

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 2 g piperasilliinia (natriumsuolana) ja 0,25 g tatsobaktaamia (natriumsuolana).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo sisältää 4,72 mmol (109 mg) natriumia.

Yksi injektiopullo tai pullo sisältää 4 g piperasilliinia (natriumsuolana) ja 0,5 g tatsobaktaamia (natriumsuolana).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo tai pullo sisältää 9,44 mmol (217 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kuiva-aine.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Aikuiset ja nuoret

- Vakava keuhkokuume mukaan lukien sairaalasyntyinen ja hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot (mukaan lukien 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.

Piperacillin/Tazobactam Sandozia voidaan käyttää sellaisten neutropeenisten potilaiden hoitoon, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektioista.

Huom. Valmistetta ei suositella käytettäväksi bakteremian hoitoon aikuispotilaille, kun taudinaiheuttajina ovat ESBL-entsyymejä tuottavat *E. coli* ja *K. pneumoniae* (eivät herkkiä keftriaksonille) (ks. kohta 5.1).

Lapset (2–12-vuotiaat)

- Komplisoituneet vatsan alueen infektiot

Piperacillin/Tazobactam Sandozia voidaan käyttää kuumeisilla neutropeenisillä lapsilla, kun kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Piperacillin/Tazobactam Sandoz -valmisteen 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:

Annostiheys	Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g / 0,5 g
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)

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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):

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Sandoz (suositeltu annos)
> 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 lisäksi antaa yksi ylimääräinen 2 g:n / 0,25 g:n annos piperasilliinia/ tatsobaktaamia kunkin dialyysikerran jälkeen, sillä hemodialyysi poistaa 30–50 % piperasilliinista 4 tunnissa.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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.

Pediatriset potilaat (2–12-vuotiaat)

Infektiot

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto annostiheydestä ja annoksista painokiloa kohti pediatrisille potilaille (2–12-vuotiaille) käyttöaiheen ja/tai hoidettavan sairauden mukaan:

Annos painokiloa kohti sekä annostiheys	Käyttöaihe / hoidettava sairaus
80 mg piperasilliinia / 10 mg tatsobaktaamia painokiloa kohti / 6 tunnin välein	Kuumeiset neutropeeniset lapset, kun kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-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.

Potilaat, joilla on 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 Sandoz (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

Piperacillin/Tazobactam Sandoz -valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

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 Sandoz 2 g/0,25 g annetaan suonensisäisenä infuusiona (30 minuutin ajan).

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille penisillineille/bakteerilääkkeille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aiemmat vaikeat akuutit yliherkkyysreaktiot joillekin muille beetalaktaameille aktiivisina aineina (esim. kefalosporiini, 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 Sandoz -hoidon aloittamista on selvitettävä tarkoin, onko potilaalla ollut aiemmin penisilliinien, muiden beetalaktaamien (esim. kefalosporiini, monobaktaami tai karbapeneemi) tai muiden allergeenien aiheuttamia yliherkkyysreaktioita. Vakavia ja joitakin hengenvaarallisia yliherkkyysreaktioita (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 herkkyyttä monille allergeeneille. Vakavissa yliherkkyyksireaktioissa antibioottihoito on lopetettava. Tilanne saattaa myös vaatia epinefriinin (adrenaliinin) antoa ja muita hätätoimenpiteitä.

Piperasilliini/tatsobaktaami voi aiheuttaa vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä, yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy ihottuma, häntä tulee tarkkailla tiiviisti ja piperasilliini/tatsobaktaami -hoito tulee keskeyttää, jos 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 Sandoz -valmisteen käyttö on lopetettava.

Piperacillin/Tazobactam Sandoz -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 protrombiinissa. Verenvuotojen todennäköisyys on suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Jos verenvuotoja ilmenee, on antibiootin käyttö lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava.

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

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

Piperacillin/Tazobactam Sandoz 2 g/0,25 g

Tämä lääkevalmiste sisältää 109 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 6 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle.

Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g

Tämä lääkevalmiste sisältää 217 mg natriumia per injektiopullo tai pullo, joka vastaa 11 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle.

Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

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 vajaatoiminta tai jotka tarvitsevat hemodialyysia. Laskimoon annettavaa annosta ja annosväliä on muutettava munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaan (ks. kohta 4.2).

Toissijaisessa analyysissä, jossa tutkittiin tehohoitopotilaiden glomerulusten suodatusnopeutta (GFR) usein käytettyjen antibioottien annon jälkeen suuren satunnaistetun ja kontrolloidun monikeskustutkimuksen tietojen perusteella, GFR korjaantui vähemmän piperasilliini/tatsobaktaamia saaneilla kuin muita antibiootteja saaneilla. Tämän toissijaisen analyysin johtopäätös oli, että näissä potilaissa munuaistoiminnan elpymisen pitkittyminen johtui piperasilliinista/tatsobaktaamista. Piperasilliinin/tatsobaktaamin ja vankomysiinin samanaikainen käyttö saattaa olla yhteydessä akuutin munuaisvaurion ilmaantuvuuden suurenemiseen (ks. kohta 4.5).

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, heptosplenomegalia, 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.

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.

Oraaliset 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 vähentää sekä piperasilliinin että tatsobaktaamin munuaispuhdistumaa, jolloin molempien lääkeaineiden eliminaation puoliintumisaika pitenee. 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. kohdasta 6.2 ja 6.6 lisätietoja piperasilliinin/tatsobaktaamin annostelusta aminoglykosidien kanssa.

Vankomysiini

Tutkimuksissa on havaittu akuutin munuaisvaurion ilmaantuvuuden suurenemista potilailla, jotka ovat saaneet piperasilliinia/tatsobaktaamia yhdessä vankomysiinin kanssa, verrattuna pelkästään vankomysiinia saaneisiin potilaisiin (ks. kohta 4.4). Osassa näistä tutkimuksista on todettu, että yhteisvaikutus riippuu vankomysiinin annoksesta. Piperasilliinin/tatsobaktaamin ja vankomysiinin välillä ei ole havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Vaikutukset laboratorikokeisiin

Virtsan glukoosimääritykseen käytettävät ei-entsymaattiset menetelmät saattavat antaa harhaanjohtavan positiivisen tuloksen, kuten muidenkin penisilliinien kohdalla. Siksi virtsan glukoosimääritykseen on käytettävä entsymaattisia menetelmiä Piperacillin/Tazobactam Sandoz 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 Sandoz -hoitoa saavilla potilailla. Non-*Aspergillus*-polysakkaridien ja polyfuraanoidien ristireaktioita on raportoitu *Platelia Aspergillus* EIA -testissä (Bio-Rad Laboratories).

