

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 4 g piperasilliinia (piperasilliinatriumina) ja 0,5 g tatsobaktaamia (tatsobaktaaminatriumina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

9,39 mmol (216 mg) natriumia per injektioampulli

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Luonnonvalkoinen tai valkoinen kakku tai jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Aikuiset ja nuoret

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

Sellaisten potilaiden hoito, joilla on bakteremia, joka esiintyy tai jonka epäillään esiintyvän yhdessä jonkin edellä luetellun infektion kanssa.

Piperacillin / Tazobactam Qilu -valmistetta voidaan käyttää sellaisten neutropeenisten potilaiden hoitoon, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.

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

2–12-vuotiaat lapset

- Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot

Piperacillin / Tazobactam Qilu -valmistetta voidaan käyttää sellaisten neutropeenisten lasten hoitoon, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Piperacillin / Tazobactam Qilu -valmisteen annos ja annostiheys riippuvat infektion vaikeusasteesta ja sijainnista sekä sen aiheuttajaksi epäillyistä patogeeneista.

Aikuiset ja nuoret

Infektiot

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

Sairaalasynntyisen keuhkokuumeen ja neutropeenisten potilaiden bakteeri-infektion hoitoon suositeltu annos on 4 g piperasilliinia / 0,5 g tatsobaktaamia 6 tunnin välein. Tämä annostelu voi sopia myös potilaille, joilla on muita käyttöaiheen mukaisia infektioita, jos ne ovat erityisen vaikeita.

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

Annostiheys	Piperasilliini/tatsobaktaami 4 g / 0,5 g
6 tunnin välein	Vaikea keuhkokuume
	Neutropeeniset aikuiset, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta
8 tunnin välein	Komplisoituneet virtsatieinfektiot (mukaan lukien pyelonefriitti)
	Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot
	Iho- ja pehmytkudosinfektiot (mukaan lukien diabeettiset jalkainfektiot)

Munuaisten vajaatoiminta

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

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Piperasilliini/tatsobaktaami (suositeltu annos)
> 40	Annosta ei tarvitse muuttaa.
20–40	Suurin suositeltu annos: 4 g / 0,5 g 8 tunnin välein
< 20	Suurin suositeltu annos: 4 g / 0,5 g 12 tunnin välein

Hemodialyysipotilaille tulee antaa yksi 2 g / 0,25 g lisäannos piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmää kunkin dialyysikerran jälkeen, sillä hemodialyysi poistaa 30–50 % piperasilliinista 4 tunnissa.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Ääkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa ääkkäillä potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta tai joilla

kreatiniinipuhdistuma on > 40 ml/min.

Pediatriset potilaat (2–12-vuotiaat)

Infektiot

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

Annos painokiloa kohti sekä annostiheys	Käyttöaihe / hoidettava sairaus
80 mg piperasilliinia / 10 mg tatsobaktaamia painokiloa kohti 6 tunnin välein	Neutropeeniset lapset, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta*
100 mg piperasilliinia / 12,5 mg tatsobaktaamia painokiloa kohti 8 tunnin välein	Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot*

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Piperasilliini/tatsobaktaami (suositeltu annos)
> 50	Annosta ei tarvitse muuttaa.
≤ 50	70 mg piperasilliinia / 8,75 mg tatsobaktaamia / kg 8 tunnin välein

Hemodialyysihoidoa saaville lapsille tulee antaa yksi 40 mg / 5 mg / kg lisäannos piperasilliiniin ja tatsobaktaamin yhdistelmää kunkin dialyysikerran jälkeen.

Käyttö alle 2-vuotiaille lapsille

Piperasilliini/tatsobaktaamin turvallisuutta ja tehoa 0–2-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Käytettävissä ei ole tietoja kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista.

Hoidon kesto

Hoidon tavanomainen kesto useimmissa indikaatioissa on 5–14 vrk. Hoidon kesto kuitenkin määräytyy infektion vaikeusasteen, patogeeni(e)n ja potilaan kliinisen ja bakteriologisen tilanteen kehityksen mukaan.

Antotapa

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen / laimentamisen jälkeen.

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

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttaville aineille tai jollekin muulle penisilliiniryhmän bakteerilääkkeelle.

Anamneesissa vaikea akuutti allerginen reaktio jollekin muulle beetalaktaamiryhmän vaikuttavalle aineelle (esim. kefalosporiini, monobaktaami tai karbapeneemi).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valittaessa yksittäisen potilaan hoitomuodoksi piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmä on huomioitava laajakirjoisen puolisynteettisen penisilliinin käytön soveltuvuus eri tekijöiden, kuten infektion vaikeusasteen ja muille asianmukaisille antibakteerisille aineille ilmenevän resistenssin, perusteella.

Ennen piperasilliini/tatsobaktaamihoidon aloittamista on selvitettävä tarkoin, onko potilaalla ollut aiemmin penisilliinien, muiden beetalaktaamien (esim. kefalosporiini, monobaktaami tai karbapeneemi) tai muiden allergeenien aiheuttamia yliherkkyysoireita. Vakavia ja myös kuolemaan johtaneita yliherkkyysoireita (anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot [mukaan lukien sokki]) on ilmoitettu esiintyneen penisilliinihoitoa, mukaan lukien piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmää, saaneilla potilailla. Näitä reaktioita ilmenee todennäköisemmin henkilöillä, joilla on aikaisemmin esiintynyt herkkyyttä useille eri allergeeneille. Vakavissa yliherkkyysoireissa antibioottihoito on lopetettava. Tilanne saattaa myös vaatia adrenaliinin antoa ja muita hätätoimenpiteitä.

Piperasilliini/tatsobaktaami voi aiheuttaa vaikea-asteisia ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä, yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy ihottuma, häntä on tarkkailtava huolellisesti, ja piperasilliini/tatsobaktaamihoito on lopetettava, mikäli leesiot pahenevat.

Antibiootin aiheuttama pseudomembranoottinen koliitti saattaa ilmetä vaikeana, jatkuvana ripulina, joka voi olla henkeä uhkaava. Pseudomembranoottisen koliitin oireet voivat alkaa bakteerilääkityksen aikana tai sen loputtua. Näissä tapauksissa piperasilliini/tatsobaktaamihoito on lopetettava.

Piperasilliini/tatsobaktaamihoito saattaa johtaa mahdollisesti superinfektioita aiheuttavien resistenttien mikro-organismien syntyyn.

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

Leukopeniaa ja neutropeniaa saattaa esiintyä, erityisesti pitkäaikaishoidossa. Siksi hematopieettisen järjestelmän toimintaa on seurattava säännöllisesti.

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

Hypokaleemiaa saattaa esiintyä, jos potilaan kaliumvarastot ovat alhaiset tai hän käyttää samanaikaisesti jotakin muuta veren kaliumpitoisuutta pienentävää lääkevalmistetta; elektrolyyttipitoisuuksien ajoittaiset määritykset saattavat olla näillä potilailla aiheellisia.

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH)

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

Munuaisten vajaatoiminta

Koska piperasilliini/tatsobaktaami voi olla munuaistoksinen (ks. kohta 4.8), sitä on käytettävä varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai jotka tarvitsevat hemodialyysia.

Laskimoon annettavaa annosta ja annostiheyttä on muutettava munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaan (ks. kohta 4.2).

