

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 2 g/0,25 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektiopullo sisältää piperasilliinatriumia, joka vastaa 2 g piperasilliinia ja tatsobaktaaminatriumia, joka vastaa 0,25 g tatsobaktaamia.

Natriumin määrä per injektiopullo: 108 mg natriumia

Jokainen injektiopullo sisältää piperasilliinatriumia, joka vastaa 4 g piperasilliinia ja tatsobaktaaminatriumia, joka vastaa 0,5 g tatsobaktaamia.

Natriumin määrä per injektiopullo: 216 mg natriumia.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva, liuosta varten

Valkoinen tai lähes valkoinen irtonainen kokkare tai jauhe.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1. Käyttöaiheet

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

#### Aikuiset ja nuoret

- Vakava keuhkokuume, mukaan lukien sairaalassa saatu ja hengityskoneeseen liittyvä keuhkokuume
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot (mukaan lukien pyelonefriitti)
- Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot
- Komplisoituneet ihon ja pehmytkudosten infektiot (mukaan lukien diabeteksen aiheuttamat jalkatulehdukset)

Bakteremiapotilaiden hoito, kun bakteremia esiintyy jonkin yllä luetellun infektion yhteydessä tai sen epäillään olevan yhteydessä johonkin niistä.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice -valmistetta voidaan käyttää neutropeenisten kuumeptilaiden tilan hallintaan, kun kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.

Huom: Käyttöä laajakirjoista beetalaktamaasia tuottavien (keftriaksonille resistenttien) *E. coli*- ja *K. pneumoniae* -kantojen aiheuttamaan bakteremiaan ei suositella aikuispotilailla (ks. kohta 5.1).

#### 2–12-vuotiaat lapset

- Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot
-

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice-valmistetta voidaan käyttää neutropeenisten kuumeisten lapsipotilaiden tilan hallintaan, kun kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet tulee ottaa huomioon.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice -valmisteen annos ja antoväli riippuvat infektion ja odotettujen patogeenien vakavuudesta ja sijainnista.

#### *Aikuiset ja nuoret potilaat*

#### Infektiot

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

Sairaalakeuhkokuumeessa ja neutropeenisten potilaiden bakteeri-infektioissa suositeltu annostus on 4 g piperasilliinia / 0,5 g tatsobaktaamia 6 tunnin välein. Tätä annostusohjelmaa voidaan käyttää myös sellaisten potilaiden hoitamisessa, joilla on muita käyttöaiheissa mainittuja infektioita, kun ne ovat erityisen vakavia.

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto hoitotiheydestä ja suositellusta annostuksesta aikuisille tai nuorille potilaille käyttöaiheen tai tilan mukaan:

Hoitotiheys	Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g
6 tunnin välein	Vakava keuhkokuume
	Neutropeeniset aikuiset, joilla on bakteeri-infektion aiheuttamaksi epäilty kuume
8 tunnin välein	Komplisoituneet virtsatieinfektiot (mukaan lukien pyelonefriitti)
	Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot
	Ihon ja pehmytkudosten infektiot (mukaan lukien diabeteksen aiheuttamat jalkatulehdukset)

#### Munuaisten vajaatoiminta

Laskimonsisäistä annosta tulee säätää munuaisten vajaatoiminnan varsinaisen asteen mukaisesti seuraavasti (jokaista potilasta on tarkkailtava lääkeaineen toksisuuden merkkien varalta; lääkevalmisteen annosta ja hoitotiheyttä tulee säätää asianmukaisesti):

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Antibiotice (suositeltu annos)
> 40	Annoksen säätöä ei tarvita
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

Hemodialyysihoidossa oleville potilaille on annettava yksi ylimääräinen annos piperasilliinia/tatsobaktaamia 2 g/0,25 g jokaisen dialyysijakson jälkeen, koska hemodialyysi poistaa 30–50 % piperasilliinista 4 tunnin aikana.

#### Maksan vajaatoiminta

Annoksen säätöä ei tarvita (ks. kohta 5.2).

#### Ikäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen ikäkkäillä potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti tai joiden kreatiniinipuhdistuma-arvot ovat yli 40 ml/min.

#### Pediatriset potilaat (2–12 vuotta)

### Infektiot

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto hoitotiheydestä ja annoksesta painokiloa kohti 2–12-vuotiaille pediatriisille potilaille käyttöaiheen tai tilan mukaan:

<b>Annos painokiloa kohti ja hoitotiheys</b>	<b>Käyttöaihe/tila</b>
80 mg piperasilliinia/10 mg tatsobaktaamia painokiloa kohti 6 tunnin välein	Neutropeeniset lapset, joilla on bakteerinfektion aiheuttamaksi epäilty kuume*
100 mg piperasilliinia/12,5 mg tatsobaktaamia painokiloa kohti 8 tunnin välein	Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot*

\* Maksimiannostusta 4 g / 0,5 g 30 minuutin aikana ei saa ylittää.

### Munuaisten vajaatoiminta

Laskimonsisäistä annosta tulee säätää munuaisten vajaatoiminnan varsinaisen asteen mukaisesti seuraavasti (jokaista potilasta on tarkkailtava lääkeaineen toksisuuden merkkien varalta; lääkevalmisteen annosta ja hoitotiheyttä tulee säätää asianmukaisesti):

<b>Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)</b>	<b>Piperacillin/Tazobactam Antibiotice (suositeltu annos)</b>
> 50	Annoksen säätöä ei tarvita.
≤ 50	70 mg piperasilliinia / 8,75 mg tatsobaktaamia / kg 8 tunnin välein.

Hemodialyysihoidossa oleville lapsipotilaille on annettava yksi ylimääräinen annos 40 mg piperasilliinia / 5 mg tatsobaktaamia painokiloa kohti jokaisen dialyysijakson jälkeen.

### Käyttö alle 2-vuotiaille lapsille

Piperasilliinin/tatsobaktaamin turvallisuutta ja tehoa 0–2-vuotiailla lapsilla ei ole osoitettu.

Tietoa ei ole saatavilla kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista.

### **Hoidon kesto**

Hoidon tavanomainen kesto useimmissa käyttöaiheissa on noin 5–14 vuorokautta. Hoidon kesto pitää kuitenkin aina sovittaa infektion vakavuuteen, patogeeniin/patogeeniin sekä potilaan kliiniseen ja bakteriologiseen edistymiseen.

### **Antotapa**

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 2 g 0,25 g annetaan laskimonsisäisenä infuusiona (30 minuutin aikana).

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g annetaan laskimonsisäisenä infuusiona (30 minuutin aikana).

Ohjeet lääkevalmisteen liuottamiseen ennen käyttöä löytyvät kohdasta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, mille tahansa muulle penisilliinibakteerilääkkeelle tai jollekin kohdassa 6.1 luetellulle apuaineelle.

Historia akuutista vakavasta allergisesta reaktiosta mille tahansa muulle beetalaktaamiperheen vaikuttavalle aineelle (esim. kefalosporiini, monobaktaami tai karbapeneemi).

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

Piperasilliinin/tatsobaktaamin valinnassa yksittäisen potilaan hoidossa käytettäväksi tulee ottaa huomioon laajakirjoisen puolisynteettisen penisilliinin sopivuus eri tekijöiden, kuten infektion vakavuus ja resistenssin esiintyvyys muille sopiville bakteerilääkkeille, perusteella.

Ennen hoidon aloittamista Piperacillin/Tazobactam Antibiotice on tehtävä huolellinen kysely aiemmista yliherkkyyksireaktioista penisillineihin, muihin beetalaktaamilääkkeisiin (esim. kefalosporiini, monobaktaami tai karbapeneemi) ja muihin allergeeneihin. Penisilliinillä, mukaan lukien piperasilliini/tatsobaktaami, hoidetuilla potilailla on havaittu vakavia ja toisinaan tappavia yliherkkyyksireaktioita (anafylaktinen/anafylaktoidinen reaktio [mukaan lukien shokki]). Nämä reaktiot ovat todennäköisempiä potilailla, joilla on historiaa herkkyydestä useille allergeeneille. Vakavat yliherkkyyksireaktiot vaativat antibiootin antamisen lopettamista ja saattavat vaatia epinefriinin antamista ja muita hätätoimia.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice voi aiheuttaa vakavia iholla esiintyviä haittavaikutuksia, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä ja äkillinen yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy ihottuma, häntä on tarkkailtava huolellisesti, ja piperasilliiniin/tatsobaktaamin antaminen on lopetettava, jos leesiot etenevät.