Piperacillin/Tazobactam Sandoz -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 Piperacillin/Tazobactam Sandoz -valmisteen 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 rintamaidossa 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 fertilititeettitutkimuksessa ei havaittu mitään vaikutuksia fertilititeetissä tai pariutumisen, kun rotille oli annettu intraperitoneaalisesti tatsobaktaamia tai piperasilliini-/tatsobaktaamiyhdistelmää (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus on ripuli (esiintyy 1 potilaalla kymmenestä). Vakavimpien haittavaikutusten joukossa on pseudomembranoottinen koliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, esiintyvyyden 1 – 10 potilaalla 10 000:sta. Esiintymistiheyttä pansytopenialle, anafylaktiselle sokille ja Stevens-Johnsonin oireyhtymälle ei voida nykyisen tiedon valossa arvioida.

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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot		candida-superinfektio*		pseudo-membranoot-tinen koliitti	
Veri ja imukudos		trombo-sytopenia, anemia*	leukopenia	agranulosy-toosi	pansytopenia*, neutropenia, hemolyyttinen anemia*, eosinofilia*, trombosytoosi*
Immuuni-järjestelmä					anafylaktoidinen sokki*, anafylaktinen sokki*, anafylaktoidinen reaktio*, anafylaktinen reaktio*, yliherkkyys*
Aineen-vaihdunta ja ravitse-mus			hypokalemia		
Psyykkiset häiriöt		unettomuus			delirium*
Hermosto		päänsärky	kouristukset*		
Verisuonisto			hypotensio, flebiitti, tromboflebiitti, punoitus		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				nenäveren-vuoto	eosinofiilinen pneumonia
Ruoansulatus-elimistö	ripuli	vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, dyspepsia		stomatiitti	
Maksa ja sappi					hepatiitti*, ikterus
Iho ja ihonalainen kudos		ihottuma, kutina	erythema multiforme*, urtikaria, makulopapula arinen ihottuma*	toksinen epidermaa-linen nekrolyysi*	Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, eksfoliativinen dermatiitti, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)*, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)*, rakkulaihottuma, purppura
Luusto, lihakset ja sidekudos			nivel- ja lihaskipu		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Munuaiset ja virtsatiet					munuaisten vajaatoiminta, tubulo-interstitiaalinen nefriitti*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kuume, injektio-kohdan reaktio	vilunväristykset		
Tutkimukset		alaniiniamiinotransferaasipitoisuuden suureneminen, aspartaattiamiinotransferaasipitoisuuden suureneminen, kokonaisproteiinipitoisuuden pieneneminen, veren albumiinipitoisuuden pieneneminen, positiivinen suora Coombsin koe, veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, veren alkalisen fosfataasipitoisuuden suureneminen, veren ureapitoisuuden suureneminen, aktivoituneen osittaisen trombooplastiiniajan piteneminen	verensokeripitoisuuden pieneneminen, veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen, protrombiiniajan piteneminen		verenvuotoajan piteneminen, gammaglutamyylitransferaasipitoisuuden suureneminen

* Markkinoille saattamisen jälkeen tunnistettu haittavaikutus

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

Beetalaktaamiantibioottien luokkavaikutukset

Beetalaktaamiantibiootit, mukaan lukien piperasilliini/tatsobaktaami, voivat aiheuttaa enkefalopatiaa 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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Piperasilliiniin/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 vajaatoiminnassa).

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. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet, Beetalaktaamirakenteiset bakteerilääkkeet, penisilliinit, Penisilliinien yhdistelmävalmisteet, mukaan lukien beetalaktamaasin estäjät, ATC-koodi: J01C R05

Vaikutusmekanismi

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

Tatsobaktaami, joka on rakenteellisesti sukua penisillineille, estää monia beetalaktamaaseja, jotka yleensä aiheuttavat resistenssiä penisillineille ja kefalosporiineille 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 kohdemolekyylejä 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 piperasilliiniin/tatsobaktaamin herkkyysrajat (kliiniset MIC-rajat) (versio 12.0, voimassa 1.1.2022 lähtien). Herkkyystestauksessa käytetty tatsobaktaamipitoisuus on vakioitu tasolle 4 mg/l.

Taudinaiheuttaja	Lajikohtaiset raja-arvot (S ≤ / R >) (mg/l piperasilliinia)
Enterobacterales (aiemmin Enterobacteriaceae)	8/8 ¹
<i>Pseudomonas</i> spp.	< 0,001/16 ¹
<i>Staphylococcus</i> -lajit	_{2,3,4}
<i>Enterococcus</i> -lajit	₅
Ryhmien A, B, C ja G streptokokit ⁷	₆
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁷	_{8,12}
<i>Viridans</i> -ryhmän streptokokit ⁷	_{9,10}
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25 ¹
<i>Moraxella catarrhalis</i>	₁₁
Anaerobiset bakteerit	
<i>Bacteroides</i> spp.	8/8 ¹
<i>Prevotella</i> spp.	0,5/0,5 ¹
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5 ¹
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5 ¹
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25 ¹
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4 ¹
<i>Vibrio</i> spp.	1/1 ¹
Ei-lajikohtaiset farmakokineettiset/farmakodynaamiset raja-arvot	8/16 ¹

¹ Herkkyystestauksessa käytetty tatsobaktaamipitoisuus on vakioitu tasolle 4 mg/l.

² Useimmat *S. aureus* -bakteerit tuottavat penisillinaasia, ja osa niistä on resistenttejä metisilliinille. Molemmista mekanismeista seuraa se, että *S. aureus* -bakteerit ovat resistenttejä bentsyylipenisilliinille, fenoksimetyylipenisilliinille, ampisilliinille, amoksisilliinille, piperasilliinille ja tikarsilliinille. Isolaatit, jotka todetaan herkiksi bentsyylipenisilliinille ja kefoksitiinille, voidaan todeta herkiksi kaikille penisilliineille. Isolaatit, jotka todetaan resistenteiksi bentsyylipenisilliinille mutta herkiksi kefoksitiinille, ovat herkkiä beetalaktaamien ja beetalaktamaasin estäjien yhdistelmille, isoksatsolyylipenisilliineille (oksasilliini, kloksasilliini, dikloksasilliini ja flukloksasilliini) ja nafsilliinille. Suun kautta annettavien lääkkeiden kohdalla on huolehdittava siitä, että altistus

infektiokohdassa on riittävä. Isolaatit, jotka todetaan resistenteiksi kefoksitiinille, ovat resistenttejä kaikille penisillineille.

³ Useimmat koagulaasinegatiiviset stafylokokit tuottavat penisillinaasia, ja osa niistä on resistenttejä metisilliinille. Molemmista mekanismeista seuraa se, että koagulaasinegatiiviset stafylokokit ovat resistenttejä bentsyylipenisilliinille, fenoksimetyylipenisilliinille, ampisilliinille, amoksisilliinille, piperasilliinille ja tikarsilliinille. Toistaiseksi saatavilla olevilla menetelmillä ei voida luotettavasti havaita penisillinaasituotantoa kaikissa stafylokokkilajeissa, mutta metisilliiniresistenssi voidaan havaita kefoksitiinin avulla kuvatun mukaisesti.

