroorganismer</u> <i>Chlamydia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
[†] Streptokocker är inte <i>beta</i> -laktamasproducerande bakterier; resistens i dessa organismer beror på förändringar i penicillinbindande proteiner (PBP) och därför är känsliga isolat mottagliga för enbart piperacillin. Penicillinresistens har inte rapporterats hos <i>S. pyogenes</i> . ^{††} Inklusive <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> och <i>Peptostreptococcus</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 noninferiority).

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 Farmakokinetika 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 njuren genom glomerulär filtration och tubulär sekretion.

Piperacillin utsöndras snabbt som oförändrad substans och 68 % av den tillförda dosen återfinns i urinen. Tazobaktam och dess metabolit elimineras primärt genom utsöndring via njurarna, varvid 80 % av den tillförda dosen återfinns som oförändrad substans och återstoden som den enda metaboliten. Piperacillin, tazobaktam och desetylpiperacillin utsöndras även via gallan.

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

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

Särskilda populationer

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

Halveringstiden för piperacillin och tazobaktam ökar med minskande kreatininclearance.

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

Hemodialys avlägsnar 30 % till 50 % av piperacillin-/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.

Pediatrik 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

Ickekliniskastudier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med piperacillin/tazobaktam.

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

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

Peri-/postnatal utveckling var försämrade (lägre vikt hos avkomman, ökat antal dödfödselar, högre dödlighet hos avkomman) samtidigt med toxicitet hos modern efter intraperitoneal administrering av tazobaktam eller kombinationen piperacillin/tazobaktam till råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

När piperacillin/tazobaktam administreras samtidigt som ett annat antibiotikum (t.ex. aminoglykosid), måste läkemedlen administreras separat. Om piperacillin/tazobaktam blandas med en aminoglykosid *in vitro* kan detta resultera i betydande inaktivering av aminoglykosiden.

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

Piperacillin/Tazobaktam Eugia ska ges via ett separat infusionsset om andra läkemedel ges samtidigt och om inte kompatibilitet är visad.

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

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

Piperacillin/tazobaktam ska inte sättas till blodprodukter eller albuminhydrolysat.

6.3 Hållbarhet

Öppnad injektionsflaska: 2 år

Öppnad efter rekonstitution/spädning: Beredda /spädda Piperacillin/Tazobaktam Eugia lösningar är fysikaliskt kompatibla och kemiskt stabila under 24 timmar vid 25°C och 48 timmar vid 2-8°C.

För kompatibla Lösningsmedel (se avsnitt 6.6).

Från mikrobiologisk synpunkt bör den beredda och spädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsbetingelser 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.

Överbliven lösning ska kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Öppnade Injektionsflaskor : Förvaras vid högst 25 °C.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Piperacillin/Tazobaktam Eugia 2 g/0,25 g pulver till infusionsvätska, lösning
Injektionsflaska 30 ml av ofärgat glas försluten med en grå bromobutylgummipropp och förseglad med lilafärgad aluminiumförsegling och snäpplock av polypropen.
Förpackningsstorlekar: 1, 10 och 12 injektionsflaskor per kartong.

Piperacillin/Tazobaktam Eugia 4 g/0,5 g pulver till infusionsvätska, lösning:
Injektionsflaska 48 ml av ofärgat glas försluten med en grå bromobutylgummipropp och förseglad med rödfärgad aluminiumförsegling och snäpplock av polypropen.
Förpackningsstorlekar: 1, 10 och 12 injektionsflaskor per kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Anvisning för beredning

Sterila spädningsvätskor för beredning av den rekonstituerade lösningen:

- Sterilt vatten för injektionsvätskor
- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska
- Glukos 50 mg/ml (5 %) i vatten för injektionsvätskor
- Dextros (5%) i 0.9% natriumkloridlösning

Intravenös infusion:

Piperacillin/Tazobaktam Eugia 2 g/0,25 g pulver till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med piperacillin/tazobaktam 2 g/0,25 g ska rekonstitueras med 10 ml av någon av ovan nämnda spädningsvätskor.

Snurra flaskan tills allt pulver är upplöst.

Piperacillin/Tazobaktam Eugia 4 g/0,5 g pulver till infusionsvätska, lösning:

Varje injektionsflaska med piperacillin/tazobaktam 4 g/0,5 g ska rekonstitueras med 20 ml av någon av ovan nämnda spädningsvätskor.

Snurra flaskan tills allt pulver är upplöst.

De rekonstituerade lösningarna kan spädas ytterligare till koncentrationsområdet 13,33 / 1,67 mg / ml till 80/10 mg / ml med följande lösningsmedel.

- Sterilt vatten för injektionsvätskor
- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska
- Glukos 50 mg/ml (5 %) i vatten för injektionsvätskor
- Dextros (5%) i 0.9% natriumkloridlösning

Endast för engångsbruk. Oanvänd lösning ska destrueras.

Rekonstituering/spädning ska göras under aseptiska förhållanden. Före administrering ska den rekonstituerade lösningen inspekteras visuellt för kontroll av partiklar och missfärgning.

Använd inte lösningen om den är missfärgad eller innehåller partiklar.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

”Instruktion för införande av nålen i gummiproppen:

För att undvika att fragment av gummiproppen lossnar och åker ner i injektionsflaskan när nålen förs in i gummiproppen, rekommenderas att använda en nål med en yttre diameter som är mindre än eller lika med 0,8 mm för rekonstituering av läkemedlet. Nålen ska endast föras in i gummiproppens mitt, i vertikal riktning.”

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eugia Pharma (Malta) Limited,
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront,
Floriana, FRN 1914
Malta.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 g/0,25 g:	26803
4 g/0,5 g:	26804

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-01-15/2014-09-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-22