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH): HLH-tapauksia on ilmoitettu piperasilliinilla/tatsobaktaamilla hoidetuilla potilailla, usein yli 10 vuorokautta kestäneen hoidon jälkeen. HLH on hengenvaarallinen patologisen immuunijärjestelmän aktivoitumisen oireyhtymä, jolle on ominaista liiallinen systeeminen tulehdus (esim. kuume, hepatosplenomegalia, hypertriglyseridemia, hypofibrinogenemia, korkea seerumin ferritiinitaso, veren solujen niukkuus ja hemofagosytoosi). Potilaat, joille kehittyy varhaisia merkkejä patologisesta immuunijärjestelmän aktivoitumisesta, on arvioitava välittömästi. Jos tuloksena on HLH-diagnosi, piperasilliini/tatsobaktaamihoito on lopetettava.

Antibiootin aiheuttama pseudomembranoottinen koliitti voi ilmetä vakavana ja jatkuvana ripulina, joka voi olla hengenvaarallinen. Pseudomembranoottisen koliitin oireet voivat alkaa bakteerilääkehoidon aikana tai sen jälkeen. Näissä tapauksissa Piperacillin/Tazobactam Antibiotice on lopetettava.

Piperasilliini/tatsobaktaamihoito voi aiheuttaa resistenttien organismien synnyn, mikä voi aiheuttaa superinfektioita.

Joillakin beetalaktaamiantibiootteja saaneilla potilailla on esiintynyt verenvuotoa. Näihin reaktioihin on toisinaan liittynyt poikkeamia veren hyytymistekijöiden määrittämisissä, kuten hyytymisaika, verihituleiden aggregaatio ja protrombiiniaika, ja ne ovat todennäköisempiä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Jos verenvuotoa esiintyy, antibiootin antaminen on lopetettava ja annettava asianmukaista hoitoa.

Leukopeniaa ja neutropeniaa voi esiintyä erityisesti pitkäkestoisen hoidon aikana. Tästä syystä hematopoieettisen toiminnan arviointi on suoritettava säännöllisesti.

Kuten muillakin penisillineillä suoritettussa hoidossa, suurien annosten antamisen yhteydessä voi esiintyä neurologisia komplikaatioita kouristusten (kouristuskohtaus) muodossa, erityisesti potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.8).

Hypokalemiaa voi esiintyä potilailla, joiden kaliumvarannot ovat vähäiset tai jotka saavat samanaikaista lääkitystä, joka voi alentaa kaliumtasoa. Tällaisten potilaiden tapauksessa säännöllinen elektrolyyttien määrittäminen saattaa olla suositeltavaa.

### **Munuaisten vajaatoiminta**

Mahdollisen munuaistoksisuutensa vuoksi (ks. kohta 4.8) piperasilliinia/tatsobaktaamia on käytettävä varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai jotka saavat hemodialyysihoidoa. Laskimonsisäistä annostusta ja hoitovälejä tulee säätää munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaisesti (ks. kohta 4.2).

---

Toissijaisessa analyysissä, jossa käytettiin tietoja laajasta satunnaistetusta vertailevasta monikeskustutkimuksesta koskien glomerulusten laskennallista suodatusnopeutta (GFR) usein käytettyjen antibioottien vakavasti sairaille potilaille antamisen jälkeen, piperasilliini/tatsobaktaamin käyttöön liittyi alhaisempi palautuva GFR:n parantuminen verrattuna muihin antibiootteihin. Tässä toissijaisessa analyysissä päädyttiin johtopäätökseen, että piperasilliini/tatsobaktaami aiheutti hitaamman munuaisten toiminnan toipumisen näillä potilailla.

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

#### Natrium

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 2 g/0,25 g sisältää noin 108 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 5,4 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g sisältää noin 216 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 10,8 %: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

### Depolarisoimattomat lihasrelaksantit

Piperasilliinin käytön yhdessä vekuronin kanssa on todettu pidentävän vekuronin aiheuttamaa hermo-lihassalpausta. Niiden samankaltaisten vaikutusmekanismien vuoksi on odotettavissa, että kaikkien depolarisoimattomien lihasrelaksanttien aiheuttama hermo-lihassalpaus voi pidentyä yhdessä piperasilliinin kanssa.

### Antikoagulantit

Kun annetaan samanaikaisesti hepariinia, suun kautta otettavia antikoagulantteja ja muita aineita, jotka voivat vaikuttaa veren hyytymiseen, mukaan lukien trombosyyttien toiminta, on tehtävä asianmukaisia veren hyytymistekijöiden määrityksiä useammin ja niitä on tarkkailtava säännöllisesti.

### Metotreksaatti

Piperasilliini voi vähentää metotreksaatin erittymistä, minkä vuoksi seerumin metotreksaattitasoja tulee tarkkailla potilailla lääkeainetoksisuuden välttämiseksi.

### Probenesidi

Samoin kuin muidenkin penisilliinien kanssa, probenesidin ja piperasilliinin/tatsobaktaamin samanaikainen antaminen aiheuttaa pidemmän puoliintumisajan ja alhaisemman munuaispuhdistuman sekä piperasilliinille että tatsobaktaamille. Tällä ei kuitenkaan ole vaikutusta kummankaan lääkeaineen plasman huippupitoisuuteen.

### Aminoglykosidit

Piperasilliini joko yksinään tai tatsobaktaamin kanssa annettuna ei merkittävästi muuta tobramysiinin farmakokinetiikkaa potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti tai joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Tobramysiinin antaminen ei myöskään merkittävästi muuttanut piperasilliinin, tatsobaktaamin ja M1-metaboliitin farmakokinetiikkaa.

Piperasilliinin aiheuttama tobramysiinin ja gentamysiinin inaktivointi on osoitettu potilailla, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta.

Tietoja piperasilliinin/tatsobaktaamin antamisesta yhdessä aminoglykosidien kanssa löytyy kohdista 6.2 ja 6.6.

---

## Vankomysiini

Tutkimuksissa on havaittu akuutin munuaisvaurion ilmaantuvuuden lisääntymistä piperasilliini/tatsobaktaamia ja vankomysiiniä samanaikaisesti saaneilla potilailla verrattuna pelkkää vankomysiiniä saaneisiin potilaisiin (ks. kohta 4.4). Osassa näistä tutkimuksista tämän yhteisvaikutuksen on raportoitu olevan riippuvainen vankomysiinin annoksesta. Piperasilliini/tatsobaktaamin ja vankomysiinin välisiä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.

## Vaikutus laboratorionkokeisiin

Ei-entsymaattiset virtsan glukoosin mittausten menetelmät saattavat johtaa virheellisesti positiivisiin tuloksiin samoin kuin muidenkin penisilliinien tapauksessa. Tästä syystä tarvitaan entsymaattista virtsan glukoosin mittausta piperasilliini/tatsobaktaamihoidon aikana.

Joukko kemiallisia virtsan proteiinimittausmenetelmiä voi johtaa virheellisesti positiivisiin tuloksiin. Tikulla tehtäviin proteiinimittauksiin tällä ei ole vaikutusta.

Suora Coombsin testi saattaa olla positiivinen.

Bio-Rad Laboratoriesin *Platelia Aspergillus* EIA -kokeet saattavat johtaa virheellisesti positiivisiin tuloksiin potilailla, jotka saavat piperasilliinia/tatsobaktaamia. Ristireaktioita ei-*Aspergillus*-polysakkaridien ja -polyfuranosien Bio-Rad Laboratoriesin *Platelia Aspergillus* EIA -kokeen yhteydessä on ilmoitettu.

Positiiviset tulokset yllä luetelluista kokeista potilailla, jotka saavat piperasilliinia/tatsobaktaamia, on vahvistettava käyttäen muita diagnostisia menetelmiä.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Piperasilliinin/tatsobaktaamin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain rajallinen määrä tai ei lainkaan tietoa.