⁴ Ampisilliinille herkkä *S. saprophyticus* on *mecA*-negatiivinen ja herkkä ampisilliinin lisäksi amoksisilliinille ja piperasilliinille (beetalaktamaasin estäjällä tai ilman).

⁵ Herkkyys ampisilliinille, amoksisilliinille ja piperasilliinille (beetalaktamaasin estäjällä tai ilman) voidaan päätellä herkkyudesta ampisilliinille. Ampisilliiniresistenssi on melko harvinaista *E. faecalis* -lajilla (vahvistettava MIC-testillä) mutta yleistä *E. faecium* -lajilla.

⁶ Ryhmien A, B, C ja G streptokokkien herkkyys penisillineille päätellään herkkyudesta bentsyylipenisilliinille (muut käyttöaiheet kuin meningiitti); poikkeuksena fenoksimetyylipenisilliini ja isoksatsolyylipenisilliinit ryhmän B streptokokkien osalta.

⁷ Beetalaktamaasin estäjän käyttö ei tuota kliinistä lisähyötyä.

⁸ Herkkyys päätellään herkkyudesta ampisilliinille (muut käyttöaiheet kuin meningiitti).

⁹ Bentsyylipenisilliiniä (MIC-määritys tai kiekkodiffuusiomenetelmä) voidaan käyttää beetalaktaamiresistenssin seulontaan viridans-ryhmän streptokokeista. Kun isolaatti on luokiteltu seulontatuloksen suhteen negatiiviseksi, sen voidaan ilmoittaa olevan herkkä beetalaktaamilääkkeille (myös huomioitavaksi merkityille), joille on esitetty kliiniset raja-arvot. Kun isolaatti on luokiteltu seulontatuloksen suhteen positiiviseksi, on testattava sen herkkyys yksittäisille lääkeaineille tai ilmoitettava sen olevan resistentti.

¹⁰ Kun bentsyylipenisilliiniseulonnan tulos on negatiivinen (estokehän halkaisija ≥ 18 mm tai MIC-arvo $\leq 0,25$ mg/l), isolaatin herkkyys voidaan päätellä herkkyudesta bentsyylipenisilliinille tai ampisilliinille. Kun bentsyylipenisilliiniseulonnan tulos on positiivinen (estokehän halkaisija $0,25$ mg/l), isolaatin herkkyys päätellään ampisilliinista.

¹¹ Herkkyys voidaan päätellä amoksisilliinista/klavulaanihakosta.

¹² Beetalaktaamiresistenssimekanismien poissulkemiseksi tulee käyttää kiekkoherkkyysmenetelmää 1 mikrog:n oksasilliinikiekolla tai bentsyylipenisilliinin MIC-määritystä. Jos seulontatulos on negatiivinen (oksasilliinin estokehän halkaisija ≥ 20 mm tai bentsyylipenisilliinin MIC-arvo $\leq 0,06$ mg/l), testattavan mikrobin voidaan ilmoittaa olevan herkkä kaikille beetalaktaameille joille on esitetty kliiniset raja-arvot (myös huomioitavaksi merkityille beetalaktaameille) ilman jatkotestaamista. Poikkeuksena on kefaklori, joka ilmoitetaan kuuluvan luokkaan "herkkä tehokkaimmalla annostuksella" (I). Jos seulontatulos on positiivinen (oksasilliinin estokehä < 20 mm tai bentsyylipenisilliinin MIC-arvo $> 0,06$ mg/l), ks. oheinen vuokaavio.

Streptococcus pneumoniae: Vuokaavio perustuu beetalaktaamiresistenssimekanismien oksasilliiniseulontaan, jonka avulla pyritään vähentämään beetalaktaamiresistenssin testien määrää.

Ks. EUCASTin antama varoitus bentsyyliipenisilliinigradienttitestien käytöstä osoitteessa <http://www.eucast.org/warnings>.

Kehän halkaisija ≥ 20 mm 1 mikrog:n oksasilliinikiekolla (tai bentsyyliipenisilliinin MIC-arvo $\leq 0,06$ mg/l)

Mekanismi: ei beetalaktaamiresistenssimekanismia

Ilmoita kuuluvaksi luokkaan **herkkä (S)** beetalaktaameille, joille on esitetty kliiniset raja-arvot (myös huomiotavaksi merkityille beetalaktaameille ja niille, joille on raja-arvo käyttöaiheessa meningiitti).

Poikkeus: Kefaklorin ilmoitetaan kuuluvan luokkaan ”herkkä tehokkaimmalla annostuksella” (I).

Lisätestejä ei tarvita.

Kehän halkaisija < 20 mm 1 mikrog:n oksasilliinikiekolla (tai bentsyyliipenisilliinin MIC-arvo $> 0,06$ mg/l)

Mekanismi: beetalaktaamiresistenssi havaittu

Ilmoita kuuluvaksi luokkaan **resistentti (R)** bentsyyliipenisilliinille (käyttöaiheessa meningiitti) ja fenoksimetyyliipenisilliinille (kaikki käyttöaiheet).

Suorita muiden bentsyyliipenisilliinien osalta (muut käyttöaiheet paitsi meningiitti) MIC-määrittäminen ja tulkitse se raja-arvojen perusteella.

Muut beetalaktaamit, ks. alla.

Kehän halkaisija 9–19 mm 1 mikrog:n oksasilliinikiekolla

Lisätestejä ei tarvita: ilmoita kuuluvaksi luokkaan **herkkä (S)** ampicillinille, amoksisilliinille ja piperasilliinille (beetalaktamaasin estäjällä tai ilman), kefepiimille, kefotaksiimille, keftaroliinille, keftobiprolille, keftriaksonille, imipeneemille ja meropenemille.

Suorita muiden beetalaktaamien osalta herkkyystesti käsiteltävänä olevalle lääkeaineelle ja tulkitse tulos raja-arvojen perusteella.

Tämä ohje pätee myös raja-arvoihin meningiitin osalta.

Kehän halkaisija < 9 mm 1 mikrog:n oksasilliinikiekolla

Suorita herkkyystesti käsiteltävän lääkeaineen osalta ja tulkitse se raja-arvojen perusteella.

Tämä ohje pätee myös raja-arvoihin meningiitin osalta.

Herkkyyys

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.