Toissijaisessa analyysissä, jossa tutkittiin tehohoitopotilaiden glomerulusten suodatusnopeutta (GFR) yleisesti käytettyjen antibioottien annon jälkeen laajan, satunnaistetun ja kontrolloidun monikeskustutkimuksen tietojen perusteella, GFR korjautui vähemmän piperasilliini/tatsobaktaamia saaneilla kuin muita antibiootteja saaneilla. Tämän toissijaisen analyysin johtopäätös oli, että näillä potilailla munuaistoiminnan elpymisen pitkittyminen johtui piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmästä.

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

Tämä lääkevalmiste sisältää 216 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 10,8 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä on otettava huomioon potilailla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit

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

Antikoagulantit

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

Metotreksaatti

Piperasilliini voi vähentää metotreksaatin erittymistä. Siksi metotreksaattihoidoa saavien potilaiden seerumin metotreksaattipitoisuuksia on syytä tarkkailla lääkeainetoksisuuden välttämiseksi.

Probenesidi

Kuten muidenkin penisilliinien kohdalla, probenesidin ja piperasilliini/tatsobaktaamin samanaikainen anto pidentää sekä piperasilliinin että tatsobaktaamin puoliintumisaikaa ja vähentää munuaispuhdistumaa; tämä ei kuitenkaan vaikuta kummankaan lääkeaineen huippupitoisuuteen plasmassa.

Aminoglykosidit

Piperasilliini, yksinään tai tatsobaktaamin kanssa käytettynä, ei merkittävästi muuttanut tobramysiinin farmakokinetiikkaa potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta tai lievä tai keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta. Tobramysiinin anto ei myöskään merkittävästi muuttanut piperasilliinin, tatsobaktaamin ja M1-metaboliitin farmakokinetiikkaa. Tobramysiinin ja gentamysiinin inaktivoitumista piperasilliinin vaikutuksesta on havaittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Lisätietoja piperasilliini/tatsobaktaamin annostelusta aminoglykosidien kanssa, ks. kohdat 6.2 ja 6.6.

Vankomysiini

Tutkimuksissa on havaittu akuuttien munuaisvaurioiden ilmaantuvuuden olevan suurempi sellaisilla potilailla, joille annetaan samanaikaisesti piperasilliini/tatsobaktaamia ja vankomysiiniä, kuin potilailla, jotka saavat pelkkää vankomysiiniä (ks. kohta 4.4). Joissakin näistä tutkimuksista on raportoitu yhteisvaikutuksen olevan riippuvainen vankomysiinin annoksesta. Piperasilliini/tatsobaktaamin ja vankomysiinin välillä ei ole havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Virtsan glukoosimääritykseen käytettävät ei-entsymaattiset menetelmät saattavat antaa virheellisen positiivisen tuloksen, kuten muidenkin penisilliinien kohdalla. Siksi virtsan glukoosimääritykseen on käytettävä entsyymattista menetelmää piperasilliini/tatsobaktaamihoidon aikana.

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

Suora Coombsin koe saattaa olla positiivinen.

Platelia Aspergillus EIA -testit (Bio-Rad Laboratories) saattavat antaa virheellisiä positiivisia tuloksia piperasilliini/tatsobaktaamihoitoa saavilla potilailla.

Non-Aspergillus-polysakkaridien ja -polyfuranoosien ristireaktioita on raportoitu *Platelia Aspergillus* EIA -testissä (BioRad Laboratories).

Piperasilliini/tatsobaktaamihoitoa saavien potilaiden positiiviset tulokset edellä mainituissa testeissä on varmistettava muilla diagnostisilla menetelmillä.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

Imetys

Piperasilliini erittyy pieninä pitoisuuksina ihmisen rintamaitoon; tatsobaktaamin pitoisuuksia rintamaidosta ei ole tutkittu. Hoitoa saa käyttää imettävillä äideillä vain, jos hoidosta odotettava hyöty on suurempi kuin siitä mahdollisesti aiheutuva riski äidille ja lapselle.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä pariutumiseen, kun rotille oli annettu intraperitoneaalisesti tatsobaktaamia tai piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmää (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutukset ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmittäin ja MedDRA:n suosittelman termistön mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot		candida-infektio		pseudo-membranoottinen koliitti	
Veri ja imukudos		trombosytopenia, anemia*	leukopenia	agranulosytoosi	pansytopenia*, neutropenia, hemolyyttinen anemia*, trombosytoosi*, eosinofilia*
Immuunijärjestelmä					anafylaktoidinen sokki*, anafylaktinen sokki*, anafylaktoidinen reaktio*, anafylaktinen reaktio*, yliherkkyys*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			hypokalemia		
Psykkiset häiriöt		unettomuus			delirium*
Hermosto		päänsärky	kouristuskohtaus*		
Verisuonisto			hypotensio, flebiitti, tromboflebiitti, punastuminen		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				nenäverenvuoto	eosinofiilinen keuhkokuume

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Ruoansulatus elimistö	ripuli	vatsakipu, oksentelu, ummetus, pahoinvointi, dyspepsia		stomatitti	
Maksa ja sappi					hepatiitti*, ikterus
Iho ja ihonalainen kudος		ihottuma, kutina	erythema multiforme*, urtikaria, makulopapulaarinen ihottuma*	toksinen epidermaalinen nekrolyysi*	Stevens–Johnsonin oireyhtymä*, kesivä ihottuma, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)*, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)*, rakkulaihottuma, purppura
Luusto, lihakset ja sidekudos			nivelkipu, lihaskipu		
Munuaiset ja virtsatiet					munuaisten vajaatoiminta, tubulointerstitiaalinen nefriitti*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kuume, injektiokohdan reaktio	vilunväristykset		
Tutkimukset		ALAT-arvon suureneminen, ASAT-arvon suureneminen, kokonaisproteiinipitoisuuden pieneneminen, veren albumiinipitoisuuden pieneneminen, positiivinen suora Coombsin koe, veren	veren glukoosipitoisuuden pieneneminen, veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen, protrombiinipiteneminen		vuotoajan piteneminen, gamma-glutamyyli-transferaasipitoisuuden suureneminen

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
		kreatiniini-pitoisuuden suureneminen, veren AFOS-arvon suureneminen, veren urea-pitoisuuden suureneminen, aktivoituneen partiaalisen trombooplastiinan piteneminen			

*Haittavaikutus todettu valmisteen markkinoille tulon jälkeen

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

Beetalaktaamiantibioottien luokkavaikutukset

Beetalaktaamiantibiotit, mukaan lukien piperasilliini/tatsobaktaami, saattavat aiheuttaa enkefalopatiaa ja kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Piperasilliini/tatsobaktaamin yliannostustapauksia on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Useimpia näihin tapauksiin liittyneistä oireista, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, on raportoitu myös tavanomaisia suositteluja annoksia käytettäessä. Potilailla, joille annetaan suosittelua suurempia annoksia laskimoon, saattaa esiintyä neuromuskulaarista herkistymistä tai kouristuksia (erityisesti munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä).

Hoito

Yliannostustapauksessa piperasilliini/tatsobaktaamihoito on lopetettava. Spesifistä antidoottia ei tunneta.

Hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa potilaan kliinisen tilan mukaan.

Liiallisia seerumin piperasilliini- tai tatsobaktaamipitoisuuksia voidaan pienentää hemodialyysin avulla (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, penisilliinien yhdistelmävalmisteet, myös beetalaktamaasin estäjät, ATC-koodi: J01C R05

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

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

Resistenssimekanismi

Kaksi tärkeintä piperasilliini/tatsobaktaamiin kohdistuvaa resistenssimekanismia ovat:

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

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

Raja-arvot

EUCAST-komitean (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) määrittelemät piperasilliinin/tatsobaktaamin herkkyysrajat (kliiniset MIC-rajat) (versio 12.0, voimassa 1.1.2022 lähtien). Herkkyystestauksessa käytetty tatsobaktaamipitoisuus on vakioitu tasolle 4 mg/l.