Eläinkokeissa on havaittu kehitystoksisuutta mutta ei merkkejä teratogeenisuudesta emolle toksisilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Piperasilliini ja tatsobaktaami läpäisevät istukan. Piperasilliinia/tatsobaktaamia on käytettävä raskauden aikana ainoastaan, kun käyttöaihe on selkeä, eli kun odotettu hyöty on suurempi kuin raskaana olevalle naiselle ja sikiölle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

### Imetys

Piperasilliinia erittyy matalina pitoisuuksina äidinmaitoon. Tatsobaktaamin pitoisuuksia äidinmaidossa ei ole tutkittu. Imettäviä naisia on hoidettava ainoastaan, kun odotettu hyöty on suurempi kuin naiselle ja lapselle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

### Hedelmällisyys

Rotille suoritettu hedelmällisyyskoe ei osoittanut vaikutusta hedelmällisyyteen ja paritteluun tatsobaktaamin tai piperasilliinin/tatsobaktaamin yhdistelmän vatsaontelonsisäisen antamisen jälkeen (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

## 4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus on ripuli (ilmenee yhdellä kymmenestä potilaasta).

---

Vakavimpia haittavaikutuksia ovat pseudomembranoottinen koliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, joita ilmenee 1–10:lla potilaalla 10 000:sta. Pansytopenian, anafylaktisen shokin ja Stevens-Johnsonin oireyhtymän esiintymistiheyksiä ei voida arvioida tällä hetkellä saatavilla olevista tiedoista.

Seuraavassa taulukossa luetellaan haittavaikutukset elinjärjestelmän ja MedDRA-termin mukaisesti ryhmiteltynä. Haittavaikutukset esitetään kussakin esiintymistiheysryhmässä laskevassa vakavuusjärjestyksessä.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Yleinen</b> ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )	<b>Melko harvinainen</b> ( $\geq 1/1\,000 - < 1/100$ )	<b>Harvinainen</b> ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$ )	<b>Esiintymistiheys tuntematon (ei voida arvioida saatavilla olevista tiedoista)</b>
<b>Infektiot ja loistartunnat</b>		Candida-infektio*		pseudomembranoottinen koliitti	
<b>Veri ja imukudos</b>		trombosytopenia, anemia*,	leukopenia	agranulosytoosi	pansytopenia*, neutropenia, hemolyyttinen anemia*, trombosytoosi*, eosinofilia*,
<b>Immuunijärjestelmä</b>					anafylaktoidin shokki*, anafylaktinen shokki*, anafylaktoidin reaktio*, anafylaktinen reaktio*, yliherkkyys*
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>			hypokalemia		
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		unettomuus			delirium*
<b>Hermosto</b>		päänsärky		kouristuskohtaus*	
<b>Verisuonisto</b>			hypotensio, flebiitti, tromboflebiitti, punoitus		
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>				nenäverenvuoto	eosinofiilinen keuhkokuume
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	ripuli	vatsakipu, oksentelu, ummetus, pahoinvointi, dyspepsia		stomatiitti	
<b>Maksa ja sappitiet</b>					hepatiitti*, ikterus

<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		ihottuma, kutina	erythema multiforme*, urtikaria, makulopapulaarinen ihottuma*	toksinen epidermaalinen nekrolyysi*	Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, eksfoliativinen dermatiitti, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)*, äkillinen yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi (AGEP)*, rakkulainen ihotulehdus, purppura
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			nivelkipu, lihaskipu		
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>					munuaisten vajaatoiminta, tubulointerstitiaalinen nefriitti*
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		kuume, reaktio injektiokohdassa	vilunväristykset		
		alaniiniaminotransferaasipitoisuuden suureneminen, aspartaattiaminotransferaasipitoisuuden suureneminen, kokonaisproteiinipitoisuuden pieneneminen, veren albumiinipitoisuuden pieneneminen, positiivinen suora Coombsin koe, veren kreatiinipitoisuuden suureneminen, veren alkalisen fosfaasipitoisuuden suureneminen, veren ureapitoisuuden suureneminen, aktivoituneen osittaisen tromboplastiiniajan piteneminen	veren glukoosipitoisuuden lasku, veren bilirubiinipitoisuuden nousu, protrombiinijän pidentyminen		verenvuotoajan piteneminen, gammaglutamyyli transferaasipitoisuuden suureneminen

\* haittavaikutus tunnistettu markkinoille tulon jälkeen

Piperasilliinihoito on yhdistetty kuumeen ja ihottumien suurempaan ilmaantumiseen potilailla, joilla on kystinen fibroosi.



### *Beetalaktaamiantibioottien luokkavaikutukset*

Beetalaktaamiantibioottien mukaan lukien piperasilliini/tatsobaktaamin käyttö saattaa aiheuttaa enkefalopatiaoireita ja kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.4).

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

kautta.

## **4.9 Yliannostus**

### **Oireet**

Markkinoille tulon jälkeen on saatu ilmoituksia piperasilliini/tatsobaktaamin yliannostuksista. Suurimmasta osasta koetuista tapahtumista, mukaan lukien pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, on ilmoitettu myös tavanomaisen suositellun annoksen yhteydessä. Potilailla voi ilmetä neuromuskulaarista herkkyyttä tai kouristuksia, jos suositeltua suurempia annoksia annetaan laskimonsisäisesti (erityisesti jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa).

### **Hoito**

Yliannostustapauksessa piperasilliini/tatsobaktaamihoito pitää lopettaa. Erityistä vasta-ainetta ei tunneta.

Suosittelaa tukihoidoa ja oireiden mukaista hoitoa potilaan kliinisen kuvan perusteella.

Joko piperasilliinin tai tatsobaktaamin liiallisia pitoisuuksia seerumissa voidaan vähentää hemodialyysillä (ks. kohta 4.4).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti vaikuttavat bakteerilääkkeet, penisilliinien yhdistelmät ml. beetalaktamaasin estäjät; ATC-koodi: J01C R05

#### **Vaikutusmekanismi**

Piperasilliini, laajakirjoinen puolisynteettinen penisilliini, aiheuttaa bakterisidistä aktiiviteettia salpaamalla sekä septumin että soluseinämän synteesin.

Tatsobaktaami, rakenteellisesti penisilliineihin liittyvä beetalaktaami, on monien penisilliineille ja kefalosporiineille resistenssiä yleisesti aiheuttavien beetalaktamaasien estäjä, mutta se ei salpaa AmpC-entsyymeitä tai metallobeetalaktamaaseja. Tatsobaktaami laajentaa piperasilliinin antibioottista kirjoa sisältämään monia beetalaktamaasia tuottavia bakteereita, jotka ovat kehittäneet resistenssin pelkälle piperasilliinille.

#### **Farmakokineettinen/farmakodynaaminen vaikutukset**

Piperasilliinin pääasiallisena farmakodynaamisena tehokkuuden määrittäenä pidetään aikaa, jona se ylittää pienimmän bakteerien kasvua estävän pitoisuuden ( $T > MIC$ ).

#### **Resistenssimekanismi**

---

Resistenssillä piperasilliinille/tatsobaktaamille on kaksi päämekanismia:

- Tatsobaktaamin salpaamattomat beetalaktamaasit inaktivoivat piperasilliinikomponentin: beetalaktamaasit molekyyli luokissa B, C ja D.
- Penisilliiniä sitovien proteiinien (PBP) muutos, joka heikentää piperasilliinin affiniteettia bakteerien molekyylikohteeseen.

Lisäksi muutokset bakteerien kalvojen läpäisevyydessä sekä moniresistenssi-effluksipumpun esiintyminen voivat aiheuttaa tai edistää bakteerien resistenssiä piperasilliinille/tatsobaktaamille, erityisesti gramnegatiivisilla bakteereilla.

### Herkkyydestauksen raja-arvot

**European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST-komitean) on määrittänyt piperasilliinin/tatsobaktaamin MIC (minimaalinen estävä pitoisuus) raja-arvot varten, ja ne on lueteltu tässä: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)**

### Herkkyyys

Hankitun resistenssin yleisyys voi vaihdella sijainnin ja ajankohdan mukaisesti valituilla lajeilla, ja paikallinen tieto resistensseistä on suositeltavaa varsinkin hoidettaessa vakavia infektioita. Tarpeen mukaan on konsultoitava asiantuntijoita, kun resistenssin paikallinen yleisyys on sellaisella tasolla, että lääkeaineen käyttökelpoisuus ainakin joidenkin infektioyppien kohdalla on kyseenalainen.