Ole nnaisten lajien ryhmittelyt pipe ras illiini-/tats obaktaami-herkkyyden mukaan
YLEISESTI HERKÄT LAJIT
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (vain ampicilliinille tai penisilliinille herkät isolaatit) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (vain metisilliinille herkät isolaatit) <i>Staphylococcus</i> -lajit, koagulaasinegatiiviset (vain metisilliinille herkät isolaatit) <i>Streptococcus agalactiae</i> (ryhmän B streptokokit) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (ryhmän A streptokokit) [†]
<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 ^{††}
<u>Anaerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -ryhmä <i>Fusobacterium</i> -lajit <i>Porphyromonas</i> -lajit <i>Prevotella</i> -lajit
LAJIT, JOIDEN KOHDALLA HANKITTU RESISTENSSI SAATTAO OLLA ONGELMA
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] <i>Streptococcus viridans</i> -ryhmä [†]
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Acinetobacter 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
LUONTAISESTI RESISTENTIT ORGANISMIT
<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>
<u>Muut mikro-organismit</u> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>

Mycoplasma pneumoniae

† Streptokokkibakteerit eivät tuota beetalaktamaasia; näillä organismeilla resistenssi johtuu muutoksista penisilliiniä sitovissa proteiineissa (PBP), ja siksi herkät isolaatit ovat herkkiä vain piperasilliinille. Penisilliiniresistenssiä ei ole ilmoitettu *S. pyogenes* -lajilla.

†† Mukaan lukien *Anaerococcus*, *Fingoldia*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus* ja *Peptostreptococcus* spp.

Merino-tutkimus (ESBL:ää tuottavista organismeista johtuvat veren infektiot)

Julkaistussa, prospektiivisessä, satunnaistetussa, vertailukelpoisuutta arvioineessa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa kliinisessä tutkimuksessa definitiivinen piperasilliini/tatsobaktaamihoito (herkkyys vahvistettu *in vitro*) ei ollut vertailukelpoinen verrattuna meropeneemihoitoon 30 vrk kuolleisuuden osalta aikuispotilaille, joilla oli keftriaksonille ei-herkkä *E. coli*- tai *K. pneumoniae* -infektio verenkierrassa.

Kaikkiaan 23 potilasta 187:stä (12,3 %), jotka satunnaistettiin saamaan piperasilliini/tatsobaktaamia, saavutti ensisijaisen päätetapahtuman eli kuolleisuuden 30 vrk kohdalla, kun meropeneemiryhmään satunnaistetuilla sen saavutti 7 potilasta 191:stä (3,7 %) (riskiero 8,6 % [yksitahoinen 97,5 % lv – ∞ – 14,5 %]; P = 0,90 non-inferioriteetille). Ero ei riittänyt saavuttamaan non-inferioriteetin rajaa (5 %).

Vaikutukset olivat samankaltaisia tutkimussuunnitelman mukaisen populaation analyysissä; piperasilliini/tatsobaktaamiryhmässä ensisijaisen päätetapahtuman saavutti 18 potilasta 170:stä (10,6 %) ja meropeneemiryhmässä 7 potilasta 186:sta (3,8 %) (riskiero 6,8 % [yksitahoinen 97,5 % lv, – ∞ – 12,8 %]; P = 0,76 non-inferioriteetille).

Kliinistä ja mikrobiologista parantumista (toissijaiset päätetapahtumat) esiintyi päivään 4 mennessä 121:llä potilaalla 177:stä (68,4 %) piperasilliini/tatsobaktaamiryhmässä ja 138:lla potilaalla 185:stä (74,6 %) meropeneemille satunnaistetussa ryhmässä (riskiero 6,2 % [95 % lv – 15,5–3,1 %]; P = 0,19). Toissijaisten päätetapahtumien osalta tilastolliset testit olivat kaksitahoisia, merkitsevästi pidettiin arvoa P < 0,05.

Tässä tutkimuksessa tutkimusryhmien välillä todettiin kuolleisuuden osalta epätasapaino. Arvioiden mukaan piperasilliini/tatsobaktaamiryhmässä tapahtuneet kuolemat liittyivät aiempiin sairauksiin pikemmin kuin samanaikaiseen infektiin.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Piperasilliinin huippupitoisuus plasmassa on 298 µg/ml ja tatsobaktaamin 34 µg/ml 30 minuutin aikana annetun 4 g:n / 0,5 g:n laskimonsisäisen infuusion jälkeen.

Jakautuminen

Sekä piperasilliini että tatsobaktaami sitoutuvat noin 30-prosenttisesti plasman proteiineihin. Piperasilliini ja tatsobaktaami eivät kumpikaan vaikuta toistensa proteiineihin sitoutumiseen. Tatsobaktaamimetabolitin proteiineihin sitoutuminen on häviävän pientä.

Piperasilliini/tatsobaktaami jakautuu laajalti kudoksiin ja kehon nesteisiin, ja myös suoliston limakalvolle, sappirakkoon, keuhkoihin, sappeen ja luuhun. Keskimääräiset pitoisuudet kudoksissa ovat pääsääntöisesti 50–100 % pitoisuuksista plasmassa. Kuten muidenkin penisilliinien kohdalla, jakautuminen aivoselkäydinnesteeseen on vähäistä potilaille, 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 tubulaarisen sekreetin 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 koehenkilöille annettiin piperasilliinia/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 pientävän tatsobaktaamin puhdistumaa.

Erytisryhmät

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

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. Peritoneaalidialyysi poistaa noin 6 % piperasilliiniannoksesta ja 21 % tatsobaktaamiannoksesta, ja jopa 18 % tatsobaktaamiannoksesta poistuu tatsobaktaamin metaboliittina.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisissä 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 pediatrisilla 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 farmakokinetiikassa 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 toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten eikliniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Piperasilliini/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 vähenemistä annoksilla, jotka olivat emolle toksisia, mutta ei teratogeenisiä vaikutuksia.

Peri-/postnataalin kehitys heikkeni (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

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

Tätä valmistetta ei saa sekoittaa tai annostella yhdessä minkään aminoglykosidin kanssa. Beetalaktaamiantibioottien sekoittaminen aminoglykosidien kanssa *in vitro* voi johtaa aminoglykosidin huomattavaan inaktivoitumiseen.

Piperasilliinia/tatsobaktaamia ei saa sekoittaa muiden lääkeaineiden kanssa ruiskussa tai infuusiopullossa, sillä yhteensopivuutta ei ole osoitettu.

Piperasilliini/tatsobaktaami tulee antaa eri infuusiolaitteiston avulla kuin muut lääkkeet, ellei yhteensopivuutta ole osoitettu.

Kemiallisen epästabiiliuden vuoksi piperasilliinia/tatsobaktaamia ei saa käyttää pelkkää natriumvetykarbonaattia sisältävissä liuoksissa.

Ringerin laktaatti (Hartmannin) liuos ei ole yhteensopiva piperasilliini / tatsobaktaamin kanssa.

Piperasilliinia/tatsobaktaamia ei saa lisätä verivalmisteisiin eikä albumiinihydrolysaattiin.

6.3 Kesto aika

Avaamattomana:

2 vuotta

Käyttöönvalmistuksen (ja laimennuksen) jälkeen:

Liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 20–25 °C:ssa ja 48 tunnin ajan 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä tavallisesti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttöönvalmistus/laimennus tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Avaamattomat injektiopullot:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

2 g/0,25 g:

Tyyppin III lasista valmistettu 30 ml injektiopullo, jossa halogenoidusta butyylikumista tehty tulppa ja alumiininen päällyssinetti, jossa repäisykorkki.

