

## 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 2 g:aa vastaavan määrän piperasilliinia (natriumsuolana) ja 0,25 g:aa vastaavan määrän tatsobaktaamia (natriumsuolana).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: jokainen Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 2 g/0,25 g -injektiopullo sisältää noin 4,69 mmol (108 mg) natriumia

Jokainen injektiopullo sisältää 4 g:aa vastaavan määrän piperasilliinia (natriumsuolana) ja 0,5 g:aa vastaavan määrän tatsobaktaamia (natriumsuolana).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: jokainen Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g -injektiopullo sisältää noin 9,39 mmol (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 kuumepotilaiden tilan hallintaan, kun kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.

#### 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)

#### Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Laskimonsisäistä annosta tulee säätää munuaisten vajaatoiminnan varsinaisen asteen mukaisesti seuraavasti (jokaista potilasta on tarkkailtava lääkesein 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.

#### Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Annoksen säätöä ei tarvita (ks. kohta 5.2).

#### Ääkkäät potilaat

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

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

---

### Infektiot

Seuraavassa taulukossa on yhteenvedo hoitotiheydestä ja annoksesta painokiloa kohti 2–12-vuotiaille pediatriksille 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.

### Potilaat, joilla on 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/patogeenihin 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**

Yliherkkyyys 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 piperasilliinilla/tatsobaktaamilla 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.

Piperasilliini/tatsobaktaami 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 piperasilliinin/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, heptosplenomegalia, 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-diagnoosi, 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 piperasilliini/tatsobaktaamihoito 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, verihiutaleiden 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 muodossa, erityisesti potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt.

Jokainen injektio-pullo Piperacillin/Tazobactam Antibiotice-valmistetta 2 g/0,25 g sisältää noin 4,69 mmol (108 mg) natriumia ja Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g sisältää noin 9,39 mmol (216 mg) natriumia. Tämä on otettava huomioon potilailla, joilla on vähän natriumia sisältävä ruokavalio.

Hypokaleemiaa 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 hemodialyysihoitoa. 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, piperasilliinin/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.

## **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.

### **Suun kautta otettavat 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 kummarkaan 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 gentamisiinin inaktivointi on osoitettu potilailla, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta.

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

### **Vankomysiini**

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

---

Rajallisessa määrässä retrospektiivisiä tutkimuksia on kuitenkin havaittu lisääntynyt määrä akuutteja munuaisvahinkoja potilailla, joille on annettu samanaikaisesti piperasilliinia/tatsobaktaamia ja vankomysiiniä verrattuna pelkästään vankomysiiniin.

### **Vaikutus laboratorikokeisiin**

Ei-entsymaattiset virtsan glukoosin mittaamenetelmät saattavat johtaa virheellisesti positiivisiin tuloksiin samoin kuin muidenkin penisilliinien tapauksessa. Tästä syystä tarvitaan entsyymaattista 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 -polyfuranoosien 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>		Kandidiaasi-infektio*			
<b>Veri ja imukudos</b>		trombosytopenia, anemia*, positiivinen suora Coombsin testi, pidentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika	leukopenia, pidentynyt protrombiiniaika	agranulosytoosi, epistaksis	pansytopenia*, neutropenia, purppura, pidentynyt verenvuotoaika, hemolyyttinen anemia*, eosinofilia*, trombosytoosi*
<b>Immuunijärjestelmä</b>					anafylaktoidinen reaktio*, anafylaktinen reaktio*, anafylaktoidinen shokki*, anafylaktinen shokki*, yliherkkyys*
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		alentunut veren albumiinitaso, alentunut proteiinin kokonaismäärä	hypokalemia, alentunut veren glukoosi		
<b>Hermosto</b>		päänsärky, unettomuus			
<b>Verisuonisto</b>			hypotensio, trombofeliitti, flebiitti, punoitus		
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	ripuli	vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ylävatsavaivat		pseudomembranoottinen koliitti, suutulehdus	
<b>Maksa ja sappitiet</b>		lisääntynyt alaniiniaminotransferaasi,	lisääntynyt veren bilirubiini		hepatiitti*, keltaisuus, lisääntynyt

		lisääntynyt aspartaattiamino-transferaasi, lisääntynyt veren alkaliinifosfaatti			gammaglutamyylitransferraasi
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		ihottuma, kutina	monimuotoinen punavihoittuma*, urtikaria, makulopapulaarinen ihottuma	toksinen epidermaalinen nekrolyysi*	Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)*, äkillinen yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi (AGEP)*, rakkulainen ihotulehdus
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			arthralgia, myalgia		
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		lisääntynyt veren kreatiniini, lisääntynyt veren urea			munuaisten vajaatoiminta, tubulointerstitiaalinen nefriitti*
<b>Yleiset häiriöt ja antopaikan reaktiot</b>		kuume, reaktio injektiokohtassa	vilunväristykset		

\* haittavaikutus tunnistettu markkinoille tulon jälkeen

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

### **Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista [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 piperasilliiniin/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 synteesiä.