Ole nnaiset lajit ryhmiteltynä herkkyyden pipe ras illiinille/tatsobaktaamille mukaan
<b>YLEISESTI HERKÄT LAJIT</b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikrobit</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (vain ampisilliinille tai penisilliinille herkät isolaatit)
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (vain metisilliinille herkät isolaatit)
<i>Staphylococcus</i> -lajit, koagulaasinegatiivinen (vain metisilliinille herkät isolaatit)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (ryhmän B streptokokit)†
<i>Streptococcus pyogenes</i> (ryhmän A streptokokit)†
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit</u>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenza</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobiset grampositiiviset mikrobit</u>
<i>Clostridium</i> -lajit
<i>Eubacterium</i> -lajit
Anaerobiset grampositiiviset kokit††
<u>Anaerobiset gramnegatiiviset mikrobit</u>
<i>Bacteroides fragilis</i> -ryhmä
<i>Fusobacterium</i> -lajit
<i>Porphyromonas</i> -lajit
<i>Prevotella</i> -lajit

<b>LAJIT, JOIDEN KOHDALLA KEHITTYNYT RESISTENSSI SAATTA AIBEUTTAA ONGELMIA</b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikrobit</u>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> †
<i>Streptococcus viridans</i> -ryhmä†
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobakteerilajit</i>
<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> -lajit
<b>RESISTENTIT LAJIT</b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikrobit</u>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit</u>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella</i> -lajit
<i>Ochrobactrum anthropi</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Muut mikrobit</u>
<i>Chlamydomphilia pneumonia</i>
<i>Mycoplasma pneumonia</i>
† Streptokokkibakteerit eivät tuota beetalaktamaasia; näillä organismeilla resistenssi johtuu muutoksista penisilliiniä sitovissa proteiineissa (PBP), ja siksi herkäät isolaatit ovat herkkiä vain piperasilliinille. Penisilliiniresistenssiä ei ole ilmoitettu <i>S. pyogenes</i> -lajilla.
†† Mukaan lukien <i>Anaerococcus</i> , <i>Fingoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> ja <i>Peptostreptococcus</i> 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 aikuispotilailla, joilla oli keftiaksonille 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 analyysissa; 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,  $-\infty - 12,8$  %];  $P = 0,76$  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, merkitseväenä 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 ja tatsobaktaamin huippupitoisuudet sen jälkeen, kun on annettu 4 g / 0,5 g laskimonsisäisenä infuusiona 30 minuutin aikana, ovat 298 µg/ml ja 34 µg/ml.

### Jakautuminen

Sekä piperasilliini että tatsobaktaami sitoutuvat osapuulleen 30-prosenttisesti plasmaproteiineihin. Toisen yhdisteen esiintymä ei vaikuta piperasilliinin tai tatsobaktaamin proteiinisitoutumiseen. Tatsobaktaamin metaboliitin proteiinisitoutuminen on olematonta.

Piperasilliini/tatsobaktaami jakautuu laajalti kudoksissa ja ruumiinnesteissä, mukaan lukien suoliston limakalvot, sappirakko, keuhkot, sappineste ja luu. Keskiarvoiset pitoisuudet kudoksissa ovat yleisesti 50–100 % plasman pitoisuudesta. Jakautuminen aivo-selkäydinnesteeseen on vähäistä potilailla, joiden aivokalvot eivät ole tulehtuneet, samoin kuin muidenkin penisilliinien tapauksessa.

### Biotransformaatio

Piperasilliini metaboloituu vähäiseksi mikrobiologisesti aktiiviseksi desetyylimetaboliitiksi. Tatsobaktaami metaboloituu yksittäiseksi metaboliitiksi, jonka on havaittu olevan mikrobiologisesti inaktiivinen.

### Eliminaatio

Piperasilliini ja tatsobaktaami eliminoituvat munuaisten kautta glomerulussuodoksen ja tubulaarisen erityksen avulla.

Piperasilliini erittyy nopeasti muuttumattomana aineena. 68 % annetusta annoksesta näkyy virtsassa. Tatsobaktaami ja sen metaboliitti eliminoituvat pääosin erittymällä munuaisten kautta. 80 % annetusta annoksesta näkyy muuttumattomana aineena ja loput yksittäisenä metaboliittina.

Piperasilliini, tatsobaktaami ja desetyylipiperasilliini erittyvät myös sappinesteeseen.

Yhden tai useamman piperasilliini/tatsobaktaamiannoksen terveelle koehenkilölle antamisen jälkeen piperasilliinin ja tatsobaktaamin puoliintumisaika plasmassa vaihteli 0,7–1,2 tunnin välillä, eikä annos tai infuusion kesto vaikuttanut siihen. Sekä piperasilliinin että tatsobaktaamin eliminaation puoliintumisajat kasvavat alentuvan munuaispuhdistuman myötä.

Tatsobaktaami ei aiheuta merkittäviä muutoksia piperasilliinin farmakokineetiikkaan. Piperasilliini vaikuttaa hieman vähentävän tatsobaktaamin poistumaa.

### Erityisryhmät

Piperasilliinin puoliintumisaika lisääntyy noin 25 % ja tatsobaktaamin 18 % maksakirroosia sairastavilla potilailla verrattuna terveisiin yksilöihin.

---

Piperasilliinin ja tatsobaktaamin puoliintumisaika kasvaa alentuvan kreatiniinin poistuman myötä. Piperasilliinin puoliintumisaajan kasvu on kaksinkertainen ja tatsobaktaamin nelinkertainen kreatiniinin poistumanopeudella alle 20 ml/min verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Hemodialyysi poistaa 30–50 % piperasilliinista/tatsobaktaamista, minkä lisäksi 5 % tatsobaktaamiannoksesta poistuu tatsobaktaamin metaboliittina. Vatsakalvodialyysi poistaa noin 6 % piperasilliiniansiannoksesta ja noin 21 % tatsobaktaamiannoksesta. Jopa 18 % tatsobaktaamiannoksesta poistuu tatsobaktaamin metaboliittina.

#### *Pediatriset potilaat*

Populaation farmakokineettisissä analyysissä 9 kuukauden – 12 vuoden ikäisten potilaiden arvioitu poistuma oli verrattavissa aikuisiin. Populaation keskiarvo (keskihajonta) oli 5,64 (0,34) ml/min/kg. Piperasilliinin poistuma-arvio on 80 % tästä arvosta pediatriisilla potilailla, jotka ovat iältään 2–9 kuukautta. Populaation keskiarvo (keskihajonta) piperasilliinin jakautumistilavuudelle on 0,243 (0,011) l/kg, eikä se riipu iästä.

#### *Iäkkäät potilaat*

Piperasilliinin keskimääräinen puoliintumisaika oli 32 % pidempi ja tatsobaktaamin 55 % pidempi iäkkäillä potilailla verrattuna nuorempiin. Tämä ero voi johtua ikään liittyvistä muutoksista kreatiinipuhdistumassa.

#### *Etninen tausta*

Piperasilliinin tai tatsobaktaamin farmakokineetikassa ei havaittu eroja terveiden aasialaisten (n=9) ja valkoihoisten (n=9) vapaaehtoisten välillä, kun heille annettiin yksi annos, 4 g / 0,5 g.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Piperasilliinille/tatsobaktaamille ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Rotille suoritettua hedelmällisyyttä ja yleistä lisääntymistä koskevassa tutkimuksessa, jossa tatsobaktaamia tai piperasilliinin/tatsobaktaamin yhdistelmää annettiin vatsaontelonsisäisesti, todettiin pentueiden pienentymistä ja lisääntynyttä määrää sikiöitä, joiden luunmuodostus viivästyi ja joilla oli muutoksia kylkiluissa. Nämä löydökset vastasivat emoon kohdistuvaa toksisuutta. F1-sukupolven hedelmällisyys ja F2-sukupolven kehittyminen kohdussa eivät heikentyneet.

Teratogeenisuustutkimuksissa, joissa käytettiin laskimonsisäistä tatsobaktaamin tai piperasilliinin/tatsobaktaamin yhdistelmän antamista hiirille ja rotille, havaittiin vähäisiä rottien syntymäpainon alenemia emolle toksisilla annoksilla, mutta teratogeenisiä vaikutuksia ei ilmennyt.

