

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 2 g/0,25 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g/0,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää piperasilliinin natriumsuolaa, joka vastaa 2 g piperasilliinia ja tatsobaktaamin natriumsuolaa, joka vastaa 0,25 g tatsobaktaamia.

Yksi injektioampulli sisältää piperasilliinin natriumsuolaa, joka vastaa 4 g piperasilliinia ja tatsobaktaamin natriumsuolaa, joka vastaa 0,5 g tatsobaktaamia.

Yksi injektioampulli infuusiokuiva-ainetta sisältää 4,9 mmol (112 mg) natriumia.

Yksi injektioampulli infuusiokuiva-ainetta sisältää 9,7 mmol (224 mg) natriumia.

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kylmäkuivattu kuiva-aine.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Piperasilliini/tatsobaktaamia käytetään seuraavien infektioiden hoitoon aikuisilla ja yli 2-vuotiailla lapsilla (ks. kohdat 4.2 ja 5.1):

##### Aikuiset ja nuoret

- Vaikea keuhkokuume mukaan lukien sairaalasyntyinen ja hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot (myös pyelonefriitti)
- Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot
- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot (mukaan lukien diabeettiset jalkainfektiot)

Sellaisten bakteremiapotilaiden hoito, joilla bakteremian kanssa samanaikaisesti esiintyy tai epäillään esiintyvän jokin edellä mainituista infektioista.

Piperasilliini/tatsobaktaamia voidaan käyttää sellaisten neutropeenisten potilaiden hoitoon, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektioista.

Huom.: Käyttöä laajakirjoista beetalaktamaasia (ESBL) tuottavien *E. coli*- ja *K. pneumoniae*-bakteerien (eivät herkkiä keftriaksonille) aiheuttaman bakteremian hoitoon aikuisille ei suositella, ks. kohta 5.1.

##### Lapset (2–12-vuotiaat)

- Komplisoituneet vatsan alueen infektiot

Piperasilliini/tatsobaktaamia voidaan käyttää kuumeisilla neutropeenisillä lapsilla, kun kuumeen

epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet tulee ottaa huomioon.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Piperasilliini/tatsobaktaamin annos ja annostiheys riippuvat infektion vaikeusasteesta ja sijainnista sekä sen aiheuttajaksi epäillyistä patogeeneista.

#### *Aikuiset ja nuoret*

#### *Infektiot*

Tavanomainen annos on 4 g piperasilliinia/0,5 g tatsobaktaamia 8 tunnin välein.

Sairaalasyntyisen keuhkokuumeen ja neutropeenisten potilaiden bakteeri-infektion hoitoon suositeltu annos on 4 g piperasilliinia/0,5 g tatsobaktaamia 6 tunnin välein. Tämä annostelu voi sopia myös potilaille, joilla on muita indikoituja tulehduksia, jos ne ovat erityisen vakavia.

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto annostiheydestä ja suositelluista annoksista aikuisille ja nuorille indikaation ja/tai hoidettavan sairauden mukaan:

<b>Annostiheys</b>	<b>Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g / 0,5 g</b>
6 tunnin välein	Vakava keuhkokuume
	Neutropeeniset aikuiset, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta
8 tunnin välein	Komplisoituneet virtsatieinfektiot (mukaan lukien pyelonefriitti)
	Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot
	Iho- ja pehmytkudosinfektiot (mukaan lukien diabeettiset jalkainfektiot)

#### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

Laskimoon annettava annos on määritettävä munuaisten varsinaisen vajaatoiminnan asteen mukaan seuraavasti (kutakin potilasta on seurattava tarkasti lääkeainetoksisuuden oireiden varalta, ja annosta sekä annosväliä on tarvittaessa muutettava niiden mukaisesti):

<b>Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)</b>	<b>Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi (suositeltu annos)</b>
> 40	Annosta ei tarvitse muuttaa
20–40	Suurin suositeltu annos: 4 g/0,5 g 8 tunnin välein
< 20	Suurin suositeltu annos: 4 g/0,5 g 12 tunnin välein

Hemodialyysipotilaille tulee antaa yksi ylimääräinen 2 g /0,25 g:n annos piperasilliinia/tatsobaktaamia kunkin dialyysikerran jälkeen, sillä hemodialyysi poistaa 30 %–50 % piperasilliinista 4 tunnissa.

#### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

#### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille, joilla on normaali munuaisten toiminta tai joilla kreatiniinipuhdistuma on yli 40 ml/min.

#### *Pediatriiset potilaat (2–12-vuotiaat)*

### Infektiot

Seuraavassa taulukossa on yhteenvedo annostilheydestä ja annoksista painokiloa kohti pediatriisille potilaille (2–12-vuotiaille) käyttöaiheen ja/tai hoidettavan sairauden mukaan:

<b>Annos painokiloa kohti sekä annostiheys</b>	<b>Käyttöaihe/hoidettava sairaus</b>
80 mg piperasilliinia/10 mg tatsobaktaamia painokiloa kohti / 6 tunnin välein	Kuumeiset neutropeeniset lapset, kun kuumeen epäillään johtuvan bakteri-infektioista*
100 mg piperasilliinia/12,5 mg tatsobaktaamia painokiloa kohti/8 tunnin välein	Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot*

\* Suurinta sallittua kerta-annosta 4 g/0,5 g 30 minuutin kestoisena infuusiona ei saa ylittää.

### Munuaisten vajaatoiminta

Laskimoon annettava annos määritetään munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaan seuraavasti (kutakin potilasta on seurattava tarkasti lääkeainetoksisuuden oireiden varalta, ja annosta sekä annosväliä on tarvittaessa muutettava niiden mukaisesti):

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi (suositeltu annos)
> 50	Annosta ei tarvitse muuttaa
≤ 50	70 mg piperasilliinia/8,75 mg tatsobaktaamia/kg 8 tunnin välein

Hemodialyysia saaville lapsille tulee lisäksi antaa yksi ylimääräinen annos 40 mg piperasilliinia/5 mg tatsobaktaamia/kg kunkin dialyysikerran jälkeen.

### Käyttö alle 2-vuotiaille lapsille

Piperasilliini/tatsobaktaamin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaille lapsille ei ole osoitettu. Käytettävissä ei ole tietoja kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista.

### **Hoidon kesto**

Hoidon tavallinen kesto useimmissa indikaatioissa on noin 5–14 päivää, mutta hoidon kesto kuitenkin määräytyy infektion vaikeusasteen, patogeeni(e)n ja potilaan kliinisen ja bakteriologisen tilanteen kehityksen mukaan.

### Antotapa

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 2 g/0,25 g annetaan suonensisäisenä infuusiona (30 minuutin ajan).

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g/0,5 g annetaan suonensisäisenä infuusiona (30 minuutin ajan).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon/laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyyys vaikuttaville aineille, muille penisilliineille/bakteerilääkkeille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aiemmat vaikeat akuutit yliherkkyysoireet joillekin muille beetalaktaameille aktiivisina aineina (esim. kefalosporiinit, monobaktaamit tai karbapeneemit).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Valittaessa yksittäisen potilaan hoitomuodoksi piperasilliini/tatsobaktaami on huomioitava laajakirjoisen puolisynteettisen penisilliinin käytön soveltuvuus seikkojen kuten infektion vakavuuden ja muille asianmukaisille antibakteriaalisille aineille ilmenevän resistenssin perusteella.

Ennen Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi -hoidon aloittamista on selvitettävä tarkoin, onko potilaalla ollut aiemmin penisilliinien, muiden beetalaktaamien (esim. kefalosporiini, monobaktaami tai karbapeneemi) tai muiden allergeenien aiheuttamia yliherkkyysoireita. Vakavia ja joitakin hengenvaarallisia yliherkkyysoireita (anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, mukaan lukien sokki) on ilmoitettu esiintyneen penisilliinihoitoa (mukaan lukien piperasilliini/tatsobaktaami) saaneilla potilailla. Näitä reaktioita ilmenee todennäköisemmin henkilöillä, joilla on aikaisemmin esiintynyt herkkyttä monille allergeeneille. Vakavissa yliherkkyysoireissa antibioottihoito on lopetettava. Tilanne saattaa myös vaatia epinefriinin (adrenaliinin) antoa ja muita hätätoimenpiteitä.