Taudinaiheuttaja	Lajikohtaiset raja-arvot ($S \leq R >$), mg/l piperasilliinia
<i>Enterobacterales</i> (aiemmin <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$< 0.001/16^1$
<i>Staphylococcus</i> -lajit	$-^2$
<i>Enterococcus</i> -lajit	$-^3$
<i>Streptokokkiryhät</i> A, B, C ja G	$-^4$

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- ⁵
Viridans-ryhmän streptokokit	- ⁶
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- ⁷
<i>Bacteroides</i> -lajit	8/8
<i>Prevotella</i> -lajit	0,5/0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
<i>Vibro</i> -lajit	1/1
Ei-lajikohtaiset (PK/PD) raja-arvot	8/16

¹ MIC-raja-arvo $S \leq 0,001$ mg/l on satunnaisesti valittu ”asteikon ulkopuolinen” raja-arvo (vastaa kehän halkaisijan raja-arvoa ” $S \geq 50$ mm”), joka luokittelee villin tyyppin organismit (organismit, joilla ei ole fenotyypisesti havaittavia hankinnaisia resistenssimekanismeja ainetta kohtaan) luokkaan ”herkkä tehokkaimmalla annostuksella” (I). Älä koskaan ilmoita näitä organismi-aineyhdistelmiä luokkaan ”herkkä standardiannostuksella” (S).

² Useimmat *S. aureus* -bakteerit tuottavat penisillinaasia, ja osa niistä on resistenttejä metisilliinille. Molemmista mekanismeista seuraa, että ne ovat resistenttejä bentsyylipenisilliinille, fenoksimetyylipenisilliinille, ampisilliinille, amoksisilliinille, piperasilliinille ja tikarsilliinille. Isolaatit, jotka todetaan testissä herkiksi bentsyylipenisilliinille ja kefoksitiinille, voidaan todeta herkiksi kaikille penisillineille. Isolaatit, jotka todetaan testissä resistenteiksi bentsyylipenisilliinille mutta herkiksi kefoksitiinille, ovat herkkiä beetalaktamaasin estäjien yhdistelmille, isoksatsolyylipenisillineille (oksasilliini, kloksasilliini, dikloksasilliini ja flukloksasilliini) ja nafsilliinille. Suun kautta annettavien lääkeainemuotojen kohdalla on huolehdittava siitä, että altistus infektiokohdassa on riittävä. Isolaatit, jotka todetaan testissä resistenteiksi kefoksitiinille, ovat resistenttejä kaikille penisillineille. Useimmat stafylokokit tuottavat penisillinaasia, ja osa niistä on resistenttejä metisilliinille. Kumpikin mekanismi tekee niistä resistenttejä bentsyylipenisilliinille, fenoksimetyylipenisilliinille, ampisilliinille, amoksisilliinille, piperasilliinille ja tikarsilliinille. Mikään tämänhetkinen menetelmä ei pysty luotettavasti havaitsemaan penisillinaasituotantoa kaikissa stafylokokkeissa, mutta metisilliiniresistenssi voidaan havaita kefoksitiinin avulla edellä kuvatun mukaisesti. Ampisilliinille herkkä *S. saprophyticus* on *mecA*-negatiivinen ja herkkä ampisilliinille lisäksi amoksisilliinille ja piperasilliinille (beetalaktamaasin estäjällä tai ilman).

³ Herkkyys ampisilliinille, amoksisilliinille ja piperasilliinille (beetalaktamaasin estäjällä tai ilman) voidaan päätellä herkkyudesta ampisilliinille. Ampisilliiniresistenssi on melko harvinaista *E. faecalis* -lajilla (vahvistettava MIC-määrityksellä) mutta tavallista *E. faecium* -lajilla.

⁴ A-, B-, C- ja G-ryhmien streptokokkien herkkyys penisillineille on päätelty bentsyylipenisilliiniherkkyudesta (muut käyttöaiheet kuin meningiitti), poikkeuksena fenoksimetyylipenisilliini ja isoksatsolyylipenisilliini B-ryhmän streptokokkien osalta. Beetalaktamaasin estäjän käyttö ei tuota kliinistä lisähyötyä.

⁵ Kiekkoherkkyysmenetelmää 1 mikrogramman oksasilliinikiekolla tai bentsyylipenisilliinin MIC-määrittäminen tulee käyttää, jotta voidaan poissulkea beetalaktaamiresistenssimekanismit. Jos seulontatulokset ovat negatiiviset (oksasilliinin estokehä ≥ 20 mm tai bentsyylipenisilliinin MIC-arvo $\leq 0,06$ mg/l), kaikki beetalaktaamit, joille on esitetty kliiniset raja-arvot (myös huomioon otettavat merkitykset), voidaan ilmoittaa herkiksi ilman jatkotestaamista, lukuun ottamatta kefakloria. Jos kefaklori ilmoitetaan, se on ilmoitettava luokassa ”herkkä tehokkaimmalla annostuksella” (I). *Streptococcus pneumoniae* ei tuota beetalaktaamia. Beetalaktamaasin estäjän käyttö ei tuota kliinistä lisähyötyä. Herkkyys on päätelty ampisilliinista (muut käyttöaiheet kuin meningiitti).

⁶ Bentsyylipenisilliiniä (MIC tai levydiffuusio) voidaan käyttää beetalaktaamiresistenssin seulomiseen viridans-ryhmän streptokokeissa. Seulonnassa negatiivisiksi luokiteltujen isolaattien voidaan raportoida olevan herkkiä beetalaktaameille, joille on esitetty kliiniset raja-arvot (myös huomioitavaksi merkityille). Seulonnassa positiivisiksi luokitelluista isolaateista tulee testata herkkyys yksittäisille aineille tai ne on ilmoitettava resistenteiksi. Seulonnassa negatiivisten bentsyylipenisilliinien isolaattien (estokehä < 18 mm tai MIC > 0,25 mg/l) herkkyys voidaan päätellä bentsyylipenisilliinistä tai ampisilliinistä. Seulonnassa positiivisten bentsyylipenisilliinien isolaattien (estokehä < 18 mm tai MIC > 0,25 mg/l) herkkyys päätellään ampisilliinistä. Beetalaktamaasin estäjän käyttö ei tuota kliinistä lisähyötyä.

⁷ Herkkyys voidaan päätellä amoksisilliini-klavulaanilahpasta.

Herkkyys

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

Olennaisien lajien ryhmittely pipe rasilliini/tatsobaktaamiherkkyden mukaan
YLEISESTI HERKÄT LAJIT
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (vain ampisilliinille tai penisilliinille herkät isolaatit) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (vain metisilliinille herkät isolaatit) <i>Staphylococcus</i> -lajit, <i>koagulaasinegatiiviset</i> (vain metisilliinille herkät isolaatit) <i>Streptococcus agalactiae</i> (ryhmän B streptokokit) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (ryhmän A streptokokit) [†]
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Clostridium</i> -lajit <i>Eubacterium</i> -lajit Anaerobiset grampositiiviset kokit ^{††}
<u>Anaerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -ryhmä <i>Fusobacterium</i> -lajit <i>Porphyromonas</i> -lajit <i>Prevotella</i> -lajit

LAJIT, JOIDEN KOHDALLA HANKINNAINEN RESISTENSSI SAATTAA OLLA ONGELMA
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] <i>Streptococcus viridans</i> -ryhmä [†]
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> -lajit <i>Escherichia coli</i>

<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> -lajit
LUONTAISESTI RESISTENTIT ORGANISMIT
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> -lajit <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Muut mikro-organismit</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
† Streptokokkibakteerit eivät tuota beetalaktamaasia; näillä organismeilla resistenssi johtuu muutoksista penisilliiniä sitovissa proteiineissa (PBP), ja siksi herkät isolaatit ovat herkkiä vain piperasiliinille. Penisilliiniresistenssiä ei ole ilmoitettu <i>S. pyogenes</i> -lajilla. †† Mukaan lukien <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> ja <i>Peptostreptococcus</i> spp.