Pakkauksessa on 1, 5, 10, 12 tai 50 injektiopulloa.

4 g/0,5 g:

Tyyppin II lasista valmistettu 100 ml pullo, jossa halogenoidusta butyylikumista tehty tulppa ja alumiininen päällyssinetti, jossa repäisykorkki.

Tyyppin II lasista valmistettu 50 ml pullo, jossa halogenoidusta butyylikumista tehty tulppa ja alumiininen päällyssinetti, jossa repäisykorkki.

Tyyppin III lasista valmistettu 50 ml injektiopullo, jossa halogenoidusta butyylikumista tehty tulppa ja alumiininen päällyssinetti, jossa repäisykorkki.

Tyyppin II lasista valmistettu 50 ml injektiopullo, jossa halogenoidusta butyylikumista tehty tulppa ja alumiininen päällyssinetti, jossa repäisykorkki.

Pakkauksessa on 1, 5, 10, 12 tai 50 pulloa.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmiiksi sekoittaminen ja laimentaminen on tehtävä aseptisissä olosuhteissa. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen sen antoa. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Laskimonsisäinen käyttö

Sekoita käyttövalmiiksi lisäämällä kuhunkin injektiopulloon/pulloon alla olevassa taulukossa esitetty määrä yhteensopivaa liuotinta. Pyörittele pulloa, kunnes kuiva-aine on liennut. Pulloa jatkuvasti pyörittelemällä liuos saadaan yleensä käyttövalmiiksi 3 minuutissa (ks. yksityiskohtaisia käsittelyohjeita alla).

Injektiopullon/pullon sisältö	Injektiopulloon/pulloon 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:

- injektionesteisiin käytettävä vesi
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos, jonka pohjana on injektionesteisiin käytettävä vesi
- 50 mg/ml (5%) glukoosiliuos, jonka pohjana on injektionesteisiin käytettävä vesi

- 50 mg/ml (5%) glukoosi- ja 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridiliuos.

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

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

- 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridiliuos, jonka pohjana on injektionesteisiin käytettävä vesi
- 50 mg/ml (5%) glukoosiliuos, jonka pohjana on injektionesteisiin käytettävä vesi
- 60 mg/ml (6%) dekstraaniliuos 40 ja 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridiliuos -liuos.

Samanaikainen anto aminoglykosidien kanssa

Beetalaktaamiantibioteilla on aminoglykosideja inaktivoiva vaikutus *in vitro*, joten Piperacillin/Tazobactam Sandoz ja aminoglykosidi suositellaan annettavaksi erikseen. Piperacillin/Tazobactam Sandoz ja aminoglykosidi on käyttöönvalmistettava ja laimennettava erikseen, jos samanaikainen aminoglykosidihoito on aiheellista.

Tapauksissa, joissa suositellaan samanaikaista antoa, Piperacillin/Tazobactam Sandoz sopii annettavaksi infuusiona Y-kappaleen välityksellä vain seuraavien aminoglykosidien kanssa seuraavin ehdoin:

Amino-glykosidi	Piperasilliini/tatsobaktaamiannos	Piperasilliini/tatsobaktaamin laimentimen tilavuus (ml)	Aminoglykosidin pitoisuusalue* (mg/ml)	Hyväksyttävät laimentimet
Amikasiini	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75–7,5	0,9 % NaCl tai 5 % glukoosi
Gentamisiini	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7–3,32	0,9 % NaCl tai 5 % glukoosi

* Aminoglykosidiannos tulee määrätä potilaan painon, infektion vaikeusasteen (vakava tai henkeä uhkaava) sekä munuaistoiminnan (kreatiniinipuhdistuman) perusteella.

Piperasilliini/tatsobaktaamin yhteensopivuutta muiden aminoglykosidien kanssa ei ole vahvistettu. Amikasiinin ja gentamisiinin on osoitettu sopivan annettavaksi Y-kappaleen välityksellä samanaikaisesti piperasilliinin/tatsobaktaamiannoksen kanssa vain, jos edellä olevassa taulukossa esitettyjä pitoisuuksia ja laimentimia noudatetaan. Millä tahansa muulla tavalla toteutettu samanaikainen anto Y-kappaleen välityksellä voi johtaa siihen, että piperasilliini/tatsobaktaami inaktivoi aminoglykosidin.

Ks. kohta 6.2, Yhteensopimattomuudet.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Piperacillin/Tazobactam Sandoz 2 g/0,25 g: 22251

Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g: 22252

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.09.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.06.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.02.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt

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

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

Hjälpämnen med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt till gulvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Vuxna och ungdomar

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

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

Piperacillin/Tazobactam Sandoz kan användas vid behandlingen av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakterieinfektion.

Observera: Produkten rekommenderas inte för behandling av bakteriemi hos vuxna patienter när patogenerna är *E. coli* och *K. pneumoniae* (inte känsliga för ceftriaxon), vilka producerar ESBL-enzym (se avsnitt 5.1).

Barn i åldern 2 till 12 år

- Komplicerade intraabdominella infektioner

Piperacillin/Tazobactam Sandoz kan användas vid behandlingen av neutropena barn med feber som misstänks bero på en bakterieinfektion.

Officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen och frekvensen för Piperacillin/Tazobactam Sandoz beror på infektionens svårighetsgrad och lokalisering samt förväntade patogener.

Vuxna och ungdomar

Infektioner

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

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

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

Behandlingsfrekvens	Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g / 0,5 g
Var 6:e timme	Svår pneumoni
	Neutropena vuxna med feber som misstänks bero på en bakterieinfektion
Var 8:e timme	Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
	Komplicerade intraabdominella infektioner
	Hud- och mjukdelsinfektioner (inklusive fotinfektioner hos diabetiker)

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Kreatininclearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Sandoz (rekommenderad dos)
> 40	Ingen dosjustering behövs
20–40	Maximal föreslagen dos: 4 g / 0,5 g var 8:e timme
< 20	Maximal föreslagen dos: 4 g / 0,5 g var 12:e timme

För patienter på hemodialys ska ytterligare en dos piperacillin/tazobaktam 2 g / 0,25 g administreras efter varje dialystillfälle eftersom hemodialys avlägsnar 30–50 % av piperacillinet på 4 timmar.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter

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

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 enligt detta):

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

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

Användning hos barn under 2 år

Säkerheten och effekten för Piperacillin/Tazobactam Sandoz hos barn i åldern 0–2 år har inte fastställts.

Inga data från kontrollerade kliniska studier finns tillgängliga.

Behandlingslängd

Den vanliga behandlingens längden 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.