Peri- ja postnataalin kehittyminen heikentyivät (alentuneet poikasten painot, enemmän kuolleena syntyneitä poikasia ja lisääntynyt poikaskuolleisuus) yhdessä emoon kohdistuvan toksisuuden kanssa tatsobaktaamin tai piperasilliinin/tatsobaktaamin vatsaontelonsisäisen antamisen jälkeen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Luetelo apuaineista**

Ei ole

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen lääkevalmisteiden kanssa. Aina kun Piperacillin/Tazobactam Antibioticea käytetään yhdessä toisen antibiootin (esim. aminoglykosidien) kanssa, aineet pitää antaa erikseen. Beetalaktaamiantibioottien sekoittaminen aminoglykosidien kanssa *in vitro* voi johtaa aminoglykosidin huomattavaan inaktivoitumiseen.

---

Piperacillin/Tazobactam Antibioticea ei tule sekoittaa muiden aineiden kanssa ruiskussa tai infuusiopullossa, koska yhteensopivuutta ei ole osoitettu.

Piperacillin/Tazobactam Antibioticea tulee antaa infuusiosetin kautta kaikista muista lääkkeistä erillään, jos yhteensopivuutta ei ole osoitettu.

Kemiallisen epävakauden vuoksi Piperacillin/Tazobactam Antibioticea ei tule käyttää liuksissa, jotka sisältävät ainoastaan natriumbikarbonaattia.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice ei ole yhteensopiva Ringerin laktaattiliuos (Hartmannin liuos) kanssa eikä sitä voida antaa samanaikaisesti Y-liittimen kautta.

Piperacillin/Tazobactam Antibioticea ei saa lisätä verituotteisiin tai albumiinihydrolysaatteihin.

### **6.3 Kesto aika**

Avaamaton injektio pullo: 3 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen: kemiallisen ja fysikaalisen stabi l i t e e t i n on osoitettu säilyvän 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa ja 48 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, kun liuottamiseen on käytetty jotakin yhteensopivista liuottimista.

Laimentamisen jälkeen: kemiallisen ja fysikaalisen stabi l i t e e t i n on osoitettu säilyvän 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa ja 48 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, kun laimentamiseen on käytetty jotakin yhteensopivista liuottimista.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Mikäli valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne normaalisti saa olla yli 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, mikäli käyttökuntoon saattaminen ja laimentaminen eivät ole tapahtuneet kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko o t**

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 2 g/0,25 g: tyy pin III lasinen injektio pullo bromibutyyl i k u m i t u l p a l l a ja napsautuskannella.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g: tyy pin I lasinen injektio pullo bromibutyyl i k u m i t u l p a l l a ja napsautuskannella.

Pakkausko ko: 1 tai 10 injektio pulloa per pakkaus  
Kaikkia pakkausko koja ei välttämättä ole markkinoilla.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitte lyohjeet**

Liuottaminen ja laimentaminen tulee tehdä aseptisissä olosuhteissa. Liuos tulee tarkistaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antamista. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä näy hiukkasia.

### **Laskimonsisäinen käyttö**

Sekoita käyttökuntoon lisäämällä kuhunkin injektio pulloon alla olevassa taulukossa ilmoitettu määrä liuotinta. Käytä jotakin yhteensopivista liuottimista. Pyörittele, kunnes jauhe on luennut. Jatkuvasti pyöriteltäessä liukeneminen tapahtuu yleensä 5–10 minuutin kuluessa (yksityiskohtaisemmat tiedot käsittelystä löytyvät alta).

---

Injektiopullon sisältö	Injektiopulloon lisättävän liuottimen* määrä	Siirtymätilavuus	Likimääräinen pitoisuus per ml
2 g/0,25 g (2 g piperasilliinia ja 0,25 g tatsobaktaamia)	10 ml	1,6 ml	Piperasilliini: 172,4 mg/ml Tatsobaktaami: 21,5 mg/ml
4 g/0,5 g (4 g piperasilliinia ja 0,5 g tatsobaktaamia)	20 ml	3 ml	Piperasilliini: 173,9 mg/ml Tatsobaktaami: 21,7 mg/ml

**\* Yhteensopivat liuottimet:**

- 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridi-injektio-liuos
- steriili injektioihin käytettävä vesi<sup>(1)</sup>
- 5-prosenttinen glukoosiliuos

<sup>(1)</sup> Steriilin veden suurin suositeltu määrä injektiota kohti on 50 ml.

Käyttökuntoon saatettu liuos vedetään injektiopullosta ruiskuun. Kun käyttökuntoon saattaminen on tehty ohjeiden mukaan, ruiskuun vedetty liuos sisältää etiketin mukaisen määrän piperasilliinia ja tatsobaktaamia.

Liuosta voidaan edelleen laimentaa haluttuun tilavuuteen (esim. 50 ml:sta 150 ml:aan) käyttämällä jotakin seuraavista yhteensopivista liuottimista:

- 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridi-injektio-liuos
- 5-prosenttinen glukoosiliuos
- 6-prosenttinen dekstraani 0,9-prosenttisessä (9 mg/ml) natriumkloridi-injektio-liuoksessa

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Kertakäyttöinen. Hävitä kaikki käyttämätön liuos.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Antibiotice SA  
1 Valea Lupului Street  
707410 Iasi  
Romania

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTno 40444 Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 2 g/0,25 g jauhetta infuusioliuosta varten  
MTno 40445 Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g jauhetta infuusioliuosta varten

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.10.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 2 g/0,25 g

Varje injektionsflaska innehåller piperacillinnatrium motsvarande 2 g piperacillin och tazobaktamnatrium motsvarande 0,25 g tazobaktam.

Natriumhalt per injektionsflaska:: 108 mg natrium.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g

Varje injektionsflaska innehåller piperacillinnatrium motsvarande 4 g piperacillin och tazobaktamnatrium motsvarande 0,5 g tazobaktam.

Natriumhalt per injektionsflaska:: 216 mg natrium.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning  
Vitt eller nästan vitt lös klump eller puder.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1. Terapeutiska indikationer

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice är indicerat för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn över 2 år (se avsnitt 4.2 och 5.1):

#### Vuxna och ungdomar

- Svår lunginflammation, inklusive sjukhusförvärdad och ventilatorassocierad lunginflammation
- Komplexerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
- Komplexerade intraabdominella infektioner
- Komplexerade hud- och mjukdelsinfektioner (inklusive diabetesrelaterade fotinfektioner)

Behandling av patienter med bakteriemi som förekommer i samband med, eller misstänks ha samband med, någon av de infektioner som anges ovan.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice kan användas vid behandling av neutropeni hos patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion.

Obs: användning vid bakteriemi orsakad av (ESBL) extended spectrum-beta-lactamase producerande E. coli och K. pneumoniae (icke-känsliga för ceftriaxon) rekommenderas inte hos vuxna patienter, se avsnitt 5.1.

#### Barn i åldern 2 till 12 år

---



- Komplicerade intraabdominella infektioner

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice kan användas vid behandling av neutropeni hos barn med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion.

Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

Dos och frekvens av Piperacillin/Tazobactam Antibiotice beror på infektionens svårighetsgrad och lokalisering samt förväntade patogener.

*Vuxna och ungdomar*

#### Infektioner

Den vanliga dosen är 4 g piperacillin/0,5 g tazobactam var 8:e timme.

Vid nosokomial pneumoni och bakteriella infektioner hos neutropena patienter är den rekommenderade dosen 4 g piperacillin/0,5 g tazobactam var 6:e timme. Denna behandling kan också användas för att behandla patienter med andra angivna infektioner när dessa är särskilt allvarliga.

