

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piperacillin/Tazobactam Stragen 2 g/0,25 g Infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Piperacillin/Tazobactam Stragen 4 g/0,5 g Infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

2 g/0,25 g: 108 mg (4,7 mmol) natriumia

4 g/0,5 g: 216 mg (9,4 mmol) natriumia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kuiva-aine.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Aikuiset ja nuoret

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

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

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

Lapset (2–12-vuotiaat)

- Komplisoituneet vatsan alueen infektiot

Piperasilliinia/tatsobaktaamia voidaan käyttää kuumeisilla neutropeenisillä lapsilla, kun kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Aikuiset ja nuoret

Infektiot

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

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat (2–12-vuotiaat)

Infektiot

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Käyttö alle 2-vuotiaille lapsille

Piperasilliinin/tatsobaktaamin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaille lapsille ei ole osoitettu.

Käytettävissä ei ole tietoja kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista.

Hoidon kesto

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

Antoreitit

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

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

Katso valmistusohjeet kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille penisilliineille/bakteerilääkkeille tai apuaineille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Piperacillin/Tazobactam voi aiheuttaa vakavia ihoon liittyviä haittavaikutuksia. Näitä ovat mm. Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (katso kohta 4.8). Jos potilas saa ihottumaa, häntä tulee seurata huolellisesti ja Piperacillin/Tazobactam-valmisteen käyttö on lopetettava, jos oireet pahenevat.

Antibiootin aiheuttama pseudomembranoottinen koliitti saattaa ilmetä vaikeana, jatkuvana ripulina, joka voi olla hengenvaarallinen. Pseudomembranoottisen koliitin oireet voivat alkaa bakteerilääkityksen aikana tai sen loputtua. Näissä tapauksissa piperasilliiniin/tatsobaktaamin käyttö on lopetettava.

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

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

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Mahdollisen munuaistoksisuutensa takia (ks. kohta 4.8) piperasilliiniin/tatsobaktaamin antamisessa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja hemodialyysipotilaille on noudatettava varovaisuutta. Laskimonsisäiset annokset ja antovälit on säädettävä munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaan (katso kohta 4.2).

Sekundaarisessa analyysissä, jossa hyödynnettiin suuren satunnaistetun kontrolloidun monikeskustutkimuksen tuloksia, tutkittiin kriittisesti sairaiden potilaiden glomerulusten suodatusnopeutta (GFR) yleisesti käytettävien antibioottien antamisen jälkeen, ja tällöin piperasilliiniin/tatsobaktaamin antamiseen liittyi korjautuvan GFR:n paranemisen hidastuminen muihin antibiootteihin verrattuna. Sekundaarisen analyysin mukaan piperasilliini/tatsobaktaami viivästytti näiden potilaiden munuaisten toiminnan paranemista.

Piperasilliinin/tatsobaktaamin ja vankomysiinin samanaikaiseen käyttöön voi liittyä akuutin munuaisvaurion ilmaantuvuuden kasvu (ks. kohta 4.5).

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH)

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

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 108 mg ja 216 mg natriumia per Piperacillin/Tazobactam Stragen 2 g/0,25 g ja Piperacillin/Tazobactam Stragen 4 g/0,5 g injektio-pullo, joka vastaa 5,4 %:a ja 10,8 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista.

Enimmäisvuorokausiannos tätä lääkevalmistetta vastaa 43,2 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista.

Piperacillin/Tazobactam Stragen -valmisteen sisältämä natriummäärä katsotaan suureksi. Tämä on erityisesti 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 pitkittyä piperasilliinia käytettäessä.

Oraaliset antikoagulantit

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

Metotreksaatti

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

Probenesidi

Kuten muidenkin penisilliinien kohdalla, probenesidin ja piperasilliinin/tatsobaktaamin samanaikainen anto vähentää sekä piperasilliinin että tatsobaktaamin munuaispuhdistumaa, jolloin molempien lääkeaineiden eliminaation puoliintumisaika pitenee. Tämä ei kuitenkaan vaikuta kummankaan lääkeaineen huippupitoisuuteen plasmassa.