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi -valmistetta saavilla potilailla on havaittu vaikea-asteisia ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysia, yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy ihottuma, häntä pitää tarkkailla huolellisesti. Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi -hoito on lopetettava, mikäli leesiot pahenevat.

Antibiootin aiheuttama pseudomembranoottinen koliitti saattaa ilmetä vaikeana, jatkuvana ripulina, joka voi olla hengenvaarallinen. Pseudomembranoottisen koliitin oireet voivat alkaa bakteerilääkityksen aikana tai sen loputtua. Näissä tapauksissa Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi -valmisteen käyttö on lopetettava.

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi -hoito saattaa johtaa mahdollisesti superinfektioita aiheuttavien resistenttien mikro-organismien syntyyn.

Joillakin beetalaktaamiantibiootteja saaneilla potilailla on esiintynyt verenvuotoja. Niiden yhteydessä on joskus esiintynyt veren hyytymisarvojen poikkeavuuksia, esim. hyytymisajassa, trombosyytti-aggregaatiossa ja protrombiinijassaan. Verenvuotojen todennäköisyys on suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Jos verenvuotoja ilmenee, on antibiootin käyttö lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava.

#### Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH)

HLH-tapauksia on ilmoitettu potilailla, joita on hoidettu piperasilliinilla/tatsobaktaamilla, usein yli 10 päivää kestäneen hoidon jälkeen. HLH on hengenvaarallinen oireyhtymä, johon liittyy patologinen immuunijärjestelmän aktivaatio. Sen yhteydessä esiintyy voimakkaan systeemisen tulehduksen kliinisiä löydöksiä ja oireita (esim. kuume, hepatosplenomegalia, hypertriglyseridemia, hypofibrinogenemia, kohonnut seerumin ferritiinipitoisuus, sytopeniat ja hemofagosytoosi). Jos potilaalla esiintyy varhaisia immuunijärjestelmän patologisen aktivoitumisen merkkejä, potilaan tila on arvioitava viipymättä. Jos HLH-diagnoosi varmistuu, hoito piperasilliinilla/tatsobaktaamilla on lopetettava.

Koska leukopeniaa ja neutropeniaa saattaa esiintyä, erityisesti pitkäaikaishoidossa, hematopoeettisen järjestelmän toimintaa on seurattava säännöllisesti.

Kuten muidenkin penisilliinihoitojen kohdalla, neurologisia komplikaatioita (kuten kouristuksia) saattaa esiintyä suuria annoksia käytettäessä, erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Hypokalemia saattaa esiintyä, jos potilaan kaliumvarastot ovat alhaiset tai hän käyttää samanaikaisesti jotakin muuta veren kaliumpitoisuutta pienentävää lääkinnällistä tuotetta. Elektrolyyttipitoisuuksien ajoittaiset määritykset saattavat olla aiheellisia näillä potilailla.

#### **Munuaisten vajaatoiminta**

Koska piperasilliini/tatsobaktaami voi olla munuaistoksinen (ks. kohta 4.8), sitä on käytettävä varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai jotka tarvitsevat hemodialyysia. Laskimoon annettavaa annosta ja annosväliä on muutettava munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaan (ks. kohta 4.2).

Toissijaisessa analyysissa, jossa tutkittiin tehohoitopotilaiden glomerulusten suodatusnopeutta (GFR) usein käytettyjen antibioottien annon jälkeen suuren satunnaistetun ja kontrolloidun monikeskustutkimuksen tietojen perusteella, GFR korjaantui vähemmän piperasilliinia/tatsobaktaamia saaneilla kuin muita antibiootteja saaneilla. Tämän toissijaisen analyysin johtopäätös oli, että näissä potilaissa munuaistoiminnan elpymisen pitkittyminen johtui piperasilliinista/tatsobaktaamista.

Piperasilliinin/tatsobaktaamin yhteiskäyttöön vankomysiinin kanssa saattaa liittyä lisääntynyt akuutin munuaisvaurion ilmaantuvuus (ks. kohta 4.5).

#### **Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 2 g/0,25 g:**

Tämä lääkevalmiste sisältää 112 mg natriumia per injektio-pullo, mikä vastaa 5,6 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

#### **Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g/0,5 g:**

Tämä lääkevalmiste sisältää 224 mg natriumia per injektio-pullo, mikä vastaa 11,2 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä tulee ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, jotka noudattavat vähänatriumista ruokavaliota.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### **Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit**

Vekuronin aikaansaaman neuromuskulaarisen salpauksen on osoitettu pidentyvän, kun sitä on käytetty samanaikaisesti piperasilliinin kanssa. Ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien samanlaisesta vaikutusmekanismista johtuen on odotettavissa, että minkä tahansa ei-depolarisoivan lihasrelaksantin aikaansaama neuromuskulaarinen salpaus voi pitkittyä piperasilliinia käytettäessä.

#### **Antikoagulantit**

Kun piperasilliinia käytetään samanaikaisesti hepariinin, oraalisten antikoagulanttien ja muiden veren hyytymiseen (ja trombosyyttitoimintaan) vaikuttavien lääkkeiden kanssa, asianmukaisia hyytymistutkimuksia on tehtävä tavallista useammin ja veren hyytymisarvoja seurattava säännöllisesti.

#### **Metotreksaatti**

Piperasilliini saattaa vähentää metotreksaatin erittymistä. Metotreksaattihoitoa saavien potilaiden seerumin metotreksaattipitoisuuksia on sen vuoksi syytä tarkkailla lääkeainetoksisuuden välttämiseksi.

#### **Probenesidi**

Kuten muidenkin penisilliinien kohdalla, probenesidin ja piperasilliinin/tatsobaktaamin samanaikainen anto aiheuttaa sekä piperasilliinin että tatsobaktaamin puoliintumisaajan pitenemiseen ja munuaispuhdistuman vähenemiseen. Tämä ei kuitenkaan vaikuta kummankaan lääkeaineen huippupitoisuuteen plasmassa.

#### **Aminoglykosidit**

Piperasilliini, yksinään tai tatsobaktaamin kanssa käytettynä, ei merkittävästi muuttanut tobramysiinin farmakokinetiikkaa potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta tai lievä tai kohtalainen

munuaisten vajaatoiminta. Tobramysiinin käyttö ei myöskään merkittävästi muuttanut piperasilliinin, tatsobaktaamin ja M1-metaboliitin farmakokinetiikkaa.

Tobramysiinin ja gentamysiinin inaktivoitumista piperasilliinin vaikutuksesta on havaittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Ks. kohdista 6.2 ja 6.6 lisätietoja piperasilliinin/tatsobaktaamin annostelusta aminoglykosidien kanssa.

## **Vankomysiini**

Tutkimuksissa on havaittu akuuttien munuaisvaurioiden ilmaantuvuuden olevan suurempi sellaisilla potilailla, joille annetaan samanaikaisesti piperasilliini/tatsobaktaamia ja vankomysiiniä, kuin potilailla, jotka saavat pelkkää vankomysiiniä (ks. kohta 4.4).

Joissakin näistä tutkimuksista on raportoitu yhteisvaikutuksen olevan riippuvainen vankomysiinin annoksesta.

Piperasilliinin/tatsobaktaamin ja vankomysiinin välillä ei ole havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

## **Vaikutukset laboratoriokeisiin**

Virtsan glukoosimääritykseen käytettävät ei-entsymaattiset menetelmät saattavat antaa harhaanjohtavan positiivisen tuloksen, kuten muidenkin penisilliinien kohdalla. Siksi virtsan glukoosimääritykseen on käytettävä entsyymattista menetelmää Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi -hoidon aikana.

Monet virtsan proteiinipitoisuuden määrittämiseen käytettävät kemialliset menetelmät saattavat antaa harhaanjohtavan positiivisen tuloksen. Lääkkeellä ei ole vaikutusta liuskakokeella tehtyyn virtsan proteiinin määrittämiseen.