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

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

Kaikkiaan 23 potilasta 187:stä (12,3 %), jotka satunnaistettiin saamaan piperasiliini/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; piperasiliini/tatsobaktaamiryhmässä ensisijaisen päätetapahtuman saavutti 18 potilasta 170:stä (10,6 %) ja meropeneemiryhmässä 7 potilasta 186:sta (3,8 %) (riskiero 6,8 % [yksitahoinen 97,5 % lv, – ∞ – 12,8 %]; P = 0,76 non-inferioriteetille).

Kliinistä ja mikrobiologista parantumista (toissijaiset päätetapahtumat) esiintyi päivään 4 mennessä 121:llä potilaalla 177:stä (68,4 %) piperasiliini/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, merkitsevänä pidettiin arvoa P < 0,05.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Piperasiliinin huippupitoisuudet laskimoon 30 minuutin aikana annetun 4 g / 0,5 g:n infuusion jälkeen ovat 298 µg/ml ja tatsobaktaamipitoisuudet 34 µg/ml.

Jakautuminen

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

Piperasilliini/tatsobaktaami jakautuu laajalti kudoksiin ja kehon nesteisiin, ja myös suoliston limakalvolle, sappirakkoon, keuhkoihin, sappeen ja luuhun. Keskimääräiset pitoisuudet kudoksissa ovat pääsääntöisesti 50–100 % pitoisuuksista plasmassa. Kuten muidenkin penisilliinien kohdalla, jakautuminen aivoselkäydinnesteeseen on vähäistä potilailla, joiden aivokalvot eivät ole tulehtuneet.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Piperasilliini ja tatsobaktaami poistuvat elimistöstä munuaisten kautta glomerulusfiltraation ja tubulaarisen sekreetin avulla.

Annosteltu piperasilliini erittyy nopeasti ja muuttumattomana, ja 68 % siitä erittyy virtsaan. Tatsobaktaami ja sen metaboliitti poistuvat elimistöstä pääasiassa munuaiserityksen kautta. Annoksesta 80 % erittyy virtsaan muuttumattomana tatsobaktaamina ja loput sen ainoana metaboliittina.

Piperasilliini, tatsobaktaami ja desetyylipiperasilliini erittyvät myös sappeen.

Kun terveille koehenkilöille annettiin piperasilliini/tatsobaktaamia kerta-annoksena tai toistuvina annoksina, piperasilliinin ja tatsobaktaamin puoliintumisaika plasmassa oli 0,7–1,2 tuntia, eikä siihen vaikuttanut annoksen suuruus eikä infuusion kesto. Kun puhdistuma munuaisten kautta vähenee, sekä piperasilliinin että tatsobaktaamin eliminaation puoliintumisaikat pitenevät.

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

Erytysryhmät

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

Piperasilliinin ja tatsobaktaamin puoliintumisaikat pitenevät, kun kreatiniinipuhdistuma pienenee. Piperasilliinin osalta puoliintumisaikan piteneminen on kaksinkertainen ja tatsobaktaamin osalta nelinkertainen kreatiniinipuhdistuman ollessa < 20 ml/min verrattuna potilaisiin, joilla on normaali munuaisten toiminta.

Hemodialyysi poistaa 30–50 % piperasilliini/tatsobaktaamista, tämän lisäksi 5 % tatsobaktaamiannoksesta poistuu tatsobaktaamin metaboliittina. Peritoneaaldialyysi poistaa noin 6 % piperasilliiniannoksesta ja 21 % tatsobaktaamiannoksesta, ja jopa 18 % tatsobaktaamiannoksesta poistuu tatsobaktaamin metaboliittina.

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät

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

Etninen tausta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Teratogeenisuustutkimuksessa hiirille ja rotille annettiin laskimoon tatsobaktaamia tai piperasilliini/tatsobaktaamiyhdistelmää. Tutkimuksessa rotilla todettiin sikiön painon vähäistä pienenemistä annoksilla, jotka olivat emolle toksisia, mutta ei teratogeenisiä vaikutuksia.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

Jos Piperacillin / Tazobactam Qilu -valmistetta käytetään samanaikaisesti toisen antibiootin (esim. aminoglykosidien) kanssa, aineet on annettava erikseen. Beetalaktaamiantibioottien sekoittaminen aminoglykosidien kanssa *in vitro* voi johtaa aminoglykosidin huomattavaan inaktivoitumiseen.

Piperacillin / Tazobactam Qilu -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkeaineiden kanssa samassa ruiskussa tai infuusiopullossa, sillä yhteensopivuutta ei ole osoitettu.

Kemiallisen instabiileetin vuoksi Piperacillin / Tazobactam Qilu -valmistetta ei saa käyttää pelkkää natriumvetykarbonaattia sisältävissä liuoksissa.

Piperacillin / Tazobactam Qilu ei ole yhteensopiva Ringerin laktaattiliuoksen, Ringerin asetaattiliuoksen, Ringerin asetaatti/malaattiliuoksen eikä Hartmannin liuoksen kanssa.

Piperacillin / Tazobactam Qilu -valmistetta ei saa lisätä verivalmisteisiin eikä albumiinihydrolysaattiin.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Käyttökuntoon saatettu liuos injektiopullossa

Valmisteen on osoitettu pysyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 48 tunnin ajan, kun sitä säilytetään jääkaapissa 2 °C–8 °C lämpötilassa, ja 5 tunnin ajan, kun sitä säilytetään 20 °C–25 °C lämpötilassa, mikäli käyttöönvalmistuksessa on käytetty yhteensopivaa liuotinta (ks. kohta 6.6).

Laimennettu liuos infuusiota varten

Valmisteen on osoitettu pysyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 48 tunnin ajan, kun sitä säilytetään jääkaapissa 2 °C–8 °C lämpötilassa, ja 6 tunnin ajan, kun sitä säilytetään 20 °C–25 °C lämpötilassa, mikäli käyttöönvalmistuksessa on käytetty yhteensopivaa liuotinta suositellun tilavuuden mukaisesti (ks. kohta 6.6).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Valmistetta säilytetään normaalisti kuitenkin enintään 24 tunnin ajan 2–8 °C:ssa, ellei käyttöönvalmistus/laimennus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, katso kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoke (pakkauskoot)

50 ml:n lasinen injektiopullo, jossa on bromobutyylikumitulppa ja alumiini-muovikorkki.

Pakkauskoot: kotelossa 1, 5, 10, 12, 25 tai 50 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Valmiste on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava aseptisissä olosuhteissa. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen sen antoa. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Liuoksen käyttökuntoon saattaminen infuusiota varten

Kunkin injektiopullon jauhe on saatettava käyttökuntoon alla olevassa taulukossa esitetyllä määrällä liuotinta käyttäen jotakin yhteensopivista liuottimista. Injektiopulloa on pyöriteltävä, kunnes valmiste on liennut. Kun pulloa pyöritellään jatkuvasti, liuos on yleensä käyttövalmis 5–10 minuutissa (ks. yksityiskohtaiset käsittelyohjeet jäljempänä).