I följande tabell sammanfattas behandlingsfrekvensen och den rekommenderade dosen för vuxna och ungdomar efter indikation eller tillstånd:

Behandlingsfrekvens	Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g
Var 6:e timme	Svår lunginflammation
	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 diabetesrelaterade fotinfektioner)

#### Nedsatt njurfunktion

Den intravenösa dosen ska anpassas till graden av aktuell njurfunktionsnedsättning enligt följande (varje patient måste övervakas noga för tecken på förgiftning av toxisk substans och läkemedelsdos och intervallen ska anpassas därefter):

Kreatininclearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Antibiotice (rekommenderad dos)
> 40	Ingen dosjustering nödvändig
20–40	Högsta rekommenderade dos: 4 g/0,5 g var 8:e timme
< 20	Högsta rekommenderade dos: 4 g/0,5 g var 12:e timme

För patienter som genomgår hemodialys bör ytterligare en dos av piperacillin/tazobactam 2 g/0,25 g administreras efter varje dialysperiod, eftersom hemodialys eliminerar 30–50 % av piperacillin på 4 timmar.

#### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

#### *Äldre patienter*

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

#### *Pediatrisk population (2–12 år)*

---

### Infektioner

I följande tabell sammanfattas behandlingsfrekvensen och dosen per kroppsvikt för pediatrika patienter mellan 2 och 12 år efter 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 överstiga maximalt 4 g/0,5 g per dos under 30 minuter.

### Nedsatt njurfunktion

Den intravenösa dosen ska anpassas till graden av aktuell njurfunktionsnedsättning enligt följande (varje patient måste övervakas noga för tecken på förgiftning av toxisk substans och läkemedelsdos och intervallen ska anpassas därefter):

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

För barn som genomgår hemodialys ska ytterligare en dos om 40 mg piperacillin/5 mg tazobaktam per kg administreras efter varje dialysperiod.

### Användning till barn under 2 år

Säkerhet för och effekt av piperacillin/tazobaktam för barn i åldern 0 till 2 år har inte fastställts.

Inga data från kontrollerade kliniska studier finns tillgängliga.

### Behandlingslängd

Den vanliga behandlingstiden för de flesta indikationer är i intervallet 5–14 dagar. Behandlingstiden bör dock bestämmas av infektionens svårighetsgrad, patogenen eller patogenerna samt patientens kliniska och bakteriologiska förlopp.

### Administreringssätt

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

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 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, mot något annat penicillin-antibakteriellt medel eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare akut allvarlig allergisk reaktion mot någon annan aktiv betalaktamantibiotika (t.ex. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Vid val av piperacillin/tazobaktam för behandling av en enskild patient ska hänsyn tas till lämpligheten av att använda ett semisyntetiskt bredspektrumpenicillin baserat på faktorer som infektionens svårighetsgrad och resistens mot andra lämpliga antibakteriella medel.

Innan behandling med Piperacillin/Tazobactam Antibiotice påbörjas bör man noggrant undersöka tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicillin, andra betalaktammedel (t.ex. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem) och andra allergener. Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska/anafylaktoida [inklusive chock]) har rapporterats hos patienter som får behandling med penicillin, inklusive piperacillin/tazobaktam. Dessa reaktioner är mer sannolika hos personer som tidigare varit känsliga för flera olika allergener. Allvarliga överkänslighetsreaktioner kräver att behandlingen med antibiotikumet avbryts och kan kräva administrering av adrenalin och andra nödåtgärder.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice kan orsaka allvarliga kutana biverkningar, såsom Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, och akut generaliserad exantematös pustulos (se avsnitt 4.8). Om patienter utvecklar hudutslag ska de övervakas noga och piperacillin/tazobaktam ska sättas ut om lesionerna utvecklas.

Hemofagocyterande lymfocytos (HLH): Fall av HLH har rapporterats hos patienter som behandlats med piperacillin/tazobaktam, ofta efter behandling på mer än 10 dagar. HLH är ett livshotande syndrom med patologisk immunaktivering som kännetecknas av kliniska tecken och symtom på en överdriven systemisk inflammation (t.ex. feber, hepatosplenomegali, hypertriglyceridemi, hypofibrinogenemi, förhöjt serumferritin, cytopenier och hemofagocytos). Patienter som tidigt uppvisar patologisk immunaktivering bör omedelbart utvärderas. Om diagnosen HLH är fastställd ska behandlingen med piperacillin/tazobaktam avbrytas.

Antibiotikainducerad pseudomembranös kolit kan yttra sig i svår, ihållande diarré som kan vara livshotande. Symtom på pseudomembranös kolit kan uppträda under eller efter antibakteriell behandling. I dessa fall ska Piperacillin/Tazobactam Antibiotice sättas ut.

Behandling med piperacillin/tazobaktam kan leda till uppkomst av resistent organismer, vilka kan orsaka superinfektioner.

Blödningar har förekommit hos vissa patienter som fått betalaktamantibiotika. Dessa reaktioner har ibland förknippats med avvikelser i koagulationstester, såsom koagulationstid, trombocytaggregation och protrombintid, och är mer sannolika att uppträda hos patienter med njursvikt. Om blödningar uppträder ska antibiotikumet sättas ut och lämplig behandling sättas in.

Leukopeni och neutropeni kan förekomma, särskilt under långvarig behandling; därför bör regelbunden bedömning av den hematopoetiska funktionen utföras.

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

Hypokalemi kan uppträda hos patienter med låga kaliumreserver eller hos patienter som samtidigt får läkemedel som kan sänka kaliumnivåerna; periodiska elektrolytbestämningar kan vara tillrådliga hos dessa patienter.

### **Nedsatt njurfunktion**

På grund av dess potentiella nefrotoxicitet (se avsnitt 4.8) ska piperacillin/tazobaktam användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion eller till hemodialyspatienter. Intravenösa doser och administreringsintervall ska anpassas till graden av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

I en sekundär analys med data från en stor randomiserad kontrollerad multicenterstudie där glomerulär filtrationshastighet (glomerular filtration rate, GFR) undersöktes efter administrering av ofta använda antibiotikum till kritiskt sjuka patienter, förknippades användningen av piperacillin/tazobaktam med en lägre frekvens förbättring av reversibel GFR jämfört med de andra antibiotikapreparaten. I denna sekundära analys drogs slutsatsen att piperacillin/tazobaktam var en orsak till fördröjd njuråterhämtning 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 Antibiotice 2 g/0,25 g innehåller cirka 108 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 5,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

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

Detta bör beaktas för patienter som står på natriumfattig (saltfattig) kost.

## **4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### **Icke-depolariserande muskelavslappande medel**

Piperacillin vid samtidig användning med vecuronium har satts i samband med förlängning av den neuromuskulära blockaden av vecuronium. På grund av deras liknande verkningsmekanismer förväntas den neuromuskulära blockaden som orsakas av något av de icke-depolariserande muskelavslappande medlen kunna förlängas i närvaro av piperacillin.

### **Antikoagulantia**

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

### **Metotrexat**

Piperacillin kan minska utsöndringen av metotrexat och därför bör serumnivåerna hos metotrexat övervakas hos patienter för att undvika substanstoxicitet.

### **Probenecid**

Som för andra penicilliner ger samtidig administrering av probenecid och piperacillin/tazobaktam en längre halveringstid och lägre njurclearance för både piperacillin och tazobaktam; dock påverkas inte de maximala koncentrationerna i plasma av någon av substanserna.

### **Aminoglykosider**

Piperacillin, antingen ensamt eller tillsammans med tazobaktam, förändrade inte signifikant farmakokinetiken för tobramycin hos patienter med normal njurfunktion och med mild eller måttlig nedsättning av njurfunktionen. Farmakokinetiken för piperacillin, tazobaktam och M1-metaboliten förändrades inte heller signifikant vid administrering av tobramycin.

Inaktivering av tobramycin och gentamicin med piperacillin har påvisats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

För information om administrering av piperacillin/tazobaktam med aminoglykosider hänvisas till avsnitt 6.2 och 6.6.

### **Vancomycin**

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

---

## Effekter på laborietester

Icke-enzymatiska metoder för mätning av glukos i urinen kan leda till falskt positiva resultat, liksom med andra penicilliner. Därför krävs enzymatisk mätning av glukos i urinen vid behandling med piperacillin/tazobaktam.

Ett antal kemiska metoder för mätning av protein i urinen kan leda till falskt positiva resultat. Proteinmätning med mätsticka påverkas inte.

Coombs-testet kan vara positivt.

Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-tester kan leda till falskt positiva resultat för patienter som får piperacillin/tazobaktam. Korsreaktioner med icke-*Aspergillus* polysackarider och polyfuranoser med Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-test har rapporterats.