Suora Coombsin koe saattaa olla positiivinen.

*Platelia Aspergillus* EIA -testit (Bio-Rad Laboratories) saattavat antaa harhaanjohtavia positiivisia tuloksia Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi -hoitoa saavilla potilailla. Non-*Aspergillus* polysakkaridien ja polyfuranosien ristireaktioita on raportoitu *Platelia Aspergillus* EIA -testissä (Bio-Rad Laboratories).

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi -hoitoa saavien potilaiden edellä mainituissa testeissä saamat positiiviset tulokset on varmistettava muilla diagnostisilla menetelmillä.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja piperasilliini/tatsobaktaamin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu kehitystoksisuutta, mutta ei todisteita teratogeenisuudesta annoksilla, jotka ovat emolle toksisia (ks. kohta 5.3).

Piperasilliini ja tatsobaktaami läpäisevät istukan. Piperasilliinia/tatsobaktaamia tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi aiheellista, eli jos hoidosta odotettava hyöty on suurempi kuin siitä mahdollisesti aiheutuva riski raskaana olevalle naiselle tai sikiölle.

### Imetys

Piperasilliini erittyy pieninä pitoisuuksina rintamaitoon; tatsobaktaamin pitoisuuksia rintamaidosta ei ole tutkittu. Hoitoa tulisi käyttää imettävillä äideillä vain, jos siitä saatava mahdollinen hyöty on

suurempi kuin äidille ja lapselle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

#### Hedelmällisyys

Rotilla tehdyssä fertilitteettitutkimuksessa ei havaittu mitään vaikutuksia fertilitteetissä tai pariutumissa, kun rotille oli annettu intraperitoneaalisesti tatsobaktaamia tai piperasilliini/tatsobaktaamiyhdistelmää (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus on ripuli (jota esiintyy 1 potilaalla 10:sta).

Kaikkein vakavimmista haittavaikutuksista pseudomembranoottista koliittia ja toksista epidermaalista nekrolyysiä esiintyy 1–10 potilaalla 10 000:sta. Pansytopenian, anafylaktisen shokin ja Stevens-Johnsonin oireyhtymän esiintymistiheyksiä ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella.

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmittäin ja MedDRAn suositteleman termistön mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b> (≥ 1/10)	<b>Yleinen</b> (≥ 1/100–< 1/10)	<b>Melko harvinainen</b> (≥ 1/1 000–< 1/100)	<b>Harvinainen</b> (≥ 1/10 000–< 1/1 000)	<b>Esiintymistiheys tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
<b>Infektiot</b>		<i>Candida</i> -infektio		pseudo-membranoottinen koliitti	
<b>Veri ja imukudos</b>		trombosytopenia, anemia*	leukopenia	agranulosytoosi	pansytopenia*, neutropenia, hemolyyttinen anemia*, trombosytoosi*, eosinofilia*
<b>Immuunijärjestelmä</b>					anafylaktoidinen sokki*, anafylaktinen sokki*, anafylaktoidinen reaktio*, anafylaktinen reaktio*, yliherkkyys*
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			hypokalemia		
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		unettomuus			sekavuustila*
<b>Hermosto</b>		päänsärky	kouristuskohtaus*		
<b>Verisuonisto</b>			hypotensio,		

			flebiitti, tromboflebiitti, punastuminen		
<b>Hengitys- elimet, rintakehä ja välikarsina</b>				nenäverenvuoto	eosinofilinen keuhkokuume
<b>Ruoan- sulatus- elimistö</b>	ripuli	vatsakipu, oksentelu, ummetus, pahoinvointi, dyspepsia		stomatiitti	
<b>Maksa ja sappi</b>					hepatiitti*, ikterus
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		ihottuma, kutina	erythema multiforme*, urtikaria, makulo- papulaarinen ihottuma*	toksinen epidermaalinen nekrolyysi*	Stevens– Johnsonin oireyhtymä*, kesivä ihottuma, yleisoireinen eosinofilinen oireyhtymä (DRESS)*, akuutti yleistynyt eksantema- toottinen pustuloosi, rakkulaihottuma, purppura
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			nivelkipu, lihaskipu		
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>					munuaisten vajaatoiminta, tubulo- interstitiaalinen nefriitti*
<b>Yleisoireet ja anto- paikassa todettavat haitat</b>		kuume, injektiokohdan reaktio	vilunväristykset		
<b>Tutki- mukset</b>		kohonnut veren alaniiniamino- transferaasin pitoisuus, kohonnut veren aspartaattiamino- transferaasin pitoisuus, pienentynyt veren kokonaisproteiini- pitoisuus, pienentynyt veren albumiini- pitoisuus,	pienentynyt veren glukoosipitoisuus, kohonnut veren bilirubiini- pitoisuus, pienentynyt protrombiinia ika		pienentynyt vuotoaika, kohonnut gamma- glutamyyli- transferaasi- pitoisuus



		positiivinen suora Coombsin koe, kohonnut veren kreatiniinipitoisuus, kohonnut veren alkalisen fosfaatin pitoisuus, kohonnut veren ureapitoisuus, pidentynyt veren aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika			
--	--	---	--	--	--

\*haittavaikutus todettu valmisteen markkinoille tulon jälkeen

Piperasilliinihoitoon on liittynyt kuumeen ja ihottumien ilmaantuvuuden lisääntymistä kystistä fibroosia sairastavilla potilailla.

#### *Beetalaktaamiantibioottien luokkavaikutukset*

Beetalaktaamiantibiooteista, mukaan lukien piperasilliinista/tatsobaktaamista, saattaa aiheutua enkefalopatian manifestaatioita ja kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Piperasilliini-/tatsobaktaamin yliannostustapauksia on raportoitu valmisteen markkinoille saattamisen jälkeen. Useimpia näihin tapauksiin liittyneistä oireista, kuten pahoinvointi, oksentelu ja ripuli on raportoitu myös tavanomaisia suositeltuja annoksia käytettäessä. Potilailla, joille annetaan suositeltua suurempia laskimonsisäisiä annoksia saattaa esiintyä neuromuskulaarista herkistymistä tai kouristuksia (erityisesti munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä).

### Myrkytyksen hoito

Yliannostustapauksessa piperasilliini-/tatsobaktaamihoito on lopetettava. Spesifistä antidoottia ei tunneta. Hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa potilaan kliinisen tilan mukaan. Liiallisia seerumin piperasilliini- tai tatsobaktaamipitoisuuksia voidaan vähentää hemodialyysin avulla (ks. lisätietoja kohdasta 4.4).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

## 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet, Penisilliinien yhdistelmävalmisteet, mukaan lukien beetalaktamaasin estäjät, ATC-koodi: J01CR05

### Vaikutusmekanismi

Piperasilliini on puolisynteettinen laajakirjainen penisilliini, jonka bakterisidinen vaikutus perustuu bakteerisolujen väliseinien (engl. septum) ja soluseinämän synteesin estoon.

Tatsobaktaami, joka on rakenteellisesti sukua penisillineille estää monia beetalaktamaaseja, jotka yleensä aiheuttavat resistenssiä penisillineille ja kefalosporiineilla mutta se ei estä AmpC-entsyymejä tai metallobeetalaktamaaseja. Tatsobaktaami laajentaa piperasilliinin antibioottista kirjoa, jolloin lääke vaikuttaa myös moniin beetalaktamaasia tuottaviin bakteereihin, jotka ovat resistenttejä vain piperasilliinille.

### Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Ajan, jona piperasilliinin plasmapitoisuus pysyy korkeampana kuin pienin infektion aiheuttavan bakteerin kasvun estävä lääkepitoisuus ( $T > MIC$ ) katsotaan olevan piperasilliinin tehon tärkein farmakodynaaminen determinantti.