Injektiopullon sisältö	Injektiopulloon lisättävän liuottimen* määrä	Arvioitu pitoisuus käyttökuntoon saattamisen jälkeen
4 g / 0,5 g (4 g piperasilliinia ja 0,5 g tatsobaktaamia)	20 ml	193,2 mg/ml (sisältää 171,7 mg/ml piperasilliinia ja 21,5 mg/ml tatsobaktaamia)

* Yhteensopivat liuottimet käyttökuntoon saattamista varten:

- Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioneste, liuos
- Injektionesteisiin käytettävä steriili vesi⁽¹⁾
- Glukoosi 50 mg/ml (5 %) infuusioneste, liuos

⁽¹⁾ Suurin suositeltu määrä injektioesteisiin käytettävää steriiliä vettä on 50 ml annosta kohti.

Käyttökuntoon saatetut liuokset vedetään injektiopullosta ruiskuun. Kun injektiopullon sisältö on saatettu käyttökuntoon ohjeiden mukaan, ruiskuun vedetty liuos sisältää pakkauksessa ilmoitetun määrän piperasilliinia ja tatsobaktaamia.

Käyttökuntoon saatetut liuokset voidaan laimentaa edelleen haluttuun tilavuuteen (esim. 50–150 ml) jollakin seuraavista yhteensopivista liuottimista:

- Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioneste, liuos
- Glukoosi 50 mg/ml (5 %) infuusioneste, liuos
- Dekstraani 60 mg/ml (6 %) natriumkloridiliuoksessa 9 mg/ml (0,9 %) injektioneste, liuos

Samanaikainen anto aminoglykosidien kanssa

Koska beetalaktaamiantibiootit inaktivoivat aminoglykosidin *in vitro*, Piperacillin / Tazobactam Qilu ja aminoglykosidi suositellaan annettavan erikseen. Piperacillin / Tazobactam Qilu ja aminoglykosidi on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava erikseen, kun samanaikainen aminoglykosidihoito on aiheellista.

Yhteensopimattomuudet, ks. kohta 6.2.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40, Planta 8
28046 Madrid
Espanja

Paikallinen edustaja

EQL Pharma
Stortorget 1
222 23 Lund
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr: 39496

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.03.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Piperacillin/Tazobactam Qilu 4 g/0,5 g pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 4 g piperacillin (som piperacillinnatrium) och 0,5 g tazobaktam (som tazobaktamnatrium).

Hjälpämne med känd effekt

9,39 mmol (216 mg) natrium per injektionsflaska

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning

Vitt till benvitt, kaka eller pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Piperacillin/Tazobactam Qilu är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna, ungdomar och barn över 2 år (se avsnitten 4.2 och 5.1):

Vuxna och ungdomar

- Allvarlig lunginflammation, inklusive sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni.
- Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit).
- Komplicerade intraabdominala infektioner.
- Komplicerade infektioner i hud och mjukvävnader (inklusive diabetesfot).

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

Piperacillin/Tazobactam Qilu kan användas för behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på bakterieinfektion.

Observera: Användning mot bakteriemmi orsakad av ESBL-producerande *E. coli* och *K. pneumoniae* (ej känsliga för ceftriaxon), rekommenderas inte till vuxna patienter, se avsnitt 5.1 (ESBL = *Extended Spectrum Beta Lactamase*).

Barn 2 till 12 år

- Komplicerade intraabdominala infektioner.

Piperacillin/Tazobactam Qilu kan användas för behandling av neutropena barn med feber som misstänks bero på bakterieinfektion.

Officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen och frekvensen av Piperacillin/Tazobactam Qilu beror på infektionens svårighetsgrad och lokalisering samt förväntade patogener.

Vuxna och ungdomar

Infektioner

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

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

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

Behandlingsfrekvens	Piperacillin/tazobaktam 4 g/0,5 g
Var 6:e timme	Svår pneumoni
	Neutropena vuxna med feber som misstänks bero på bakterieinfektion
Var 8:e timme	Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
	Komplicerade intraabdominella infektioner
	Infektioner i hud och mjukvävnader (inklusive diabetesfot)

Patienter med nedsatt njurfunktion

Den intravenösa dosen ska justeras efter graden av faktisk njurfunktionsnedsättning enligt följande (varje patient måste övervakas noga avseende tecken toxiska effekter av substansen, och läkemedelsdos och behandlingsintervall ska justeras motsvarande):

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

För patienter som står på hemodialys ska en extra dos piperacillin/tazobaktam 2 g/0,25 g administreras efter varje dialysperiod eftersom hemodialys avlägsnar 30–50 % av piperacillinet 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 med kreatininclearance över

40 ml/min.

Pediatrisk population (2–12 år)

Infektioner

I nedanstående tabell sammanfattas behandlingsfrekvens och dos per kg kroppsvikt för pediatrika patienter 2–12 år, per indikation eller tillstånd:

Dos per vikt och behandlingsfrekvens	Indikation/tillstånd
80 mg piperacillin/10 mg tazobaktam per kg kroppsvikt var 6:e timme	Neutropena barn med feber som misstänks bero på bakterieinfektion*
100 mg piperacillin/12,5 mg tazobaktam per kg kroppsvikt var 8:e timme	Komplicerade intraabdominella infektioner*

* Överskrid inte den maximala dosen på 4 g/0,5 g under 30 minuter

Patienter med nedsatt njurfunktion

Den intravenösa dosen ska justeras efter graden av faktisk njurfunktionsnedsättning enligt följande (varje patient måste övervakas noga avseende tecken på toxiska effekter av substansen, och läkemedelsdos och behandlingsintervall ska justeras motsvarande):

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

För barn på hemodialys ska en extra dos på 40 mg piperacillin/5 mg tazobaktam per kg ges efter varje dialysperiod.

Användning till barn under 2 år

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

Inga data från kontrollerade kliniska studier finns tillgängliga.

Behandlingslängd

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

Administreringssätt

För intravenös användning efter beredning/spädning.

Piperacillin/Tazobactam Qilu 4 g/0,5 g administreras genom intravenös infusion (under 30 minuter).

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna och andra penicilliner.

Anamnes på akut allvarlig allergisk reaktion mot andra aktiva betalaktamsubstanser (t.ex. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem).

4.4 Varningar och försiktighet

Vid valet av piperacillin/tazobaktam för behandling av en enskild patient ska lämpligheten av att använda ett halvsyntetiskt bredspektrumpenicillin övervägas, baserat på faktorer som infektionens svårighetsgrad och förekomsten av resistens mot andra lämpliga antibakteriella medel.

Innan behandling inleds med piperacillin/tazobaktam ska noggrann utfrågning ske gällande tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, andra betalaktamer (t.ex. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem) och andra allergener. Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska/anafylaktoida [inklusive chock]) har rapporterats hos patienter som behandlats med penicilliner, bland annat piperacillin/tazobaktam. Det är mera sannolikt att dessa reaktioner inträffar hos personer som tidigare visat känslighet mot flera allergener. Allvarliga överkänslighetsreaktioner kräver utsättning av antibiotikumet och kan kräva administrering av adrenalin och andra akutåtgärder.

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

Antibiotikainducerad pseudomembranös kolit kan manifesteras som kraftig och ihållande diarré som kan vara livshotande. Symtom på pseudomembranös kolit kan debutera under eller efter antibakteriell behandling. I dessa fall ska piperacillin/tazobaktam sättas ut.