Aminoglykosidit

Piperasilliini, yksinään tai tatsobaktaamin kanssa käytettynä, ei merkittävästi muuttanut tobramysiinin farmakokinetiikkaa potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta tai lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Tobramysiinin käyttö ei myöskään merkittävästi muuttanut piperasilliinin, tatsobaktaamin ja M1-metaboliitin farmakokinetiikkaa.

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

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

Vankomysiini

Tutkimuksissa on havaittu akuuttien munuaisvaurioiden ilmaantuvuuden lisääntymistä piperasilliinia/tatsobaktaamia ja vankomysiiniä samanaikaisesti saaneilla potilailla verrattuna pelkkää vankomysiiniä saaneisiin potilaisiin (ks. kohta 4.4). Joissakin näistä tutkimuksista on raportoitu yhteisvaikutuksen riippuvan vankomysiinin annostuksesta.

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

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Virtsan glukoosimääritykseen käytettävät ei-entsyymaattiset menetelmät saattavat antaa harhaanjohtavan positiivisen tuloksen, kuten muidenkin penisilliinien kohdalla. Siksi virtsan glukoosimääritykseen on käytettävä entsyymaattisia menetelmiä piperasilliini/tatsobaktaamihoidon aikana.

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

Suora Coombsin koe saattaa olla positiivinen.

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

Imetys

Piperasilliini erittyy pieninä pitoisuuksina rintamaitoon; tatsobaktaamin pitoisuuksia rintamaidossa ei ole tutkittu. Hoitoa tulisi käyttää imettävillä äideillä vain, jos siitä saatava mahdollinen hyöty on suurempi kuin äidille ja lapselle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa ei havaittu mitään vaikutuksia hedelmällisyydessä tai pariutumisessa, kun rotille oli annettu intraperitoneaalisesti tatsobaktaamia tai piperasilliini-/tatsobaktaamiyhdistelmää (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

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

Vakavimmista haittavaikutuksista pseudomembranoottista koliittia ja toksista epidermaalista nekrolyysiä esiintyy 1–10 potilaalla 10 000:sta. Pansytopenian, anafylaktisen sokin ja Stevens-Johnsonin oireyhtymän esiintymistiheyttä ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella.

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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot		hiivasieni-infektio*		pseudomembranoottinen 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		
Psyykkiset häiriöt		unettomuus			
Hermosto		päänsärky			
Verisuonisto			hypotensio, tromboflebiitti, flebiitti, punoitus ja kuumotus		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				nenäverenvuoto	eosinofiilinen keuhkokuume
Ruoansulatuselimistö	ripuli	vatsakipu, oksentelu,		suutulehdus	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Tunteaton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
		pahoinvointi, ummetus, dyspepsia			
Maksa ja sappi					hepatiitti*, ikterus
Iho ja ihonalainen kudos		ihottuma, kutina	erythema multiforme*, urtikaria, makulopapulaarinen ihottuma*	toksinen epidermaalinen nekrolyysi*	Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, kesivä ihottuma, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)*, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)*, rakkulaihottuma, purppura
Luusto, lihakset ja sidekudos			nivel- ja lihaskipu		
Munuaiset ja virtsatie					munuaisten vajaatoiminta, tubulointerstiaalinen nefriitti*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kuume, injektiokohdan reaktio	vilunväristykset		
Tutkimukset		kohonnut veren alaniiniaminotransferaasin pitoisuus, kohonnut veren aspartaattiaminotransferaasin pitoisuus, veren kokonaisproteiinipitoisuuden lasku, veren albumiinipitoisuuden lasku, suora Coombs positiivinen, kohonnut veren kreatiinipitoisuus, kohonnut veren alkalisen fosfaatin pitoisuus, kohonnut	verensokerin lasku, kohonnut veren bilirubiinipitoisuus, pidentynyt protrombiiniaika		pidentynyt verenvuotoaika, kohonnut veren gammaglutamyyli-transferaasin pitoisuus