Tatsobaktaami, rakenteellisesti penisilliineihin liittyvä beetalaktaami, on monien penisillineille ja kefalosproiniineille 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 suhde

Piperasilliinin pääasiallisena farmakodynaamisena tehokkuuden määrittäjä 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. Lisäksi tatsobaktaami ei tarjoa suojaa ESBL-entsyymeille molekyyli luokkien A ja D entsyymiryhmissä.
- Penisilliiniä sitovien proteiinien (PBP) muutos, joka heikentää piperasilliinin affiniteettia bakteerien molekyyli kohteeseen.

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

#### Raja-arvot

<b>EUCASTin kliiniset MIC-raja-arvot piperasilliinille/tatsobaktaamille (2009-12-02, v 1). Herkkyydestä tarkoituksia varten tatsobaktaamin pitoisuus sidotaan arvoon 4 mg/l</b>	
<b>Patogeeni</b>	<b>Lajikohtaiset raja-arvot (S≤/R&gt;)</b>
Enterobakteerit	8/16
Pseudomonas	16/16
Gramnegatiiviset ja grampositiiviset anaerobit	8/16
Lajiin liittymättömät raja-arvot	4/16

*Streptokokkien* herkkyys on päätelty penisilliinierkkyydestä.

*Stafylokokkien* herkkyys on päätelty oksasilliinierkkyydestä.

## 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 infektiotyypin 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>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , metisilliiniherkkä <sup>f</sup>
<i>Staphylococcus</i> -lajit, koagulaasinegatiivinen, metisilliiniherkkä
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Ryhmän B 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
<i>Peptostreptococcus</i> -lajit
<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 KEHITTYNUT RESISTENSSI SAATTA A IHEUTTAA ONGELMIA</b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikrobit</u>
<i>Enterococcus faecium</i> <sup>s,+</sup>
<i>Streptococcus pneumonia</i>
<i>Streptococcus viridans</i> -ryhmä
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>s</sup>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobakteerilajit</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumonia</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>Legionella</i> -lajit
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <sup>+,§</sup>
<u>Muut mikrobit</u>
<i>Chlamydomphilia pneumonia</i>
<i>Mycoplasma pneumonia</i>
<sup>§</sup> Lajit, jotka osoittavat luontaista keskitason herkkyyttä.
<sup>+</sup> Lajit, joilla on havaittu korkeita resistenssitasoja (yli 50 %) yhdessä tai useammassa paikassa/maassa/alueessa EU:n sisällä.
<sup>‡</sup> Kaikki metisilliiniresistentit stafylokokit ovat resistenttejä piperasiliinille/tatsobaktaamille.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Piperasiliinin 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 piperasiliini että tatsobaktaami sitoutuvat osapuilleen 30-prosenttisesti plasmaproteiineihin. Toisen yhdisteen esiintymä ei vaikuta piperasiliinin tai tatsobaktaamin proteiinisisitoutumiseen. Tatsobaktaamin metaboliitin proteiinisisitoutuminen on olematonta.

Piperasiliini/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

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

### Eliminaatio

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

Piperasiliini 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. Piperasiliini, tatsobaktaami ja desetyylipiperasiliini erittyvät myös sappinesteeseen.

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

Tatsobaktaami ei aiheuta merkittäviä muutoksia piperasilliinin farmakokinetiikkaan. 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 puoliintumisajan 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 % piperasilliiniannoksesta 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 pediatrisilla 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 kreatiniinipuhdistumassa.