### Resistenssimekanismi

Kaksi tärkeintä piperasilliiniin/tatsobaktaamiin kohdistuvaa resistenssimekanismia ovat:

- piperasilliinikomponentin inaktivoituminen sellaisten beetalaktamaasien toimesta, joita tatsobaktaami ei estä: molekyyli luokkiin B, C ja D kuuluvat beetalaktamaasit. Tatsobaktaami ei myöskään tarjoa suojaa molekyyli luokkien A ja D entsyymiryhmiin kuuluvia laajakirjoisia beetalaktamaaseja (ESBL) vastaan.
- penisilliiniä sitovien proteiinien (PBP) muutokset, joiden vaikutuksesta piperasilliinin affiniteetti bakteerien kohdemolekyyliä kohtaan heikkenee.

Lisäksi solukalvon läpäisevyyden ja monilääke-effluksipumppujen muutokset saattavat johtaa tai osaltaan vaikuttaa bakteerien resistenssin kehittymiseen piperasilliinia/tatsobaktaamia kohtaan, erityisesti gramnegatiivisissa bakteereissa.

### Raja-arvot

**EUCAST-komitean (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) määrittelemät piperasilliinin/tatsobaktaamin herkkyysrajat (kliiniset MIC-rajat) (v. 10.0, voimassa 1.1.2020 lähtien).**

**Herkkyden arvioimiseksi tatsobaktaamin pitoisuus on vakio, 4 mg/l**

Taudinaiheuttaja	Lajikohtaiset raja-arvot ( $S \leq / R >$ ) (mg/l piperasilliinia)
<i>Enterobacterales</i> (aiemmin <i>Enterobacteriaceae</i> )	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$<0,001/16^1$
<i>Staphylococcus</i> -lajit	-2
<i>Enterococcus</i> -lajit	-3
Ryhmien A, B, C ja G streptokokit	-4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-5
Viridans-ryhmän streptokokit	-6
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25

<i>Moraxella catarrhalis</i>	-7
grampositiiviset anaerobit (paitsi <i>Clostridioides difficile</i> )	8/16
gramnegatiiviset anaerobit	8/16
Ei-lajikohtaiset (PK/PD) raja-arvot	4/16
<p><sup>1</sup> EUCAST on määrittänyt monille taudinaiheuttajille raja-arvot, jotka luokittelevat villin tyypin organismit (organismit, joilla ei ole fenotyypillisesti havaittavissa olevia hankittuja resistenssimekanismeja ainetta kohtaan) luokkaan "Herkkä suurella annoksella (I)" luokan "Herkkä tavanomaisella annoksella (S)" sijaan. Näille organismi-lääkeaineyhdistelmille herkkyysraja-arvot ilmoitetaan satunnaisesti valittuina "asteikon ulkopuolisina" raja-arvoina <math>S \leq 0,001</math> mg/l.</p> <p><sup>2</sup> Useimmat stafylokokit tuottavat penisilliinaasia, ja osa niistä on metisilliinille resistenttejä. Molemmista mekanismeista seuraa, että ne ovat resistenttejä bentsyylipenisilliinille, fenoksimetyylipenisilliinille, ampisilliinille, amoksisilliinille, piperasilliinille ja tikarsilliinille. Stafylokokit, jotka todetaan testissä herkiksi bentsyylipenisilliinille ja kefoksitiinille, voidaan raportoida herkiksi kaikille penisillineille. Stafylokokit, jotka todetaan testissä resistenteiksi bentsyylipenisilliinille, mutta herkiksi kefoksitiinille, ovat herkkiä beetalaktamaasin estäjien yhdistelmille, isoksatsolyylipenisillineille (oksa-silliini, kloksasilliini, dikloksasilliini ja flukloksasilliini) ja nafsilliinille. Suun kautta annettavien lääkeainemuotojen kohdalla on huolehdittava siitä, että altistus infektiokohdassa on riittävä. Stafylokokit, jotka todetaan testissä resistentteiksi kefoksitiinille, ovat resistenttejä kaikille penisillineille. Ampisilliinille herkkä <i>S. saprophyticus</i> on <i>mecA</i>-negatiivinen ja herkkä ampisilliiniin lisäksi amoksisilliinille ja piperasilliinille (beetalaktamaasin estäjällä tai ilman).</p> <p><sup>3</sup> Herkkyys ampisilliinille, amoksisilliinille ja piperasilliinille (beetalaktamaasin estäjällä tai ilman) voidaan päätellä herkkyystestistä ampisilliinille. Ampisilliiniresistenssi on melko harvinaista <i>E. faecalis</i> -lajilla (vahvistettava MIC-määrittämisellä) mutta tavallista <i>E. faecium</i> -lajilla.</p> <p><sup>4</sup> A-, B-, C- ja G-ryhmien streptokokkien herkkyys penisillineille on päätelty bentsyylipenisilliinierkkyystestistä, poikkeuksena fenoksimetyylipenisilliini ja isoksatsolyylipenisilliini B-ryhmän streptokokkien osalta. Ryhmien A, B, C ja G streptokokit eivät tuota beetalaktamaasia. Beetalaktamaasin estäjän käyttö ei tuota kliinistä lisähyötyä.</p> <p><sup>5</sup> Kiekkoherkkyysmenetelmää 1 mikrogn oksasilliinikiekolla tai bentsyylipenisilliinin MIC-määrittäystä tulee käyttää, jotta voidaan poissulkea beetalaktamiresistenssimekanismit. Kun seulontatuloksena on negatiivinen (oksa-silliinin estokehä <math>\geq 20</math> mm tai bentsyylipenisilliinin MIC-arvo <math>\leq 0,06</math> mg/l) kaikki beetalaktamihdisteet, joille kliiniset raja-arvot ovat saatavana, myös huomioitavaksi merkityt, voidaan ilmoittaa herkiksi ilman jatkotestaamista, lukuun ottamatta kefakloria. Jos kefaklori ilmoitetaan, se pitää ilmoittaa luokassa "herkkä suurella annoksella" (I). <i>Streptococcus pneumoniae</i> ei tuota beetalaktamaasia. Beetalaktamaasin estäjän käyttö ei tuota kliinistä lisähyötyä. Herkkyys on päätelty ampisilliinista (MIC-arvo tai estokehän halkaisija).</p> <p><sup>6</sup> Bentsyylipenisilliinille herkkien isolaattien herkkyys voidaan päätellä herkkyystestistä bentsyylipenisilliinille tai ampisilliinille. Bentsyylipenisilliinille vastustuskykyisten isolaattien herkkyys on päätelty ampisilliinista.</p> <p><sup>7</sup> Herkkyys voidaan päätellä amoksisilliinista/klavulaanihaposta.</p>	

## Herkkyydet

Joidenkin lajien kohdalla saattaa vallitsevuudessa olla maantieteellistä ja ajallista vaihtelua, joten paikallinen tieto resistenssistä on toivottavaa, erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa tulee pyytää neuvoa asiantuntijoilta, jos paikallinen resistenssin vallitsevuus on sellainen, että lääkkeen käytöstä saatava hyöty ainakin joidenkin infektioiden hoidossa on kyseenalainen.

<b>Oleannaisten lajien ryhmitteily piperasilliini-/tatsobaktaami-herkkyden mukaan</b>
<b>YLEISESTI HERKÄT LAJIT</b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (vain ampisilliinille tai penisilliinille herkät isolaatit)
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (vain metisilliinierkät isolaatit)
<i>Streptococcus</i> -lajit, koagulaasinegatiiviset (vain metisilliinierkät isolaatit)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (B-ryhmän streptokokit) <sup>†</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i> (A-ryhmän streptokokit) <sup>†</sup>
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>

<u>Anaerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Clostridium</i> -lajit <i>Eubacterium</i> -lajit Anaerobiset grampositiiviset kokit <sup>††</sup>
<u>Anaerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -ryhmä <i>Fusobacterium</i> -lajit <i>Porphyromonas</i> -lajit <i>Prevotella</i> -lajit
<b>LAJIT, JOIDEN KOHDALLA HANKITTU RESISTENSSI SAATTAO OLLA ONGELMA</b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>†</sup> <i>Streptococcus viridans</i> -ryhmä <sup>†</sup>
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Actinobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> -lajit <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> -lajit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> -lajit
<b>LUONTAISESTI RESISTENTIT ORGANISMIT</b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> -lajit <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Muut mikro-organismit <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<sup>†</sup> Streptokokit eivät tuota beetalaktamaasia; näissä organismeissa resistenssi johtuu muutoksista penisilliiniä sitovissa proteiineissa (PBP) ja siten herkäät isolaatit ovat herkkiä ainoastaan piperasilliinille. Penisilliiniresistenssiä ei ole ilmoitettu <i>S. pyogenes</i> -lajilla.
<sup>††</sup> Mukaan lukien <i>Anaerococcus</i> , <i>Fingoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> ja <i>Peptostreptococcus</i> spp.