Administreringsätt

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

Akut allvarlig allergisk reaktion mot något annat betalaktamantibiotika (t.ex. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem) i anamnesen.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Innan behandling inleds med Piperacillin/Tazobactam Sandoz ska noggrann förfrågan göras om tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, andra betalaktampreparat (t.ex. cefalosporin,

monobaktam eller karbapenem) och andra allergener. Svåra och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska/anafylaktoida [inklusive chock]) har rapporterats hos patienter som erhållit behandling med penicilliner, bland annat piperacillin/tazobaktam. Det är mera sannolikt att dessa reaktioner inträffar hos personer med tidigare känslighet mot flera allergener. Svåra överkänslighetsreaktioner kräver utsättning av antibiotikumet och kan kräva administrering av epinefrin och andra akutåtgärder.

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

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

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

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

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

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

Piperacillin/Tazobactam Sandoz 2 g / 0,25 g

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

Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g / 0,5 g

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Icke-depolariserande muskelrelaxerande medel

Vid samtidig användning av piperacillin och vekuron har piperacillin misstänkts kunna förlänga den neuromuskulära blockad som orsakas av vekuron. På grund av likartade verkningsmekanismer förväntas att den neuromuskulära blockad som produceras av icke-depolariserande muskelrelaxerande medel kan förlängas i närvaro av piperacillin.

Orala antikoagulantia

Vid samtidig administrering av heparin, orala antikoagulantia och andra substanser som kan påverka blodets koagulationssystem inklusive trombocytfunktionen, bör lämpliga koagulationstester utföras oftare och kontrolleras regelbundet.

Metotrexat

Piperacillin kan minska utsöndringen av metotrexat. Serumnivåer av metotrexat bör därför kontrolleras hos patienterna för att undvika toxicitet mot substansen.

Probenecid

Liksom med andra penicilliner ger samtidig administrering av probenecid och piperacillin/tazobaktam en längre halveringstid och lägre njurclearance både för piperacillin och tazobaktam. De maximala koncentrationerna i plasma påverkas inte för någon av substanserna.

Aminoglykosider

Piperacillin, antingen som monoterapi eller tillsammans med tazobaktam, ändrade inte signifikant farmakokinetiken för tobramycin hos patienter med normal njurfunktion eller med lindrig eller måttlig njurinsufficiens. Farmakokinetiken för piperacillin, tazobaktam och M1-metaboliten ändrades inte heller signifikant genom administrering av tobramycin.

Inaktiveringen av tobramycin och gentamicin med piperacillin har påvisats hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion.

För information som är relaterad till administreringen av piperacillin/tazobaktam tillsammans med aminoglykosider, se avsnitt 6.2 och 6.6.

Vankomycin

Studier har påvisat en ökad incidens av akuta njurskador hos patienter som behandlats samtidigt med piperacillin/tazobaktam och vankomycin jämfört med patienter som endast fått vankomycin (se avsnitt 4.4) Vissa av dessa studier har påvisat att denna interaktion är vankomycindosberoende. Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats mellan piperacillin/tazobaktam och vankomycin.

Effekter på 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 Sandoz.

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

Direkt Coombs test kan vara positivt.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av Piperacillin/Tazobactam Sandoz hos gravida kvinnor.

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 förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

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

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

Organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		superinfektion med candida*		Pseudomembranös kolit	

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)
Blodet och lymfsystemet		trombocytopeni, anemi*	leukopeni	agranulocytos	pancytopeni*, neutropeni, hemolytisk anemi*, eosinofili*, trombocytemi*
Immunsystemet					anafylaktoid chock*, anafylaktisk chock*, anafylaktoid reaktion*, anafylaktisk reaktion*, överkänslighet*
Metabolism och nutrition			hypokalemi		
Psykiska störningar		sömlöshet			delirium*
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk	kramper*		
Blodkärl			hypotoni, flebit, tromboflebit, blodvallning		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				näsblödning	eosinofil lunginflammation
Magtarmkanalen	diarré	buksmärta, kräkning, illamående, förstoppning, dyspepsi		stomatit	
Lever och gallvägar					hepatit*, gulsot
Hud och subkutan vävnad		utslag, klåda	erythema multiforme, urtikaria, makulopapulärt utslag*	toxisk epidermal nekrolys*	Stevens-Johnsons syndrom*, exfoliativ dermatit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*, akut exantematös pustulos (AGEP)*, bullös dermatit, purpura
Muskuloskeletala			artralgi, myalgi		

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)
systemet och bindväv					
Njurar och urinvägar					njursvikt, tubulointerstitie ll nefrit*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		feber, reaktion vid injektionsstället	frossa		
Undersökningar		ökat ALAT, ökat ASAT, minskat totalprotein, minskat albumin i blodet, positivt direkt Coombs test, ökat kreatinin i blodet, ökat alkaliskt fosfatas i blodet, ökat blodurea, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid	sänkt blodglukos, ökat bilirubin i blodet, förlängd protrombintid		förlängd blödningstid, ökad gammaglutamyltransferas

*Biverkningar identifierade efter godkännandet för försäljning

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

Klasseffekter av betalaktamantibiotika

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

4.9 Överdoser

Symtom

Det har förekommit rapporter efter lansering om överdosering av piperacillin/tazobaktam. Merparten av de upplevda biverkningarna, inklusive illamående, kräkning och diarré, har även rapporterats vid den vanliga rekommenderade dosen. Patienten kan drabbas av neuromuskulär retbarhet eller kramper om högre doser än de rekommenderade ges intravenöst (i synnerhet vid njursvikt).

Behandling

Vid en överdos ska behandlingen med piperacillin/tazobaktam avbrytas. Någon specifik antidot är inte känd.

Behandlingen ska vara understödjande och symptomatisk enligt patientens kliniska bild.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Tazobaktam, en betalaktam som strukturellt liknar penicilliner, är en hämmare av många betalaktamaser som vanligtvis orsakar resistens mot penicilliner och cefalosporiner, men det hämmar inte AmpC-enzymen eller metallo-betalaktamaser. Tazobaktam utökar piperacillinets antibakteriella spektrum så att det även omfattar många beta-laktamasproducerande bakterier som uppvisar resistens mot piperacillin ensamt.

Farmakokinetiskt/Farmakodynamiskt förhållande

Tiden över minimal hämmande koncentration ($T > MIC$) anses vara den främsta farmakodynamiska avgörande faktorn för piperacillinets effekt.

Resistensmekanism

De två huvudsakliga resistensmekanismerna för piperacillin/tazobaktam är:

- Inaktivering av piperacillin-komponenten av de beta-laktamaser som inte hämmas av tazobaktam: beta-laktamaser 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 effluxpumpmekanismer läkemedel orsaka eller bidra till bakteriell resistens mot piperacillin/tazobaktam, i synnerhet hos gramnegativa bakterier.

Brytpunkter

EUCAST-kommitténs (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) kliniska MIC-brytpunkter för piperacillin/tazobaktam (version 12.0, i kraft fr.o.m. 1.1.2022). I känslighetstester används en standardiserad koncentration av tazobaktam på 4 mg/l.