### *Etninen tausta*

Piperasilliinin tai tatsobaktaamin farmakokinetiikassa 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 suoritetussa hedelmällisyyttä ja yleistä lisääntymistä koskevassa tutkimuksessa, jossa tatsobaktaamia tai piperasilliinin/tatsobaktaamin yhdistelmää annettiin vatsaontelonsisäisesti, todettiin pentueiden pienentymistä ja lisääntyntä 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 teratogeenisia 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 piperasilliinia/tatsobaktaamia käytetään yhdessä toisen antibiootin (esim. aminoglykosidien) kanssa, aineet pitää antaa erikseen. Beetalaktaamiantibioottien sekoittaminen aminoglykosidien kanssa *in vitro* voi johtaa aminoglykosidin huomattavaan inaktivoitumiseen.

Piperasilliinia/tatsobaktaamia ei tule sekoittaa muiden aineiden kanssa ruiskussa tai infuusiopullossa, koska yhteensopivuutta ei ole osoitettu.

Piperasilliinia/tatsobaktaamia tulee antaa infuusiosetin kautta kaikista muista lääkkeistä erillään, jos yhteensopivuutta ei ole osoitettu.

Kemiallisen epävakauden vuoksi piperasilliinia/tatsobaktaamia ei tule käyttää liuoksissa, jotka sisältävät ainoastaan natriumbikarbonaattia.

Ringerin laktaattiliuos (Hartmannin liuos) ei ole yhteensopiva piperasilliinin/tatsobaktaamin kanssa

Piperasilliinia/tatsobaktaamia ei saa lisätä verituotteisiin tai albumiinihydrolysaatteihin.

### 6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo: 3 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen: kemiallisen ja fysikaalisen stabiliteetin 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 stabiliteetin 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 25 °C:n lämpötilassa ja 48 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 pakkauskoot

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 2 g/0,25 g: tyyppin III lasinen injektiopullo bromibutyylikumitulpalla ja napsautuskannella.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g: tyyppin I lasinen injektiopullo bromibutyylikumitulpalla ja napsautuskannella.

Pakkauskoko: 1 tai 10 injektiopulloa per pakkaus  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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 injektiopulloon alla olevassa taulukossa ilmoitettu määrä liuotinta. Käytä jotakin yhteensopivista liuottimista. Pyörittele, kunnes jauhe on liennut. 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-injektioliuos
- 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-injektioliuos
- 5-prosenttinen glukoosiliuos
- 6-prosenttinen dekstraani 0,9-prosenttisessä (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioliuoksessa

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**

26.09.2023

## 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 piperacillin (som natriumsalt) motsvarande 2 g och tazobaktam (som natriumsalt) motsvarande 0,25 g.

Hjälpämne med känd effekt: varje injektionsflaska med Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 2 g/0,25 g innehåller cirka 4,69 mmol (108 mg) natrium.

Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g

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

Hjälpämne med känd effekt: varje injektionsflaska med Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g innehåller cirka 9,39 mmol (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
- Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
- Komplicerade intraabdominella infektioner
- Komplicerade 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.

#### 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)

#### Patienter med 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.

#### Patienter med 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.

#### Patienter med 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.

#### Administreringsätt

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/tazobaktam 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/tazobaktam 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 lymfohistiocytos (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/tazobaktam 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 uppträda när höga doser administreras, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Varje injektionsflaska med Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 2 g/0,25 g innehåller cirka 4,69 mmol (108 mg) natrium och Piperacillin/Tazobactam Antibiotice 4 g/0,5 g innehåller cirka 9,39 mmol (216 mg) natrium. Detta bör beaktas för patienter som står på en kontrollerad natriumdiet.

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.

---

## **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.

### **Orala 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 substans toxicitet.

### **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**

Inga farmakokinetiska interaktioner har noterats mellan piperacillin/tazobaktam och vancomycin.

Ett begränsat antal retrospektiva studier har dock upptäckt en ökad incidens av akut njurskada hos patienter som samtidigt administrerats piperacillin/tazobaktam och vancomycin jämfört med enbart vancomycin.