### Merino-tutkimus (laajakirjoista beetalaktamaasia [ESBL] tuottavien bakteerien aiheuttamat verenkierron infektiot)

Prospektiivisessa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä, julkaistussa, satunnaistetussa, kliinisessä non-inferioriteettitutkimuksessa definitiivistä (eli hoito perustuu *in vitro* varmistettuun herkkyteen) hoitoa piperasilliinia ja tatsobaktaamia sisältävällä yhdistelmävalmisteella verrattiin meropeneemiin aikuispotilailla, joiden verenkierron *E. coli*- tai *K. pneumoniae* -infektiot eivät olleet herkkiä keftriaksonille, eikä vertailukelpoisuutta (*non-inferior*) todettu 30 päivän kuolleisuuden osalta.

Yhteensä 23 potilaalla 187 potilaasta (12,3 %), jotka satunnaistettiin saamaan piperasilliinia ja tatsobaktaamia sisältävää yhdistelmävalmistetta, todettiin päivänä 30 kuolleisuutta koskeva ensisijainen hoitotulos verrattuna 7 potilaaseen 191 potilaasta (3,7 %), jotka oli satunnaistettu saamaan meropeneemiä (riskin ero 8,6 % [yksitahoinen 97,5 %:n luottamusväli: -∞–14,5 %]);

vertailukelpoisuuden (*non-inferiority*)  $p = 0,90$ ). Ero ei saavuttanut vertailukelpoisuuden 5 %:n marginaalia.

Vaikutukset olivat yhdenmukaisia tutkimussuunnitelman mukaisen (*per protocol*) potilasjoukon analyysissa, sillä 18 potilasta 170 potilaasta (10,6 %) piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmävalmistetta saaneessa ryhmässä saavutti ensisijaisen hoitotuloksen verrattuna 7 potilaaseen 186 potilaasta (3,8 %) meropeneemiryhmässä (riskin ero 6,8 % [yksitahoinen 97,5 %:n luottamusväli:  $-\infty$ –12,8 %]; vertailukelpoisuuden  $p = 0,76$ ).

Päivään 4 mennessä kliinisesti ja mikrobiologisesti parantuneita (toissijaiset hoitotulokset) oli piperasilliinia ja tatsobaktaamia sisältävää yhdistelmävalmistetta saaneessa ryhmässä 121 potilasta 177 potilaasta (68,4 %) verrattuna 138 potilaaseen 185 potilaasta (74,6 %) meropeneemiä saamaan satunnaistetuista (riskin ero 6,2 % [95 %:n luottamusväli -15,5–3,1 %];  $p = 0,19$ ). Toissijaisten hoitotulosten tilastolliset testit olivat kaksitahoisia, ja  $p$ -arvo  $< 0,05$  katsottiin merkitseväksi.

Tässä tutkimuksessa todettiin kuolleisuudessa epätasapaino tutkimusryhmien välillä. Piperasilliinia ja tatsobaktaamia sisältävää yhdistelmävalmistetta saaneessa ryhmässä kuolemien oletettiin liittyneen pikemminkin perussairauteen kuin samanaikaiseen infektiin.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Piperasilliinin huippupitoisuus plasmassa on 298  $\mu\text{g/ml}$  ja tatsobaktaamin 34  $\mu\text{g/ml}$  yli 30 minuutin aikana annetun 4 g:n/0,5 g:n laskimonsisäisen infuusion jälkeen.

### Jakautuminen

Sekä piperasilliini että tatsobaktaami ovat noin 30 %:sesti sitoutuneita plasman proteiineihin. Kummankaan proteiineihin sitoutuminen ei muutu toisen vaikutuksesta. Tatsobaktaamin metaboliitin sitoutuminen proteiineihin on vähäistä.

Piperasilliini/tatsobaktaami jakautuu hyvin kudoksiin ja nesteisiin mukaan lukien suolen limakalvot, sappirakko, keuhkot, sappi ja luukudos. Keskimääräiset pitoisuudet kudoksissa ovat pääsääntöisesti 50–100 % pitoisuuksista plasmassa. Kuten muidenkin penisilliinien kohdalla, jakautuminen aivo-selkäydinnesteeseen on vähäistä potilailla, joiden aivokalvot eivät ole tulehtuneet.

### Biotransformaatio

Piperasilliini metaboloituu vähäiseksi mikrobiologisesti aktiiviseksi desetyylimetaboliitiksi. Tatsobaktaami metaboloituu yhdeksi ainoaksi metaboliitiksi, jonka on todettu olevan mikrobiologisesti inaktiivinen.

### Eliminaatio

Piperasilliini ja tatsobaktaami poistuvat elimistöstä munuaisten kautta glomerulusfiltraation ja tubulussekreetin avulla.

Annosteltu piperasilliini erittyy nopeasti ja muuttumattomana ja 68 % siitä erittyy virtsaan. Tatsobaktaami ja sen metaboliitti poistuvat elimistöstä pääasiassa munuais erityksen kautta. Annoksesta 80 % erittyy virtsaan muuttumattomana tatsobaktaamina ja loput sen ainoana metaboliittina. Piperasilliini, tatsobaktaami ja desetyylipiperasilliini erittyvät myös sappeen.

Kun terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annettiin piperasilliini/tatsobaktaamia kerta-annoksena tai

toistuvina annoksina, piperasilliinin ja tatsobaktaamin puoliintumisaika plasmassa oli 0,7–1,2 tuntia. Siihen ei vaikuttanut annoksen suuruus eikä infuusion kesto. Kun puhdistuma munuaisten kautta vähenee, sekä piperasilliinin että tatsobaktaamin eliminaation puoliintumisajat pitenevät.

Tatsobaktaami ei muuta merkittävästi piperasilliinin farmakokinetiikkaa. Piperasilliini näyttää hieman pienentävän tatsobaktaamin puhistumaa.

### **Erityisryhmät**

Piperasilliinin puoliintumisaika pitenee noin 25 %:lla ja tatsobaktaamin puoliintumisaika noin 18 %:lla maksakirroosia sairastavilla potilailla verrattuna vastaaviin arvoihin terveillä vapaaehtoisilla potilailla.

Piperasilliinin ja tatsobaktaamin puoliintumisajat pitenevät kun kreatiniinipuhdistuma pienenee. Piperasilliinin osalta puoliintumisajan kasvu on kaksinkertainen ja tatsobaktaamin osalta nelinkertainen kreatiniinipuhdistuman ollessa alle 20 ml/min verrattuna potilaisiin, joilla on normaali munuaisten toiminta.

Hemodialyysi poistaa 30–50 % piperasilliinista/tatsobaktaamista; tämän lisäksi 5 % tatsobaktaamiannoksesta poistuu tatsobaktaamin metaboliittina. Peritoneaaldialyysi poistaa noin 6 % piperasilliiniannoksesta ja 21 % tatsobaktaamiannoksesta. Jopa 18 % tatsobaktaamiannoksesta poistuu tatsobaktaamin metaboliittina.

### **Pediatriet potilaat**

Farmakokineettisessä populaatioanalyysissä arvioitu piperasilliinin puhdistuma 9 kuukauden – 12 vuoden ikäisillä potilailla oli verrattavissa puhdistumaan aikuisilla, keskimääräisen puhdistuman (SE) ollessa 5,64 (0,34) ml/min/kg. Piperasilliinin puhdistuman 2–9 kuukauden ikäisillä pediatriisilla potilailla arvioitiin olevan 80 % tästä arvosta. Populaation keskimääräinen piperasilliinin jakautumistilavuus (SE) on 0,243 (0,011) l/kg ja on iästä riippumaton.