Patogen	Speciesrelaterade brytpunkter (S ≤/R >) (mg/l av piperacillin)
<i>Enterobacterales</i> (tidigare <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8 ¹
<i>Pseudomonas</i> spp.	< 0,001/16 ¹
<i>Staphylococcus</i> spp.	_2, 3, 4
<i>Enterococcus</i> spp.	_5
Streptokockgrupperna A, B, C och G ⁷	_6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁷	_8, 12
Streptokocker i <i>viridans</i> -gruppen ⁷	_9, 10
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25 ¹
<i>Moraxella catarrhalis</i>	_11
Anaeroba bakterier	
<i>Bacteroides</i> spp.	8/8 ¹
<i>Prevotella</i> spp.	0,5/0,5 ¹
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5 ¹
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5 ¹
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25 ¹
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4 ¹
<i>Vibrio</i> spp.	1/1 ¹
Icke-artrelaterade (PK/PD) brytpunkter	8/16 ¹

¹ I känslighetstester används en standardiserad koncentration av tazobaktam på 4 mg/l.

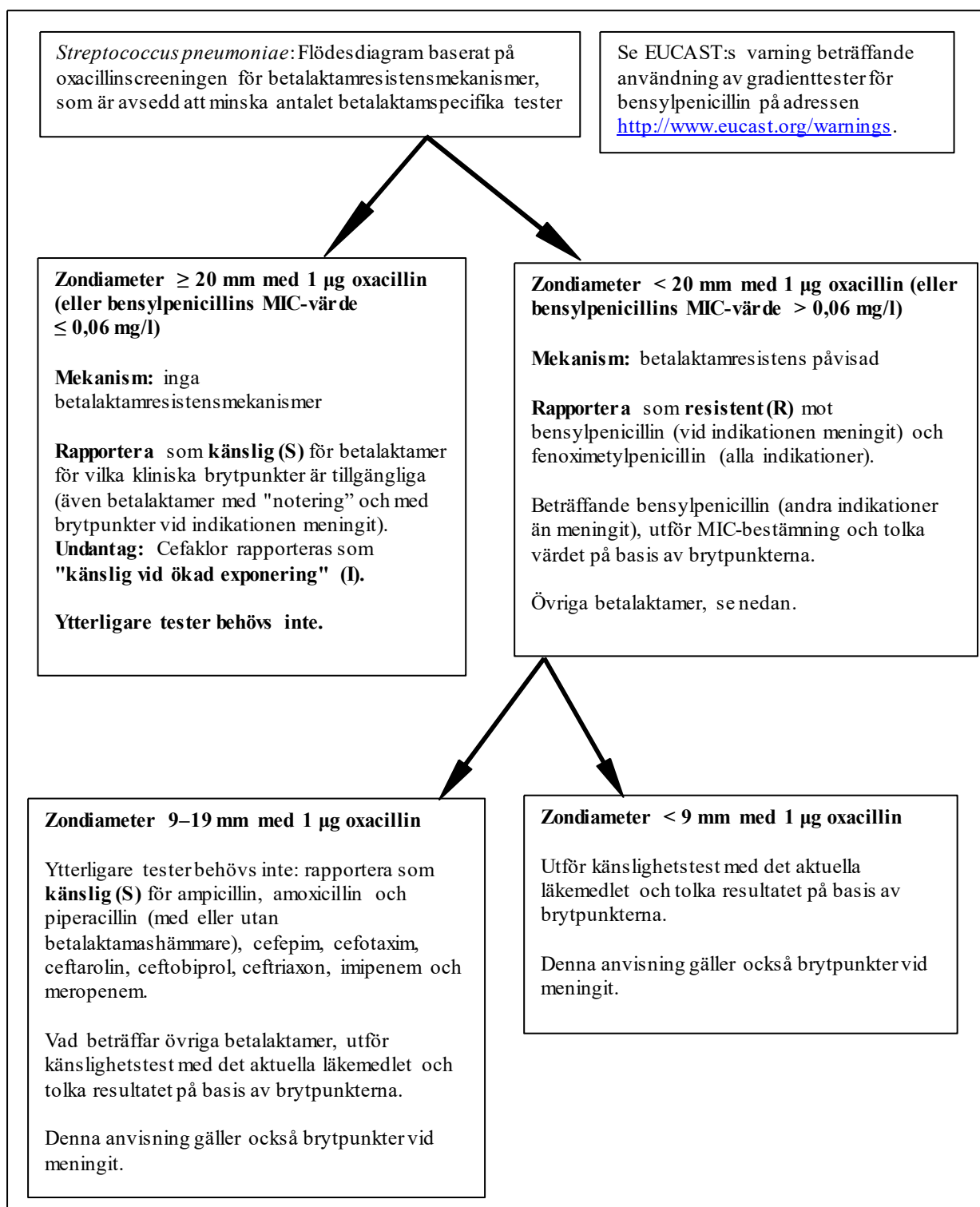
² De flesta *S. aureus* producerar penicillinas, och vissa är meticillinresistenta. Oberoende av mekanism resulterar detta i resistens mot bensylpenicillin, fenoximetylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin och tikarcillin. Isolat som i tester visar sig vara känsliga för bensylpenicillin och cefoxitin kan rapporteras som känsliga för alla penicilliner. Isolat som i tester visar sig vara resistenta mot bensylpenicillin men känsliga för cefoxitin är känsliga för kombinationer av betalaktamantibiotika och betalaktamashämmare, isoxazolympenicilliner (oxacillin, kloxacillin, dikloxacillin och flukloxacillin) och nafcillin. När det gäller substanser som ges oralt ska särskild omsorg ägnas för att uppnå tillräcklig exponering i det infekterade området. Isolat som i tester visar sig vara resistenta mot cefoxitin är resistenta mot alla penicilliner.

³ De flesta koagulasnegativa stafylokockerna producerar penicillinas, och vissa är meticillinresistenta. Oberoende av mekanism resulterar detta i resistens mot bensylpenicillin, fenoximetylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin och tikarcillin. Ingen för närvarande tillgänglig metod kan på ett tillförlitligt sätt påvisa penicillinasproduktion i alla stafylokockarter, men meticillinresistens kan påvisas med cefoxitin såsom beskrivits.

⁴ Ampicillinkänslig *S. saprophyticus* är *mecA*-negativ och känslig för ampicillin, amoxicillin och piperacillin (med eller utan betalaktamashämmare).

⁵ Känslighet för ampicillin, amoxicillin och piperacillin (med eller utan betalaktamashämmare) kan härledas från känslighet för ampicillin. Resistens mot ampicillin är ovanlig för *E. faecalis* (bekräfta med MIC) men vanlig för *E. faecium*.