Behandling med piperacillin/tazobaktam kan leda till utveckling av resistent organismer som kan orsaka superinfektioner.

Blödningar har förekommit hos en del patienter som fått betalaktamantibiotika. Dessa reaktioner har ibland haft samband med avvikande resultat på koagulationstester, t.ex. koagulationstid, trombocytaggregation och protrombintid, och förekommer mera sannolikt hos patienter med njurinsufficiens. Om blödningar förekommer ska antibiotikumet sättas ut och lämplig behandling ges.

Leukopeni och neutropeni kan förekomma, i synnerhet vid långvarig behandling. Regelbundna analyser av hematopoesen ska därför göras.

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

Hypokalemi kan förekomma hos patienter med låga kaliumdepåer eller som samtidigt får läkemedel som kan sänka kaliumnivåerna. För dessa patienter rekommenderas regelbundna analyser av elektrolytnivåerna.

Hemofagocyterande lymfocytos (HLH)

Fall av HLH har rapporterats hos patienter som behandlats med piperacillin/tazobaktam, ofta efter behandling som varat längre än 10 dagar. HLH är ett livshotande syndrom med patologisk immunaktivering som kännetecknas av kliniska tecken och symtom på kraftig systemisk inflammation (t.ex. feber, hepatosplenomegali, hypertriglyceridemi, hypofibrinogenemi, högt serumferritin, cypopenier och hemofagocytos). Patienter som tidigt visar tecken på patologisk immunaktivering ska undersökas omedelbart. Om diagnosen HLH fastställs ska piperacillin/tazobaktam sättas ut.

Nedsatt njurfunktion

På grund av dess potentiella nefrotoxicitet (se avsnitt 4.8) ska piperacillin/tazobaktam användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion eller hemodialyspatienter.

Intravenösa doser och administreringsintervall ska justeras efter graden av njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2).

I en sekundär analys av data från en stor randomiserad, kontrollerad multicenterstudie, där glomerulär filtrationshastighet (GFR) undersöktes efter administrering av vanliga antibiotika till allvarligt sjuka patienter, var piperacillin/tazobaktam associerat med lägre frekvens av reversibel GFR-förbättring än övriga antibiotika. Denna sekundära analys gav slutsatsen att piperacillin/tazobaktam orsakade fördröjd renal återhämtning hos dessa patienter.

Samtidig användning av piperacillin/tazobaktam och vankomycin kan ha samband med ökad förekomst av akut njurskada (se avsnitt 4.5).

Detta läkemedel innehåller 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 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Icke-depolariserande muskelrelaxerande medel

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

Antikoagulantia

Vid samtidig administrering av heparin, orala antikoagulantia och andra substanser som kan påverka blodets koagulationsförmåga, däribland trombocytfunktionen, ska lämpliga koagulationstester utföras oftare och kontrolleras regelbundet.

Metotrexat

Piperacillin kan minska utsöndringen av metotrexat. Serumnivåerna av metotrexat ska därför övervakas hos patienterna för att undvika toxiska effekter av substansen.

Probenecid

Liksom med andra penicilliner ger samtidig administrering av probenecid och piperacillin/tazobaktam en längre halveringstid och lägre njurclearance både för piperacillin och tazobaktam. Maximal plasmakoncentration påverkas dock inte för någon av substanserna.

Aminoglykosider

Piperacillin, antingen som monoterapi eller tillsammans med tazobaktam, ändrade inte signifikant farmakokinetiken för tobramycin hos patienter med normal njurfunktion och med lindrigt eller måttlig nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiken för piperacillin, tazobaktam och M1-metaboliten ändrades inte heller signifikant genom administrering av tobramycin. Inaktivering av tobramycin och gentamicin med piperacillin har påvisats hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

För information om administrering av piperacillin/tazobaktam tillsammans med aminoglykosider, se avsnitten 6.2 och 6.6.

Vankomycin

Studier har påvisat ökad förekomst av akut njurskada hos patienter som samtidigt fick piperacillin/tazobaktam och vankomycin jämfört med enbart vankomycin (se avsnitt 4.4). Några av dessa studier har rapporterat att interaktionen är beroende av vankomycindosen. Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats mellan piperacillin/tazobaktam och vankomycin.

Effekter på laborietester

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

Ett antal kemiska metoder för mätning av urinprotein kan leda till falskt positiva resultat. Proteinmätning med sticka påverkas inte.

Direkt Coombs test kan vara positivt.

Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-tester kan leda till falskt positiva resultat för patienter som behandlas med piperacillin/tazobaktam.

Polysackarider och polyfuranoser som inte härrör från *Aspergillus* har rapporterats korsreagera med Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-test.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Piperacillin och tazobaktam passerar placenta. Piperacillin/tazobaktam ska endast användas under graviditet om det finns klara indikationer, dvs. endast om den förväntade nyttan överstiger de eventuella riskerna för den gravida kvinnan och fostret.

Amning

Piperacillin utsöndras i låga koncentrationer i bröstmjölk; koncentrationerna av tazobaktam i bröstmjölk har inte studerats. Kvinnor som ammar ska endast behandlas om den förväntade nyttan överstiger de eventuella 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 effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Den oftast rapporterade biverkningen är diarré (förekommer hos 1 av 10 patienter).

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

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

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		candida-infektion*		pseudo-membranös kolit	
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni, anemi*	leukopeni	agranulocytos	pancytopeni*, neutropeni, hemolytisk anemi*, trombocytos*, eosinofili*
Immunsystemet					anafylaktoid chock*, anafylaktisk chock*, anafylaktoid reaktion*, anafylaktisk reaktion*, överkänslighet*
Metabolism och nutrition			hypokalemi		
Psykiska störningar		insomni			delirium*
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk	anfall*		
Blodkärl			hypotoni, flebit, tromboflebit, blodvallningar		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				epistaxis	eosinofil pneumoni
Magtarmkanalen	diarré	buksmärta, kräkningar, förstoppning, illamående, dyspepsi		stomatit	
Lever och gallvägar					hepatit*, ikterus
Hud och subkutan vävnad		utslag, klåda	erythema multiforme*, urtikaria, makulopapulös eruption*	toxisk epidermal nekrolys*	Stevens-Johnsons syndrom*, exfoliativ dermatit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska

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)
					symtom (DRESS)*, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)*, bullös dermatit, purpura
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			artralgi, myalgi		
Njurar och urinvägar					njursvikt, tubulointerstitiell nefrit*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		pyrexia, reaktion vid injektionsstället	frossa		
Undersökningar		förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, sänkt totalt blodprotein, sänkt blodalbumin, positivt direkt Coombs test, förhöjt blodkreatinin, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, förhöjt blodurea, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid	sänkt blodglukos, förhöjt blodbilirubin, förlängd protrombintid		förlängd blödningstid, förhöjt gamma-glutamyltransferas

*biverkning identifierad efter godkännandet för försäljning

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

Klasseffekter av betalaktamantibiotika

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

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

Behandlingen ska vara understödande och symptomatisk enligt patientens kliniska bild.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemiskt bruk, kombinationer av penicilliner, inkl. kombinationer med betalaktamashämmare, ATC-kod: J01CR05

Verkningsmekanism

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

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

Farmakokinetisk/farmakodynamisk effekt

Tid över minimal hämmande koncentration ($T > MIC$) anses vara den främsta farmakodynamiska determinanten för piperacillinets effekt.