### **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 (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1,000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10,000, < 1/1,000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Infektioner och infestationer</b>		Candida-infektion*			
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		trombocytopeni, anemi*, positivt Coombs-test, förlängd aktiverad	leukopeni, förlängd protrombintid	agranulocytos, epistaxis	pancytopeni*, neutropeni, purpura, förlängd blödningstid, hemolytisk

		partiell tromboplastintid			anemi*, eosinofili*, trombocytos*
<b>Immunsystemsjukdomar</b>					anafylaktoid reaktion*, anafylaktisk reaktion*, anafylaktoid chock*, anafylaktisk chock*, överkänslighet*
<b>Metabolism och nutrition</b>		minskat blodalbumin, minskat totalt protein	hypokalemi, sänkt blodglukos		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		huvudvärk, sömnlöshet			
<b>Vaskulära sjukdomar</b>			hypotoni, tromboflebit, flebit, rodnad		
<b>Magtarmkanalen</b>	diarré	buksmärta, kräkningar, illamående, förstoppning, dyspepsi		pseudomembranös kolit, stomatit	
<b>Lever och gallvägar</b>		Ökad nivå av alaninaminotransferas, ökad nivå av aspartataminotransferas, förhöjt värde av alkaliskt fosfat i blodet	förhöjt bilirubinvärde i blodet		hepatit*, gulsot, ökat gammaglutamyltransferas
<b>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</b>		utslag, klåda	erythema multiforme*, urtikaria, makulopapulösa utslag*	toxisk epidermal nekrolys*	Stevens-Johnsons syndrom*, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)*, bullös dermatit
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			artralgi, myalgi		
<b>Njur- och urinvägssjukdomar</b>		ökad kreatinin i blodet, förhöjda			njursvikt, tubulointerstitiell nefrit*

		värden av urea i blodet			
<b>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</b>		pyrexia, reaktion vid injektionsstället	frossa		

\* Biverkningar identifierad efter marknadsföring

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

### 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

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## 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-enzymerna eller metallobetalaktamaser. Tazobaktam utvidgar piperacillinets antibiotiska spektrum till att omfatta många betalaktamasproducerande bakterier som har utvecklat resistens mot enbart piperacillin.

### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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. Dessutom ger tazobaktam inte skydd mot betalaktamaser med utökat spektrum (ESBL) i enzymgrupperna molekylärklass A 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

<b>EUCAST kliniska MIC brytpunkter för piperacillin/tazobaktam (2009-12-02, v 1). För känslighetstestning är koncentrationen av tazobaktam konstant vid 4 mg/l</b>	
<b>Patogen</b>	<b>Artrelaterade brytpunkter (S/R&gt;)</b>
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/16
Gramnegativa och grampositiva anaerober	8/16
Icke-artrelaterade brytpunkter	4/16

Känsligheten hos *streptococker* härleds från penicillinkänsligheten.

Känsligheten hos *stafylokker* härleds från oxacillinkänsligheten.

### 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>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , meticillinkänslig <sup>†</sup>
<i>Staphylococcus</i> -arter, <i>koagulasnegativa</i> , meticillinkänsliga



<i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Streptokocker grupp B</u>
<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>
<u>Clostridium-arter</u>
<u>Eubacterium-arter</u>
<u>Peptostreptococcus-arter</u>
<u>Anaeroba gramnegativa mikroorganismer</u>
<u>Bacteroides fragilis-gruppen</u>
<u>Fusobacterium-arter</u>
<u>Porphyromonas-arter</u>
<u>Prevotella-arter</u>
<b>ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM</b>
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u>
<i>Enterococcus faecium</i> <sup>s,+</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus viridans-gruppen</i>
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>s</sup>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter-arter</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-arter</i>
<b>NATURLIGT RESISTENTA ORGANISMER</b>
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u>
<u>Legionella arter</u>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <sup>+,s</sup>
<u>Andra mikroorganismer</u>
<i>Chlamydomyxa pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<sup>s</sup> Arter som visar naturlig intermediär känslighet.

<sup>+</sup> Arter för vilka höga resistensnivåer (mer än 50 %) har observerats i ett eller flera områden/länder/regioner inom EU.

<sup>‡</sup> Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot piperacillin/tazobaktam.

## 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 tazobaktametaboliten 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 desetylm metabolit. 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 tazobaktametabolit. Peritonealdialys avlägsnar cirka 6 % och 21 % av piperacillin- respektive tazobaktamdosen, och upp till 18 % av tazobaktamdosen utsöndras som tazobaktametabolit.

### Pediatrisk 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 pediatriska 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/tazobaktam 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/tazobaktam ska inte blandas med andra substanser i en spruta eller infusionsflaska eftersom kompatibilitet inte har fastställts.

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

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

Ringers laktat (Hartmanns lösning) är inte kompatibel med Piperacillin/tazobaktam.

Piperacillin/tazobaktam 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 25 °C och 48 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**

26.09.2023

---