### **Iäkkäät**

Piperasilliinin keskimääräinen puoliintumisaika iäkkäillä oli 32 % pidempi ja tatsobaktaamin 55 % pidempi kuin nuoremmilla henkilöillä. Tämä ero saattaa johtua ikään liittyvistä muutoksista kreatiniinipuhdistumassa.

### **Rotu**

Piperasilliinin ja tatsobaktaamin farmakokinetikassa ei havaittu eroja aasialaisten (n=9) ja valkoihoisten (n=9) terveiden vapaaehtoisten välillä 4 g:n/0,5 g:n kerta-annoksilla.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Piperasilliinin/tatsobaktaamin karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

Fertiliteettiä ja lisääntymistä yleensä koskevassa tutkimuksessa rotille annettiin intraperitoneaalisesti tatsobaktaamia tai piperasilliini-/tatsobaktaamiyhdistelmää. Tutkimuksessa raportoitiin poikueiden pienenemistä ja sellaisten sikiöiden lukumäärän lisääntymistä, joilla havaittiin kylkiluiden luutumisen hidastumista ja vaihtelua, sekä samanaikaista emon toksisuutta. F1-sukupolven fertiliteetti ja F2-sukupolven alkioiden kehitys eivät heikentyneet.

Teratogeenisuustutkimuksessa hiirille ja rotille annettiin laskimonsisäisesti tatsobaktaamia tai piperasilliini-/tatsobaktaamiyhdistelmää. Tutkimuksessa rotilla todettiin sikiön painon vähäistä

vähennemistä annoksilla, jotka olivat emolle toksisia, mutta ei teratogeenisiä vaikutuksia.

Peri-/postnataalin kehitys heikentyi (poikasten painon, syntymäkuolleisuuden lisääntyminen, poikasten kuolleisuuden lisääntyminen) samanaikaisesti emon toksisuuden kanssa, kun rotille oli annettu intraperitoneaalisesti tatsobaktaamia tai piperasilliini-/tatsobaktaamiyhdistelmää.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ei ole.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Jos piperasilliini/tatsobaktaamia annetaan samanaikaisesti toisen antibiootin kanssa (esim. aminoglykosidit), on lääkkeet annettava erikseen. Beetalaktaamiantibioottien sekoittaminen aminoglykosidin kanssa *in vitro* voi johtaa aminoglykosidin huomattavaan inaktivoitumiseen.

Piperasilliini/tatsobaktaamia ei saa sekoittaa muiden lääkeaineiden kanssa samassa ruiskussa tai infuusiopullossa, mikäli yhteensopivuutta ei ole osoitettu.

Kemiallisen epästabiiliuden vuoksi piperasilliini/tatsobaktaamia ei saa käyttää pelkkää natriumvetykarbonaattia sisältävien liuosten kanssa.

Ringerin laktatiliuos (Hartmannin liuos) ei ole yhteensopiva piperasilliini/tatsobaktaamin kanssa. Piperasilliini/tatsobaktaamia ei saa lisätä verivalmisteisiin eikä albumiinihydrolysaatteihin.

### **6.3 Kesto aika**

Injektiokuiva-aine myyntipakkauksessa: 3 vuotta.

Käyttövalmiiksi saatettu/laimennettu Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi: Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajan 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä tavallisesti saa kestää pidempään kuin 24 tuntia 2-8 °C:ssa ellei käyttövalmiiksi saattaminen/laimentaminen ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa olosuhteissa.

Käyttämätön liuos on hävitettävä.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 2 g/0,25 g:

15 ml:n väritön injektio pullo (tyyppi II lasi), jossa halobutylikumitulppa.

Pakkaus koot: 1, 5 ja 10 injektio pulloa.

50 ml:n väritön injektiopullo (tyyppi II lasi), jossa halobutylikumitulppa.  
Pakkauskoot: 1, 5 ja 10 injektiopulloa.

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g/0,5 g:  
50 ml:n väritön injektiopullo (tyyppi II lasi), jossa halobutylikumitulppa.  
Pakkauskoot: 1, 5 ja 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmiiksi sekoittaminen ja laimentaminen on suoritettava aseptisissä olosuhteissa. Käyttövalmis liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värjäytymien varalta ennen antoa. Liuosta voi käyttää vain, jos se on kirkasta ja siinä ei ole hiukkasia.

### Laskimonsisäinen käyttö

Sekoita käyttövalmiiksi lisäämällä kuhunkin injektiopulloon alla olevassa taulukossa esitetty määrä yhteensopivaa liuotinta. Ravista pulloa, kunnes kuiva-aine on liennut. Pulloa jatkuvasti ravistamalla liuos saadaan yleensä käyttövalmiiksi 5–10 minuutissa (ks. yksityiskohtaisia käsittelyohjeita alla).

Injektiopullon sisältö	Injektiopulloon lisättävän liuottimen* määrä
2 g / 0,25 g (2 g piperasilliinia ja 0,25 g tatsobaktaamia)	10 ml
4 g / 0,5 g (4 g piperasilliinia ja 0,5 g tatsobaktaamia)	20 ml

\* Käyttövalmiiksi sekoittamiseen käytettävät yhteensopivat liuottimet:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioneste, liuos
- Steriiliä vettä injektioita varten<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Suurin suositeltu määrä injektioneesteisiin käytettävää vettä on 50 ml annosta kohti.

Käyttövalmiiksi sekoitetut liuokset vedetään ruiskulla injektiopullostani. Kun injektiopullon sisältö on sekoitettu käyttövalmiiksi ohjeiden mukaan, ruiskuun vedetty liuos sisältää pakkauksessa ilmoitetun määrän piperasilliinia ja tatsobaktaamia.

Käyttövalmiiksi sekoitetut liuokset tulee laimentaa edelleen haluttuun tilavuuteen (esim. 50 ml tai 150 ml) jollakin seuraavista yhteensopivista liuottimista:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridiliuos
- 5 % glukoosi
- 6 % dekstraani / 0,9 % natriumkloridi.

Yhteensopimattomuudet, ks. kohta 6.2.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB, SE-751 74 Uppsala, Ruotsi

## 8. MYYNTILUVAN NUMEROT



2 g/0,25 g: 23776

4 g/0,5 g: 23777

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.9.2008/22.6.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.4.2022

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

En injektionsflaska med pulver till infusionsvätska, lösning, innehåller 4,9 mmol (112 mg) natrium.

En injektionsflaska med pulver till infusionsvätska, lösning, innehåller 9,7 mmol (224 mg) natrium.

Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt frystorkat 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
- Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
- Komplicerade intraabdominella infektioner
- Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner (inklusive fotinfektioner hos diabetiker)

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

Piperacillin/tazobaktam kan användas vid behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakterieinfektion.

Obs: användning vid bakteriemmi pga. ESBL (betalaktamaser med utökat spektrum)-producerande *E. coli* och *K. pneumoniae* (icke-känsliga för ceftriaxon) rekommenderas inte hos vuxna patienter, se avsnitt 5.1.

#### Barn (2–12 år)

- Komplicerade intraabdominella infektioner

Piperacillin/tazobaktam kan användas vid behandling av neutropena barn med feber som misstänks bero på en bakterieinfektion.

Officiella riktlinjer för användning av antibakteriella medel ska beaktas.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

Dosen och frekvensen för piperacillin/tazobaktam 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 och/eller sjukdom:

Behandlingsfrekvens	Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 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 därefter):

Kreatininclearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi (rekommenderad dos)
> 40	Ingen dosjustering behövs
20–40	Rekommenderad maxdos: 4 g/0,5 g var 8:e timme
< 20	Rekommenderad maxdos: 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 piperacillin 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 kreatininclearance över 40 ml/min.