Resistensmekanism

De två huvudsakliga resistensmekanismerna för piperacillin/tazobaktam är

- inaktivering av piperacillin-komponenten genom de betalaktamaser som inte hämmas av tazobaktam: betalaktamaser i molekylklass B, C och D. Tazobaktam ger inte skydd mot betalaktamaser med utökat spektrum (ESBL) i enzymgrupperna med molekylklass A och D.
- förändring av penicillinbindande proteiner (PBP) vilket resulterar i minskning av piperacillinets affinitet för det molekylära målet i bakterierna.

Dessutom kan förändringar i bakteriemembranets permeabilitet, samt effluxpumpsmechanismer för flera läkemedel, orsaka eller bidra till bakteriell resistens mot piperacillin/tazobaktam, i synnerhet hos gramnegativa bakterier.

Brytpunkter

EUCAST:s kliniska MIC-brytpunkter för piperacillin/tazobaktam (EUCAST Clinical Breakpoint Table Version 12.0, giltig från 1.1.2022). För känslighetstester är koncentrationen av tazobaktam bestämd till 4 mg/l.

Patogen	Artrelaterade brytpunkter ($S \leq R >$), mg/l piperacillin
<i>Enterobacterales</i> (tidigare <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$< 0,001/16^1$
<i>Staphylococcus</i> -arter	$_{-2}$
<i>Enterococcus</i> -arter	$_{-3}$
<i>Streptokockgrupp A, B, C och G</i>	$_{-4}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$_{-5}$
Streptokocker i viridansgruppen	$_{-6}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$_{-7}$
<i>Bacteroides</i> -arter	8/8
<i>Prevotella</i> -arter	0,5/0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
<i>Vibro</i> arter	1/1
Icke artrelaterade (PK/PD) brytpunkter	8/16
1. En MIC-brytpunkt på $S \leq 0,001$ mg/l är en godtycklig, ”off-scale”-brytpunkt (motsvarande en brytpunkt för zondiametern ” $S \geq 50$ mm”) som kategoriserar vildtyporganismer (arter som saknar fenotypiskt detekterbara resistensmekanismer mot substansen) som ”Känslig, ökad exponering” (I). För dessa kombinationer av organism och substans ska aldrig ”Känslig, standarddosering” (S) rapporteras.	
2. De flesta <i>S.aureus</i> producerar penicillinas och vissa är meticillinresistenta. Oberoende av mekanismen resulterar detta i resistens mot bensylpenicillin, fenoximetylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin och tikarcillin. Isolat som är känsliga för bensylpenicillin och cefoxitin kan rapporteras som känsliga för alla penicilliner. Isolat som är resistenta mot bensylpenicillin men känsliga för cefoxitin är känsliga för kombinationer av β -laktam- och β -laktamshämmare, isoxazolypenicillinerna (oxacillin, kloxacillin, dikloxacillin och flukloxacillin) och nafcillin. När	

det gäller medel som ges oralt ska särskilt uppmärksamhet ägnas åt tillräcklig exponering på infektionsstället. Isolat som är resistent mot cefoxitin är resistent mot alla penicilliner. De flesta stafylokocker producerar penicillin och vissa är meticillinresistent. Oberoende av mekanismen resulterar detta i resistens mot bensylpenicillin, fenoximetylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin och tikarcillin. Ingen för närvarande tillgänglig metod kan på ett tillförlitligt sätt påvisa penicillinproduktion hos alla arter av stafylokocker, men meticillinresistens kan påvisas med cefoxitin så som beskrivits.

Ampicillinkänsliga *S. saprophyticus* är *mecA*-negativa och känsliga för ampicillin, amoxicillin och piperacillin (med eller utan betalaktamashämmare).

3. Känsligheten för ampicillin, amoxicillin och piperacillin (med eller utan betalaktamashämmare) kan härledas från ampicillin. Resistensen mot ampicillin är ovanlig i *E. faecalis* (bekräfta med MIC) men vanlig i *E. faecium*.

4. Känsligheten för penicilliner i streptokockgrupperna A, B, C och G härleds från känslighet för bensylpenicillin (andra indikationer än meningit) med undantag för fenoximetylpenicillin och isoxazolypenicilliner för streptokockgrupp B. Tillägg av en betalaktamashämmare ger ingen ytterligare klinisk nytta.

5. För att utesluta betalaktamresistens ska screeningtest med oxacillin 1 µg diskdiffusion eller ett MIC-test med bensylpenicillin användas. Vid negativt screeningtest (oxacillininhiberingszon ≥ 20 mm eller MIC för bensylpenicillin $\leq 0,06$ mg/l) gäller att samtliga betalaktamantibiotika som har angivna brytpunkter, inklusive substanserna med ”anmärkning”, kan kategoriseras som känsliga utan vidare testning. Undantaget är cefaclor, som i sådant läge bör rapporteras som ”känslig, ökad exponering” (I). *Streptococcus pneumoniae* producerar inte betalaktamas. Tillägg av en betalaktamashämmare ger ingen ytterligare klinisk nytta. Känslighet härleds från ampicillin (andra indikationer än meningit).

6. Bensylpenicillin (MIC eller diskdiffusion) kan användas för att screena för betalaktamresistens hos streptokocker i viridansgruppen. Isolat som kategoriserats som negativa i screeningtest kan rapporteras som känsliga för betalaktamantibiotika som har angivna brytpunkter (inklusive de med ”anmärkning”). Isolat som kategoriserats som positiva i screeningtest bör testas för känslighet för enskilda substanser eller rapporteras som resistent. För isolat som testas negativa för bensylpenicillin vid screening (inhiberingszon ≥ 18 mm eller MIC $\leq 0,25$ mg/l), kan känsligheten härledas från bensylpenicillin eller ampicillin. För isolat positiva för bensylpenicillin vid screening (inhiberingszon ≥ 18 mm eller MIC $\leq 0,25$ mg/l), kan känslighet härledas från ampicillin. Tillägg av en betalaktamashämmare ger ingen ytterligare klinisk nytta.

7. Känslighet kan härledas från amoxicillin-klavulansyra.

Känslighet

Prevalensen för förvärd resistens kan variera geografiskt och med tiden för utvalda arter, och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av allvarliga infektioner. Om det bedöms som nödvändigt ska expert konsulteras när den lokala prevalensen för resistens är sådan att nyttan med medlet kan ifrågasättas, åtminstone mot vissa typer av infektioner.

Indelning av relevanta arter enligt känslighet för piperacillin/tazobaktam

VANLIGTVIS KÄNSLIGA ARTER

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Enterococcus faecalis (endast isolat som är känsliga för ampicillin eller penicillin).

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus (endast meticillinkänsliga isolat)

Staphylococcus-arter, *koagulansnegativa* (endast meticillinkänsliga isolat)

Streptococcus agalactiae (grupp B-streptokocker)†

Streptococcus pyogenes (grupp A-streptokocker)†

Indelning av relevanta arter enligt känslighet för piperacillin/tazobaktam
VANLIGTVIS KÄNSLIGA ARTER
<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 Anaeroba grampositiva kocker††
<u>Anaeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -gruppen <i>Fusobacterium</i> -arter <i>Porphyromonas</i> -arter <i>Prevotella</i> -arter

ARTER HOS VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> † <i>Streptococcus viridans</i> -gruppen†
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> -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
NATURLIGT RESISTENTA ORGANISMER
<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 producerar inte betalaktamas; resistens hos dessa organismer beror på förändring av penicillinbindande proteiner (PBP), varför känsliga isolat endast är känsliga för piperacillin. Penicillinresistens har inte rapporterats hos <i>S. pyogenes</i> . †† Inklusive <i>Anaerococcus</i> , <i>Fingoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> och <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Merinoprövningen (infektioner i blodbanan orsakade av ESBL-producenter)

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

Primärt utfallsmått 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 % [ensidigt 97,5 % KI, $-\infty$ till 14,5 %]; $P = 0,90$ för non-inferiority). Skillnaden uppnådde inte non-inferiority-marginalen på 5 %.