- ⁶ Känsligheten hos streptokockgrupperna A, B, C och G för penicilliner härleds från känslighet för bensylpenicillin (andra indikationer än meningit), med undantag för fenoximetylpenicillin och isoxazolylicilliner för streptokockgrupp B.
- ⁷ Tillägg av en betalaktamshämmare ger ingen ytterligare klinisk nytta.
- ⁸ Känslighet härleds från känsligheten för ampicillin (andra indikationer än meningit).
- ⁹ Bensylpenicillin (MIC eller diskdiffusionsmetoden [lappmetoden]) kan användas för screening av betalaktamresistens hos streptokocker i *viridans*-gruppen. Isolat som kategoriserats som negativa i förhållande till screeningresultatet kan rapporteras vara känsliga för betalaktamedel (även substanser med ”notering”) som har angivna kliniska brytpunkter. Isolat som kategoriserats som positiva i förhållande till screeningresultatet ska testas för känslighet mot enskilda substanser eller rapporteras som resistent.
- ¹⁰ När resultatet av en bensylpenicillinscreening är negativt (inhiberingszon ≥ 18 mm eller MIC $\leq 0,25$ mg/l) kan isolatets känslighet härledas från känsligheten för bensylpenicillin eller ampicillin. När resultatet av en bensylpenicillinscreening är positivt (inhiberingszon $0,25$ mg/l) härleds isolatets känslighet från känsligheten för ampicillin.
- ¹¹ Känslighet kan härledas från amoxicillin/klavulansyra.
- ¹² Diskdiffusionsmetoden (lappmetoden) med 1 μ g oxacillin eller bestämning av MIC-värdet för bensylpenicillin ska användas för att utesluta betalaktamresistensmekanismer. Om screeningtestet är negativt (oxacillins inhiberingszon ≥ 20 mm eller bensylpenicillins MIC-värde $\leq 0,06$ mg/l) kan den testade mikroben utan ytterligare testning rapporteras som känslig för alla betalaktamedel för vilka kliniska brytpunkter är tillgängliga (även substanser med ”notering”). Detta gäller dock inte cefaklor som (om det rapporteras) ska rapporteras som ”känslig vid ökad exponering” (I). Om screeningtestet är positivt (oxacillins inhiberingszon < 20 mm eller bensylpenicillins MIC-värde $> 0,06$ mg/l), se **flödesdiagrammet nedan**.



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 resistensen är sådan att nyttan med medlet mot åtminstone vissa typer av infektioner är ifrågasatt.

Grupper av relevanta arter enligt känslighet för piperacillin/tazobaktam

VANLIGTVIS KÄNSLIGA ARTER

<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (endast ampicillin- eller penicillinkänsliga isolat) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (endast meticillinkänsliga isolat) <i>Staphylococcus</i> spp., koagulasnegativa (endast meticillinkänsliga isolat) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupp B-streptokocker) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (Grupp A-streptokocker) [†]
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
Anaeroba grampositiva mikroorganismer <i>Clostridium</i> spp. <i>Eubacterium</i> spp. <i>Anaeroba grampositiva kocker</i> ^{††}
Anaeroba gramnegativa mikroorganismer <i>Bacteroides fragilis</i> -gruppen <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.

ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM

<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] <i>Streptococcus viridans</i> -gruppen [†]
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp.

NATURLIGT RESISTENTA ORGANISMER

<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Övriga mikroorganismer</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

† Streptokocker är inte betalaktamasproducerande bakterier; resistens hos dessa organismer beror på förändringar i penicillinbindande proteiner (PBP), och därför är känsliga isolat känsliga endast för piperacillin. Penicillinresistens har inte rapporterats för *S. pyogenes*.

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

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

I en publicerad, randomiserad, prospektiv, klinisk *non-inferiority*-studie med parallella studiegrupper jämfördes definitiv behandling (d.v.s. behandling baserad på känslighet bekräftad *in vitro*) med piperacillin/tazobaktam med meropenem. Detta resulterade inte i *non-inferiority* vad gäller 30-dygns mortaliteten hos vuxna patienter med en icke-ceftriaxonkänslig *E. coli*- eller *K.pneumoniae*-infektion i blodet.

Totalt 23 av 187 patienter (12,3 %) som hade randomiserats att få piperacillin/tazobaktam nådde det primära resultatmålet som var dödlighet vid dag 30. Detta ska jämföras med 7 patienter av 191 (3,7 %) som hade randomiserats att få meropenem (riskdifferens 8,6 % [1-sidigt 97,5 % CI – ∞ till 14,5 %]; P = 0,90 för *non-inferiority*). Differensen uppnådde inte *non-inferiority*-marginalen på 5 %.

Effekterna var förenliga med resultaten av en analys som gällde per-protokollpopulationen, där 18 av 170 patienter (10,6 %) nådde det primära resultatmålet i en grupp patienter som stod på piperacillin/tazobaktam, medan detta var fallet för 7 av 186 patienter (3,8 %) i en grupp som fick meropenem (riskdifferens 6,8 % [1-sidigt 97,5 % CI, - ∞ – 12,8 %]; P = 0,76 för *non-inferiority*).

Klinisk och mikrobiologisk resolution (sekundära resultatmått) senast vid dag 4 förekom hos 121 av de 177 patienter (68,4 %) som fick piperacillin/tazobaktam, jämfört med 138 av de 185 patienter (74,6 %) som randomiserats att få meropenem (riskdifferens 6,2 % [95 % CI – 15,5–3,1 %]; P = 0,19). För de sekundära resultatmåttan användes 2-sidiga statistiska tester, och P < 0,05 ansågs signifikant.

I denna studie konstaterades en obalans vad gäller mortaliteten mellan grupperna. Antagandet var att dödsfallen i piperacillin/tazobaktamgruppen var relaterade till underliggande sjukdomar snarare än till den samtidiga infektionen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Piperacillin/tazobaktam distribueras i stor utsträckning i vävnader och kroppsvätskor inklusive tarmslemhinna, gallblåsa, lunga, galla och skelett. Genomsnittliga vävnadskoncentrationer är i allmänhet 50 till 100 % av koncentrationerna i plasma. Distributionen till cerebrospinalvätska är låg hos patienter med icke inflammierade 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

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

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

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

Peri-/postnatal utveckling var försämrad (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 råtta.

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.

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

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

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

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

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

Piperacillin/tazobaktam ska inte tillsättas till blodprodukter eller albuminhydrolysater.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska:

2 år

Beredd lösning i injektionsflaska:

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnade injektionsflaskor:

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 g/0,25 g:

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

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

4 g/0,5 g:

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

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

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

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning och spädning ska ske under aseptiska förhållanden. Lösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen ska användas endast om lösningen är klar och fri från partiklar.

Intravenöst bruk

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

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

*Kompatibla lösningsmedel för beredning:

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

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

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

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

Samtidig användning med aminoglykosider

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

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

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

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

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

Se avsnitt 6.2 beträffande inkompatibiliteter.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Endast för engångsbruk. Kassera eventuell oanvänd lösning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Piperacillin/Tazobactam Sandoz 2 g/0,25 g: 22251
Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g: 22252

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24.09.2008
Datum för den senaste förnyelsen: 22.06.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.02.2023