### *Pediatrisk population (2–12 år)*

#### Infektion

I nedanstående tabell sammanfattas behandlingsfrekvens och dos per kroppsvikt för barn som är 2 till 12 år per indikation och/eller sjukdom:

<b>Dos per kg kroppsvikt och behandlingsfrekvens</b>	<b>Indikation/sjukdom</b>
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 maximal engångsdos 4 g/0,5 g under en 30 minuters infusion.

#### Nedsatt njurfunktion

Den intravenösa dosen ska justeras efter graden av faktisk njurfunktionsnedsättning enligt följande (varje patient måste övervakas noga avseende tecken på toxicitet mot ämnet; läkemedelsdos och intervall ska justeras därefter):

<b>Kreatininclearance (ml/min)</b>	<b>Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi (rekommenderad dos)</b>
> 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.

#### *Barn under 2 års ålder*

Säkerheten och effekten för piperacillin/tazobaktam hos barn under 2 år har inte fastställts. Inga data från kontrollerade kliniska studier finns tillgängliga.

#### **Behandlingslängd**

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

#### Administreringssätt

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

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

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

#### **4.3 Kontraindikationer**

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

Akut allvarlig allergisk reaktion mot någon annan betalaktamaktiv substans (t.ex. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem) i anamnesen.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

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

Innan behandling inleds med Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 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 reaktioner, 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 (adrenalin) och andra akutåtgärder.

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi kan orsaka allvarliga hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (se avsnitt 4.8). Om patienten utvecklar hudutslag bör de övervakas noga och behandlingen med Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi avbrytas om hudförändringarna förvärras.

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

Behandling med Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi kan leda till utveckling av resistent mikroorganismer 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.

##### 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.

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).

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 att dess potentiella njurtoxicitet (se avsnitt 4.8), ska piperacillin/tazobaktam användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hemodialyspatienter. Intravenös dosering och administreringsintervall ska anpassas till graden av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

I en sekundär analys, med data från en stor randomiserad multicenterstudie, där glomerulär filtrationshastighet (GFR) undersöktes efter administrering av vanligt förekommande antibiotika hos intensivvårdspatienter, var användning av piperacillin/tazobaktam associerad med en lägre frekvens av förbättrad reversibel GFR jämfört med andra antibiotika. Slutsatsen av denna sekundära analys var att piperacillin/tazobaktam orsakade förlängd renal återhämtning hos dessa patienter.

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

### **Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 2 g/0,25 g:**

Detta läkemedel innehåller 112 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 5,6 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

### **Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g/0,5 g:**

Detta läkemedel innehåller 224 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 11,2 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

Detta ska tas i beaktande vid behandling av patienter som följer en diet med lågt natriumintag.

## **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) ska lämpliga koagulationstester utföras oftare och kontrolleras regelbundet.

### **Metotrexat**

Piperacillin kan minska utsöndringen av metotrexat. Serumnivåer av metotrexat ska därför kontrolleras hos patienter som får metotrexatbehandling 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 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 akut njurskada hos patienter som samtidigt fick piperacillin/tazobaktam och vankomycin jämfört med bara 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/Tazobactam Fresenius Kabi.

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 Fresenius Kabi. 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 Fresenius Kabi ska bekräftas med andra diagnostiska metoder.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av piperacillin/tazobaktam till gravida kvinnor.

Djurstudier har visat utvecklingstoxikologiska effekter men inga tecken på teratogenicitet vid doser som är toxiska för modern (se avsnitt 5.3).

Piperacillin och tazobaktam passerar placenta. Piperacillin/tazobaktam ska 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 om läkemedlets effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

#### 4.8 Biverkningar

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

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

I nedanstående tabell redovisas biverkningar per organsystem och MedDRA-terminologi.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organ-systemklass	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)
<b>Infektioner och infestationer</b>		candida-infektion*		Pseudomembranös kolit	
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		trombocytopeni, anemi*	leukopeni	agranulocytos	pancytopeni*, neutropeni, hemolytisk anemi*, trombocytos*, eosinofili*,
<b>Immunsystemet</b>					anafylaktoid chock*, anafylaktisk chock*, anafylaktoid reaktion*, anafylaktisk reaktion*, , överkänslighet*
<b>Metabolism och nutrition</b>			hypokalemi		
<b>Psykiska störningar</b>		sömlöshet			delirium*
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		huvudvärk	krampanfall*		
<b>Blodkärl</b>			hypotoni, flebit, tromboflebit, blodvällning		



<b>Organ-systemklass</b>	<b>Mycket vanliga</b> (≥ 1/10)	<b>Vanliga</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Mindre vanliga</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Sällsynta</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>				näsblod	eosinofil pneumoni
<b>Magtarmkanalen</b>	diarré	buksmärta, kräkning, förstoppning, illamående, dyspepsi		stomatit,	
<b>Lever och gallvägar</b>					hepatit*, gulsot
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		utslag, klåda	erythema multiforme*, urtikaria, makulopapulösa utslag*	toxisk epidermal nekrolys*	Stevens-Johnsons syndrom*, exfoliativ dermatit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)*, bullös dermatit, purpura
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			artralgi, myalgi		
<b>Njurar och urinvägar</b>					njursvikt, tubulointerstitiell nefrit*
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</b>		feber, reaktion vid injektionsstället	frossa		

Organ-systemklass	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)
Under-sökningar		förhöjt alaninamino-transferas, förhöjt aspartat-amino-transferas, sänkt totalt blodprotein, sänkt blodalbumin, positivt direkt Coombs test, förhöjt blod-kreatinin, förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet förhöjt blodurea, aktiverad partiell trombo-plastintid	sänkt blodglukos, förhöjt blodbilirubin, förlängd protrombintid		förlängd blödningstid, förhöjt gamma-glutamyl-transferas i blodet

\*Biverkningar identifierade efter marknadsföring

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

#### *Klasseffekter av betalaktamantibiotika*

Betalaktamantibiotika, inklusive piperacillin/tazobaktam, kan leda till manifestationer av encefalopati och konvulsioner (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoseri ng

### Symtom

Det har förekommit rapporter efter lansering om överdosering av piperacillin/tazobaktam. Merparten av de upplevda biverkningarna, inklusive illamående, kräkningar och diarré, har även har 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 koncentrationer av antingen piperacillin eller tazobaktam kan minskas med hjälp av hemodialys (avsnitt 4.4).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

### **Verkningsmekanism**

Piperacillin, ett semisyntetiskt bredspektrumpenicillin, verkar bakteriedödande genom att hämma både septum och 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 metallobetalaktamaser. Tazobaktam utökar piperacillinets antibakteriella spektrum så att det även omfattar många betalaktamasproducerande bakterier som uppvisar en resistens mot piperacillin ensamt.

### **Farmakokinetisk/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 piperacillin-komponenten av de betalaktamaser som inte hämmas av tazobaktam: betalaktamaser i molekylklass B, C och D. Dessutom ger tazobaktam inte skydd mot betalaktamaser med utökat spektrum (ESBL) i enzymgrupperna molekylklass A 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 orsaka eller bidra till bakteriell resistens mot piperacillin/tazobaktam, i synnerhet hos gramnegativa bakterier.

## Brytpunkter

**EUCAST-kommitténs (European Committee on Antimicrobial Susceptibility) testingskliniska MIC-brytpunkter för piperacillin/tazobaktam (version 10, i kraft fr.o.m. 1.1.2020). För känslighetstest är koncentrationen tazobaktam konstant vid 4 mg/l**

Patogen	Speciesrelaterade brytpunkter (S≤/R>), mg/l av piperacillin
Enterobakterier (tidigare <i>Enterobacteriaceae</i> )	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0,001/16 <sup>1</sup>
<i>Staphylococcus</i> spp.	-2
<i>Enterococcus</i> spp.	-3
Streptokockgrupperna 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
Grampositiva anaerober (förutom <i>Clostridium difficile</i> )	8/16
Gramnegativa anaerober	8/16
Icke artrelaterade (PK/PD) brytpunkter	4/16

<sup>1</sup> EUCAST har för ett flertal substanser introducerat brytpunkter som kategoriserar vildtyper (arter som saknar detekterbar förvärvad resistensmekanism mot substansen) som "Känslig, ökad exponering" (I) i stället för "Känslig, standard dosregim (S)". Brytpunkterna för dessa organism-substanskombinationer anges som godtyckliga "off-scale" gränser där S < 0,001 mg/l.