Positiva testresultat för de analyser som anges ovan hos patienter som får piperacillin/tazobaktam bör bekräftas med andra diagnostiska metoder.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data om användningen av piperacillin/ tazobaktam hos gravida kvinnor.

Djurförsök har visat utvecklingstoxicitet, men inga tecken på teratogenicitet vid doser som är maternellt toxiska (se avsnitt 5.3).

Piperacillin och tazobaktam passerar placentan. Piperacillin/tazobaktam ska endast användas under graviditet om det finns en tydlig indikation, dvs. endast om den förväntade nyttan överväger de möjliga riskerna för den gravida kvinnan och fostret.

### Amning

Piperacillin utsöndras i låga koncentrationer i bröstmjolk; tazobaktamkoncentrationer i bröstmjolk har inte studerats. Kvinnor som ammar ska endast behandlas om den förväntade nyttan överväger 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 av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

## 4.8 Biverkningar

Den vanligast rapporterade biverkningen är diarré (uppträder hos 1 av 10 patienter).

Bland de allvarligaste biverkningarna är pseudomembranös kolit och toxisk epidermal nekrolys hos 1 till 10 patienter av 10 000. Frekvensen av pancytopeni, anafylaktisk chock och Stevens-Johnsons syndrom kan inte uppskattas från de data som för närvarande finns tillgängliga.

I följande tabell listas biverkningarna efter Organsystem och den term som föredras i MedDRA. Inom varje frekvensgrupp presenteras oönskade effekter i ordning efter minskande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )	Vanliga ( $\geq 1/100$ , < 1/10)	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas)
-------------	-----------------------------------	-------------------------------------	----------------	-----------	---

			( $\geq 1/1,000$ , < 1/100)	( $\geq 1/10,000$ , < 1/1,000)	från tillgängliga data)
<b>Infektioner och infestationer</b>		Candida-infektion*		Pseudomonas kolit	
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		trombocytopeni, anemi*	leukopeni	agranulocytos	pancytopeni*, neutropeni, hemolytisk anemi*, trombocytos*, eosinofili*
<b>Immunsystemsjukdomar</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>Vaskulära sjukdomar</b>			hypotoni, flebit, tromboflebit, rodnad		
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>				epistaxis	eosinofil pneumoni
<b>Magtarmkanalen</b>	diarré	buksmärta, kräkningar, förstoppning, illamående, dyspepsi		stomatit	
<b>Lever och gallvägar</b>					hepatit*, gulsot
<b>Sjukdomar i 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, tubulointerstitie II nefrit*
<b>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</b>		pyrexia, reaktion vid injektionsstället	frossa		
<b>Undersökningar</b>		förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, sänkt totalt blodprotein, sänkt blodalbumin, positivt direkt Coombs test, förhöjt blodkreatinin, förhöjt alkalinfosfat i blodet, förhöjt blodurea, aktiverad partiell tromboplastintid	sänkt blodglukos, förhöjt blodbilirubin, förlängd protrombintid,		förlängd blödningsstid, förhöjt gammaglutamyltransferas i blodet

\* Biverkningar identifierad efter marknadsföring

Piperacillinbehandling har förknippats med en ökad förekomst av feber och utslag hos patienter med cystisk fibros.

#### *Klasseffekter av beta-laktamantibiotika*

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

#### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

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

Finland

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

Sverige

Läkemedelsverket

Box 26

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Det har förekommit rapporter efter marknadsföring om överdosering med piperacillin/tazobaktam. Majoriteten av dessa händelser, inklusive illamående, kräkningar och diarré, har också rapporterats med den vanliga rekommenderade dosen. Patienter kan drabbas av neuromuskulär excitabilitet eller konvulsioner om högre doser än de rekommenderade ges intravenöst (särskilt vid njursvikt).

### Behandling

I händelse av överdosering ska behandlingen med piperacillin/tazobaktam avbrytas. Inget specifikt motgift är känt.

Behandlingen bör vara stödjande och symptomatisk beroende på patientens kliniska bild.

Förhöjda serumkoncentrationer av antingen piperacillin eller tazobaktam kan minskas genom hemodialys (se avsnitt 4.4).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt användning, Kombinationer av penicillin inkl. beta-laktamshämmare; ATC-kod: J01C R05

#### Verkningsmekanism

Piperacillin, semisyntetiskt bredspektrumpenicillin ger en bakteriedödande verkan genom att hämma syntesen av både septum och cellväggar.

Tazobaktam, en betalaktam som är strukturellt besläktad med penicillin, är en hämmare av många betalaktamaser, vilka ofta orsakar resistens mot penicillin och cefalosporiner, men den hämmar inte AmpC-enzymen eller metallobeta-laktamaser. Tazobaktam utvidgar piperacillinets antibiotiska spektrum till att omfatta många betalactamasproducerande bakterier som har utvecklat resistens mot enbart piperacillin.

#### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt effekter

Tiden över den minsta hämmande koncentrationen ( $T > MIC$ ) anses vara den viktigaste farmakodynamiska bestämningsfaktorn för piperacillinets effekt.

#### Resistensmekanism

De två huvudsakliga mekanismerna för resistens mot piperacillin/tazobaktam är

- Inaktivering av piperacillin-komponenten av de betalaktamaser som inte hämmas av tazobaktam: betalaktamaser i molekylärklass B, C och D.
- Förändring av penicillinbindande proteiner (PBP), vilket leder till en minskning av piperacillinets affinitet för det molekylära målet i bakterier.

Dessutom kan förändringar i bakteriernas membranpermeabilitet, liksom uttrycket av effluxpumpar för flera läkemedel, orsaka eller bidra till bakteriell resistens mot piperacillin/tazobaktam, särskilt hos gramnegativa bakterier.

#### Brytpunkter

---



MIC (minsta hämmande koncentration ) brytpunkter för piperacillin/tazobaktam har fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) och listas här: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

## Känslighet

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter, och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov bör expertråd sökas när den lokala prevalensen av resistens är sådan att det kan ifrågasättas om medlet är användbart vid åtminstone vissa typer av infektioner.

<b>Grupper av relevanta arter efter känslighet för piperacillin/tazobaktam</b>
<b>VANLIGTVIS KÄNSLIGA ARTER</b>
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (endast ampicillin- eller penicillin-känsligt isolat)
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (endast meticillin-känsliga isolat)
<i>Staphylococcus</i> -arter, <i>koagulasnegativa</i> (endast meticillin-känsliga 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>
<u>Anaeroba grampositiva mikroorganismer</u>
<i>Clostridium</i> -arter
<i>Eubacterium</i> -arter
<i>Anaeroba grampositiva kocker</i> ††
<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> †
<i>Streptococcus viridans</i> -gruppen†
<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 ORGANISMER</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>
<u>Andra 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 <i>S. pyogenes</i> .
†† Inklusivt <i>Anaerococcus</i> , <i>Finexgoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> och <i>Peptostreptococcus spp.</i>

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

I en prospektiv, non-inferiority, parallellgrupperad, publicerad randomiserad klinisk studie påvisades ej non-inferiority vid behandling med piperacillin/tazobaktam (baserad på bekräftad *in vitro*känslighet), jämfört med meropenem, avseende 30-dagars mortalitet hos vuxna patienter med bakteriemi orsakad av *E. coli* eller *K. pneumoniae* som var icke-känsliga för ceftriaxon.

Det primära utfallet i studien var dödsfall inom 30 dagar, vilket drabbade 23 av 187 patienter (12,3 %) randomiserade till piperacillin/tazobaktam jämfört med 7 av 191 (3,7 %) randomiserade till meropenem (skillnaden i risk, 8,6 % [ensidig 97,5 % KI – ∞ till 14,5 %]; P = 0,90 för non-inferiority). Skillnaden uppfyllde inte non-inferiority-marginalen på 5 %.

Resultaten kvarstod i en analys av populationen per protokoll, där 18 av 170 patienter (10,6 %) drabbades av det primära utfallet i piperacillin/tazobaktam-gruppen jämfört med 7 av 186 (3,8 %) i meropenemgruppen (skillnaden i risk 6,8 % [ensidigt 97,5 % KI, - ∞ till 12,8 %]; P = 0,76 för noninferiority).