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

Klinisk och mikrobiologisk resolution (sekundära utfallsmått) dag 4 uppnåddes hos 121 av 177 patienter (68,4 %) i piperacillin/tazobaktam-gruppen jämfört med 138 av 185 (74,6 %) i meropenem gruppen (skillnaden i risk 6,2 % [95 % KI, $-15,5$ till 3,1 %]; $P = 0,19$). För sekundära utfallsmått var statistiska tester 2-sidiga, där $P < 0,05$ betraktades som signifikant.

I denna studie konstaterades 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 samtidiga infektionen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Piperacillin/tazobaktam distribueras i stor utsträckning i vävnader och kroppsvätskor inklusive tarmslemhinna, gallblåsa, lungor, galla och skelett. Genomsnittliga vävnadskoncentrationer är i allmänhet 50 till 100 % av koncentrationerna i plasma. Distributionen till cerebrospinalvätska är låg hos patienter med icke inflammerade meninger, liksom för andra penicilliner.

Metabolism

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

Eliminering

Piperacillin och tazobaktam elimineras via njurarna genom glomerulär filtration och tubulär sekretion.

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

Piperacillin, tazobaktam och desetylpiperacillin utsöndras även via gallan.

Efter en engångsdos eller upprepade doser av piperacillin/tazobaktam till friska försökspersoner varierade halveringstiden i plasma för piperacillin och tazobaktam mellan 0,7 och 1,2 timmar och påverkades inte av dosen eller infusionens längd. Elimineringshalveringstiden för både piperacillin och tazobaktam ökar med minskande njurclearance.

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

Särskilda populationer

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

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

Hemodialys avlägsnar 30 % till 50 % av piperacillin/tazobaktam, och ytterligare 5 % av tazobaktamdosen elimineras i form av tazobaktams metabolit. Peritonealdialys avlägsnar cirka 6 % respektive 21 % av piperacillin- och tazobaktamdosen. Ytterligare upp till 18 % av tazobaktamdosen elimineras i form av tazobaktams metabolit.

Pediatrisk population

I en populationsfarmakokinetisk analys var beräknad clearance hos patienter i åldern 9 månader till 12 år jämförbar med clearance hos vuxna, med ett populationsmedelvärde (SE) på 5,64 (0,34) ml/min/kg. Beräknad clearance för piperacillin är 80 % av detta värde för pediatrika patienter i åldern 2–9 månader. Populationsmedelvärdet (SE) för distributionsvolymen för piperacillin är 0,243 (0,011) l/kg och är oberoende av ålder.

Äldre patienter

Den genomsnittliga halveringstiden för piperacillin och tazobaktam var 32 % respektive 55 % längre hos äldre jämfört med hos yngre försökspersoner. Denna skillnad kan bero på åldersrelaterade förändringar av kreatininclearance.

Etniskt ursprung

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med piperacillin/tazobaktam.

En studie av fertilitet och generell reproduktionsförmåga på råttor med användning av intraperitoneal administrering av tazobaktam eller kombinationen piperacillin/tazobaktam rapporterade mindre kullar och ett ökat antal foster med försenad benbildning och revbensvariationer, samtidigt med toxicitet effekter hos moderdjuret. Fertiliteten i F1-generationen och fosterutvecklingen i F2-generationen försämrades inte.

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

Peri-/postnatal utveckling var försämrad (lägre vikt hos avkomman, ökat antal dödfödselar, ökad dödlighet hos avkomman) samtidigt med toxicitet hos moderdjuret 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 Qilu används samtidigt med andra antibiotika (t.ex. aminoglykosider) måste substanserna administreras var för sig. Om betalaktamantibiotika blandas med en aminoglykosid *in vitro* kan det leda till väsentlig inaktivering av aminoglykosiden.

Piperacillin/Tazobactam Qilu ska inte blandas med andra substanser i spruta eller injektionsflaska eftersom kompatibilitet inte har fastställts.

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

Piperacillin/Tazobactam Qilu är inte kompatibel med Ringer laktatlösning, Ringer acetatlösning, Ringer acetat/malatlösning eller Hartmanns lösning.

Piperacillin/Tazobactam Qilu ska inte tillsättas till blodprodukter eller albuminhydrolysat.

6.3 Hållbarhet

2 år

Färdigberedd lösning i injektionsflaska

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i upp till 48 timmar vid förvaring i kylskåp vid 2 °C–8 °C och i 5 timmar vid förvaring vid 20 °C–25 °C, efter beredning med ett av de kompatibla lösningsmedlen för rekonstituering (se avsnitt 6.6).

Utspädd lösning för infusion

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i upp till 48 timmar vid förvaring i kylskåp vid 2 °C–8 °C och i 6 timmar vid förvaring vid 20 °C–25 °C, efter spädning med ett av de kompatibla lösningsmedlen för spädning och med den föreslagna spädningsvolymen (se avsnitt 6.6).

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och -förhållanden före användning, vilka normalt inte ska vara längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C, såvida inte beredning/spädning (etc.) har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 ml injektionsflaska av glas med propp av brombutylgummi och lock av aluminium och plast.

Förpackningsstorlekar: 1, 5, 10, 12, 25 eller 50 injektionsflaskor per kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning och spädning ska ske under aseptiska förhållanden. Lösningen ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen ska endast användas om den är klar och fri från partiklar.

Beredning av lösning för infusion

Pulvret i varje injektionsflaska ska beredas med den volym lösningsmedel som anges i tabellen nedan, med användning av ett av de kompatibla lösningsmedlen för beredning. Flaskan ska snurras tills pulvret är upplöst. När flaskan snurras konstant är pulvret i allmänhet upplöst inom 5–10 minuter (se nedan för mer information om hantering).

Innehåll i injektionsflaskan	Volym lösningsmedel* som ska tillsättas till injektionsflaskan	Ungefärlig koncentration efter beredning
4 g/0,5 g (4 g piperacillin och 0,5 g tazobaktam)	20 ml	193,2 mg/ml (innehåller 171,7 mg/ml piperacillin och 21,5 mg/ml tazobaktam)

*Kompatibla lösningsmedel för beredning:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning
- sterilt vatten för injektionsvätskor ⁽¹⁾
- glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning.

⁽¹⁾ Maximal rekommenderad volym sterilt vatten för injektion per dos är 50 ml.

Färdigberedd lösning ska dras upp ur injektionsflaskan med spruta. Efter beredning enligt anvisningarna innehåller lösningen i sprutan den mängd piperacillin och tazobaktam som anges.

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

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

Administrering samtidigt med aminoglykosider

På grund av att aminoglykosid inaktiveras av betalaktamantibiotika *in vitro* rekommenderas att Piperacillin/Tazobactam Qilu och aminoglykosiden administreras separat. Piperacillin/Tazobactam Qilu och aminoglykosiden ska beredas och spädas separat när samtidig behandling med aminoglykosider är indicerad.

Se avsnitt 6.2 beträffande inkompatibiliteter.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Endast för engångsbruk. Kassera eventuell oanvänd lösning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40, Planta 8
28046 Madrid
Spanien

Lokal representant
EQL Pharma
Stortorget 1
222 23 Lund
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 39496

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.03.2023