<sup>2</sup> De flesta stafylokockerna är penicillinasproducerare och vissa är meticillinresistenta, oberoende av mekanism resulterar detta i resistens mot bensylpenicillin, fenoximetylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin och tikacillin. När testet 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, isoxazolylpenicilliner (oxacillin, kloxacillin, dikloxacillin och flukloxacillin) och nafcillin. För substanser som ges oralt, bör särskild omsorg ägnas för att uppnå tillräcklig exponering i infekterat område. Stafylokocker 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).

<sup>3</sup> Känslighet för ampicillin, amoxicillin och piperacillin (med eller utan betalaktamashämmare) kan härledas från känslighet för ampicillin. Resistensen mot ampicillin är ovanligt i *E. faecalis* (bekräftat med MIC) men vanligt i *E. faecium*.

<sup>4</sup> Känsligheten av streptokockgrupperna A, B, C och G för penicilliner härleds från bensylpenicillinkänsligheten med undantag för fenoximetylpenicillin och isoxazolylpenicilliner för streptokockgrupp B. Streptokockgrupperna A, B, C och G producerar inte betalaktamas. Tillägg av en betalaktamashämmare ger ingen ytterligare klinisk nytta.

<sup>5</sup> För att utesluta förekomst av betalaktamresistens förordas utförande av oxacillin 1 µg lapptest eller MIC-bestämning för bensylpenicillin. Vid negativt testresultat (oxacillin inhiberingszonen ≥ 20 mm alt. bensylpenicillin MIC ≤ 0,06 mg/l) gäller att samtliga betalaktamantibiotika som har angivna brytpunkter, inklusive substanserna med "notering", kan kategoriseras som känsliga utan vidare testning. Undantaget är cefaklor som i sådant läge bör rapporteras som "känslig, ökad exponering" (I). *Streptococcus pneumoniae* producerar inte betalaktamas. Tillägg av en betalaktamashämmare ger ingen ytterligare klinisk nytta. Känslighet härleds från ampicillin (MIC och inhiberingszonens diameter).

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.

<b>Grupper av relevanta arter enligt känslighet för pipe racillin/tazobaktam</b>
<b>VANLIGTVIS KÄNSLIGA SPECIES</b>
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (endast ampicillin- eller penicillinkänsligt isolat) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , endast meticillinkänsligt isolat <i>Staphylococcus</i> -arter, koagulasnegativ, (endast meticillinkänsligt isolat) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupp B-streptokocker) <sup>†</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> (Grupp A-streptokocker) <sup>†</sup>
<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 <sup>††</sup>
<u>Anaeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -gruppen <i>Fusobacterium</i> -arter <i>Porphyromonas</i> -arter <i>Prevotella</i> -arter
<b>ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM</b>
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>†</sup> <i>Streptococcus viridans</i> -grupp <sup>†</sup>
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> -arter <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> -arter
<b>NATURLIGT RESISTENTA ARTER</b>
<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>

#### Övriga mikroorganismer

*Chlamydomyces pneumoniae*

*Mycoplasma pneumoniae*

† Streptokocker är inte betalaktamasproducerande bakterier; resistens i dessa organismer beror på förändring hos penicillinbindande proteiner (PBP), där med gällar att känsliga isolat är endast känslig för piperacillin. Penicillinresistens har inte rapporterats i *S. pyogenes*.

†† Inklusivt *Anaerococcus*, *Fingoldia*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus*, och *Peptostreptococcus* spp.

#### Merino-studien (infektion i blodomloppet pga. ESBL-producerande bakterier)

I en prospektiv, non-inferiority, publicerad randomiserad klinisk studie med parallella grupper resulterade inte definitiv (dvs. baserad på bekräftad *in vitro*-känslighet) behandling med piperacillin/tazobaktam, jämfört med meropenem, i non-inferiority rörande 30-dagars mortalitet hos vuxna patienter med infektion i blodomloppet orsakad av *E. coli* eller *K. pneumoniae* icke-känslig för ceftriaxon.

Det primära utfallet i studien var dödlighet efter 30 dagar vilket uppnåddes hos totalt 23 av 187 patienter (12,3 %) randomiserade till piperacillin/tazobaktam jämfört med 7 av 191 patienter (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 %.

Effekterna var konsekventa i en analys av populationen per protokoll, där 18 av 170 patienter (10,6 %) uppnådde det primära utfallet i piperacillin/tazobaktam-gruppen jämfört med 7 av 186 (3,8 %) i meropenem-gruppen (skillnaden i risk 6,8 % [ensidigt 97,5 % KI, -∞ till 12,8 %];  $p = 0,76$  för non-inferiority).

Klinisk och mikrobiologisk tillbakagång (sekundära utfall) på dag 4 inträffade hos 121 av 177 patienter (68,4 %) i piperacillin/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/tazobaktam-gruppen var relaterade till underliggande sjukdomar snarare än till den pågående infektionen.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Maximal koncentration av piperacillin och tazobaktam efter 4 g/0,5 g som administreras under 30 minuter genom intravenös infusion är 298 µg/ml respektive 34 µg/ml.

### Distribution

Både piperacillin och tazobaktam är till omkring 30 % bundet till plasmaproteiner. Proteinbindningen påverkas inte vare sig för piperacillin eller tazobaktam av förekomsten av den andra föreningen. Proteinbindningen av tazobaktams metabolit är försumbar.

Piperacillin/tazobaktam distribueras i stor utsträckning i vävnader och kroppsvätskor inklusive tarmslimhinna, 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 inflammatoriska meninger liksom för andra penicilliner.

### Metabolism

Piperacillin metaboliseras till en obetydligt mikrobiologiskt aktiv desetylmetabolit. Tazobaktam metaboliseras till en enda metabolit som har visats vara mikrobiologiskt inaktiv.

### **Eliminering**

Piperacillin och tazobaktam elimineras via 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, 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 under avsnitt 6.6.

När piperacillin/tazobaktam används samtidigt med andra antibiotika (t.ex. aminoglykosider) måste substanserna administreras var för sig. Om betalaktamantibiotika blandas med en aminoglykosid *in vitro* kan det leda till väsentlig inaktivering av aminoglykosiden.

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

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

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

### 6.3 Hållbarhet

Sterilt pulver till infusionsvätska i obruten förpackning: 3 år.

Rekonstituerat/spätt Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi: Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats under 24 timmar vid 2 °C - 8 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska 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°C - 8 °C, såvida inte beredning/spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Oanvänd lösning ska kasseras.



## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

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

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 2 g/0,25 g:

Injektionsflaska 15 ml av ofärgat glas (typ II) försluten med en halobutylgummipropp.

Förpackningsstorlekar: 1, 5 och 10 injektionsflaskor.

Injektionsflaska 50 ml av ofärgat glas (typ II) försluten med en halobutylgummipropp.

Förpackningsstorlekar: 1, 5 och 10 injektionsflaskor.

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g/0,5 g:

Injektionsflaska 50 ml av ofärgat glas (typ II) försluten med en halobutylgummipropp.

Förpackningsstorlekar: 1, 5 och 10 injektionsflaskor.

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.

### Intravenös användning

Bered varje injektionsflaska med den volym spädningsmedel som anges i nedanstående tabell. Använd ett av de kompatibla lösningsmedlen för beredning. Skaka tills pulvret är upplöst. Om flaskan skakas konstant är pulvret vanligtvis upplöst 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
- Sterilt vatten för injektionsvätskor<sup>(1)</sup>

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

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

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

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumklorid injektionsvätska, lösning
- Glukos 5 %
- Dextran 6 %/0,9 % natriumklorid.

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**

Fresenius Kabi AB, SE-751 74 Uppsala, Sverige

**8. NUMMERPÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

2 g/0,25 g: 23776

4 g/0,5 g: 23777

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

30.9.2008/22.6.2013

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

11.4.2022