Klinisk och mikrobiologisk tillbakagång (sekundära utfall) på dag 4 inträffade hos 121 av 177 patienter (68,4 %) i piperacillin/tazobaktam-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

De högsta koncentrationerna av piperacillin och tazobaktam efter 4 g/0,5 g administrerat under 30 minuter genom intravenös infusion är 298 mikrogram/ml respektive 34 mikrogram/ml.

## Distribution

Både piperacillin och tazobaktam är till cirka 30 % bundna till plasmaproteiner. Proteinbindningen av antingen piperacillin eller tazobaktam påverkas inte av närvaron av den andra föreningen. Proteinbindningen av tazobaktammetaboliten är försumbar.

Piperacillin/tazobaktam distribueras brett i vävnader och kroppsvätskor, inklusive tarmslemhinna, gallblåsa, lungor, galla och skelett. Genomsnittliga vävnadskoncentrationer är i allmänhet 50 till 100 % av de i plasma. Distributionen i cerebrospinalvätska är låg hos personer med icke-inflammerad hjärnhinna, liksom med andra penicilliner.

## Metabolism

Piperacillin metaboliseras till en mindre mikrobiologiskt aktiv desetylmetabolit. Tazobaktam metaboliseras till en enda metabolit som har visat sig vara mikrobiologiskt inaktiv.

## Eliminering

Piperacillin och tazobaktam elimineras via njurarna genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Piperacillin utsöndras snabbt som oförändrad substans, och 68 % av den administrerade dosen återfinns i urinen. Tazobaktam och dess metabolit elimineras huvudsakligen genom njurutsöndring, där 80 % av den administrerade dosen uppträder som oförändrad substans och återstoden som den enda metaboliten. Piperacillin, tazobaktam och desetyl-piperacillin utsöndras också i gallan.

Efter en eller flera doser av piperacillin/tazobaktam till friska försökspersoner varierade plasmahalveringstiden för piperacillin och tazobaktam mellan 0,7 och 1,2 timmar och påverkades inte av dos eller infusionstid. Elimineringshalveringstiden för både piperacillin och tazobaktam ökar med minskande njurclearance.

Det sker inga signifikanta förändringar i farmakokinetiken för piperacillin på grund av tazobaktam. Piperacillinet verkar minska clearance av tazobaktam något.

## Särskilda populationer

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

Halveringstiden för piperacillin och tazobaktam ökar med minskande kreatininclearance. Ökningen av halveringstiden är tvåfaldig respektive fyrfaldig för piperacillin och tazobaktam vid kreatininclearance under 20 ml/min jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Genom hemodialys avlägsnas 30–50 % av piperacillin/tazobaktam, och ytterligare 5 % av tazobaktamdosen utsöndras som tazobaktammetabolit. Peritonealdialys avlägsnar cirka 6 % och 21 % av piperacillin- respektive tazobaktamdoserna, och upp till 18 % av tazobaktamdosen utsöndras som tazobaktammetabolit.

### *Pediatrik population*

I en populationsfarmakokinetisk analys var uppskattad clearance för 9–12 månader gamla patienter jämförbar med clearance för vuxna, med ett populationsmedelvärde (SE) på 5,64 (0,34) ml/min/kg. Uppskattningen av piperacillinclearance är 80 % av detta värde för pediatrika patienter som är mellan 2 och 9 månader gamla. Populationsmedelvärdet (SE) för piperacillinets distributionsvolym 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 i kreatininclearance.

---

### *Etniskt ursprung*

Ingen skillnad i farmakokinetiken för piperacillin eller tazobaktam observerades mellan asiatiska (n=9) och kaukasiska (n=9) friska frivilliga personer som fick engångsdoser på 4 g/0,5 g.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Preklinisk data visar inga särskilda risker för människor baserat på konventionella studier av toxicitet vid upprepad dosering och genotoxicitet. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med piperacillin/tazobaktam.

En fertilitets- och allmän reproduktionsstudie på råttor med intraperitoneal administrering av tazobaktam eller kombinationen piperacillin/tazobaktam rapporterade en minskning av kullstorleken och en ökning av foster med försenad ossifikation och variationer i revbenen, samtidigt med maternell toxicitet. Fertiliteten hos F1-generationen och embryonalutvecklingen hos F2-generationen försämrades inte.

Teratogenicitetsstudier med intravenös administrering av tazobaktam eller kombinationen piperacillin/tazobaktam i möss och råttor resulterade i små minskningar av råttfostrens vikt vid maternellt toxiska doser men visade inte på teratogena effekter.

Peri-/postnatal utveckling var nedsatt (minskad vikt hos ungarna, ökat antal dödfödda, ökad dödlighet hos ungarna) samtidigt med maternell toxicitet efter intraperitoneal administrering av tazobaktam eller kombinationen piperacillin/tazobaktam till råttor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Inga

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

När Piperacillin/Tazobactam Antibiotice används samtidigt med ett annat antibiotikum (t.ex. aminoglykosider) måste substanserna ges separat. Blandning av betalaktamantibiotika med en aminoglykosid *in vitro* kan leda till betydande inaktivering av aminoglykosiden.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice ska inte blandas med andra substanser i en spruta eller infusionsflaska eftersom kompatibilitet inte har fastställts.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice ska ges genom infusion separat från alla andra läkemedel om inte kompatibilitet är bevisad.

På grund av kemisk instabilitet ska Piperacillin/Tazobactam Antibiotice inte användas i lösningar som endast innehåller natriumbikarbonat.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice är inte kompatibel med Ringers laktatlösning (Hartmanns lösning) och för samadministrering via en Y-koppling

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice ska inte tillsättas blodprodukter eller albuminhydrolysat.

### **6.3 Hållbarhet**

Oöppnad injektionsflaska: 3 år

Efter rekonstituering: kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i 24 timmar vid 25 °C och i 48 timmar vid 2–8 °C, efter rekonstituering med ett av de kompatibla lösningsmedlen.

---

Efter spädning: kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i 24 timmar vid 25 °C och i 48 timmar vid 2–8 °C, efter spädning med ett av de kompatibla lösningsmedlen.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart är det användaren som ansvarar för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning och de bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte rekonstituering och spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

#### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

#### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 2 g/0,25 g: typ III-glas injektionsflaska med gummipropp av bromobutyl och flip-off-förslutning.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g: typ I-glas injektionsflaska med gummipropp av bromobutyl och flip-off-förslutning.

Förpackningsstorlek: 1 eller 10 injektionsflaskor per kartong.  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekonstituering och spädning ska ske i en steril miljö. Lösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen får endast användas om den är klar och fri från partiklar.

#### Intravenös användning

Rekonstituera varje injektionsflaska med den volym lösningsmedel som anges i tabellen nedan, med hjälp av ett av de kompatibla lösningsmedlen för rekonstituering. Skaka om flaskan tills det har lösts upp. Vid konstant omrörning sker rekonstitueringen i allmänhet inom 5 till 10 minuter (för detaljer om hantering, se nedan).

Injektionsflaskans innehåll	Volym hos det lösningsmedel* som ska tillsättas i injektionsflaskan	Undanträngningsvolym	Ungefärlig koncentration per ml
2 g/0,25 g (2 g piperacillin och 0,25 g tazobaktam)	10 ml	1,6 ml	Piperacillin: 172,4 mg/ml Tazobaktam: 21,5 mg/ml
4 g/0,5 g (4 g piperacillin och 0,5 g tazobaktam)	20 ml	3 ml	Piperacillin: 173,9 mg/ml Tazobaktam: 21,7 mg/ml

\* Kompatibla lösningsmedel för rekonstituering:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumklorid injektionsvätska, lösning
- Sterilt vatten för injektionsvätskor <sup>(1)</sup>
- Glukos 5 %

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

De rekonstituerade lösningarna ska sugas upp ur injektionsflaskorna med spruta. Vid rekonstituering enligt anvisningarna kommer det innehåll som sugas ut med spruta att tillhandahålla den märkta mängden piperacillin och tazobaktam.

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

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Endast för engångsbruk. Kassera all oanvänd lösning.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Antibiotice SA  
1 Valea Lupului Street  
707410 Iasi  
Rumänien

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 2 g/0,25 g: 62823  
Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g: 62824

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

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

04.10.2024

---