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
		veren ureapitoisuus, pidentynyt aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika			

*Haittavaikutus todettu myyntiluvan myöntämisen jälkeen

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

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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 saattamisen jälkeen. Useimpia näihin tapauksiin liittyneistä oireista, kuten pahoinvointi, oksentelu ja ripuli on raportoitu myös tavanomaisia suositeltuja annoksia käytettäessä. Potilailla, joille annetaan suositeltua suurempia laskimonsisäisiä annoksia saattaa esiintyä neuromuskulaarista herkistymistä tai kouristuksia (erityisesti munuaisten vajaatoiminnassa).

Hoito

Yliannostustapauksessa piperasilliini-/tatsobaktaamihoito on lopetettava. Spesifistä antidootia ei tunneta.

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Piperasilliini on puolisynteettinen laajakirjainen penisilliini, jonka bakterisidinen vaikutus perustuu bakteerisolujen väliseinien (eng. septum) ja soluseinämän synteessin estoon. Tatsobaktaami, joka on rakenteellisesti sukua penisilliineille, estää monia beetalaktamaaseja, jotka yleensä aiheuttavat resistenssiä penisilliineille ja kefalosporiineille mutta se ei estä AmpC-entsyymejä tai metallobeetalaktamaaseja. Tatsobaktaami laajentaa piperasilliinin antibioottista kirjoa, jolloin lääke vaikuttaa myös moniin beetalaktamaasia tuottaviin bakteereihin, jotka ovat resistenttejä vain piperasilliinille.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

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

Resistenssimekanismi

Kaksi tärkeintä piperasilliiniin/tatsobaktaamiin kohdistuvaa resistenssimekanismia ovat:

- piperasilliinikomponentin inaktivoituminen sellaisten beetalaktamaasien toimesta, joita tatsobaktaami ei estä: 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 piperasilliinia/tatsobaktaamia kohtaan, erityisesti gramnegatiivisissa bakteereissa.

Raja-arvot

EUCAST-komitean (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) määrittelemät piperasilliinin/tatsobaktaamin kliiniset MIC-raja-arvot (EUCAST-komitean tulkintarajataulukko, versio 10,0, voimassa 1.1.2020 alkaen)
Herkkyyden arvioimiseksi tatsobaktaamin pitoisuus on vakio, 4 mg/l

Taudinaiheuttaja	Lajikohtaiset raja-arvot ($S \leq / R >$), mg/l (piperasilliinia)
<i>Enterobacterales</i> (aiemmin <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 0,001/16 ¹
<i>Staphylococcus</i> -lajit	- ²
<i>Enterococcus</i> -lajit	- ³
<i>Streptococcus</i> , ryhmät A, B, C ja G	- ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- ⁵
<i>Viridans</i> -ryhmän streptokokit	- ⁶
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- ⁷
Grampositiiviset anaerobit (ei <i>Clostridioides difficile</i>)	8/16

Gramnegatiiviset anaerobit	8/16
Ei-lajikohtaiset (PK/PD) raja-arvot	4/16

¹EUCAST on määritellyt useille lääkeaineille uudet raja-arvot, joiden mukaan villityypin organismit (organismit, joilla ei ole fenotyypisiä hankittuja resistenssimekanismeja lääkeaineelle) sijoitetaan luokkaan I ("Herkkä, iso annostus") luokan S ("Herkkä, standardi annostus") sijaan. Näiden organismi-lääkeaineyhdistelmien herkkyysrajoiksi on merkitty $S \leq 0,001$ mg/l, mikä on tietoisesti ilman mittausaluetta tehty valinta tulkintarajaksi.

²Useimmat stafylokokit tuottavat penisillinaasia, ja jotkin niistä ovat resistenttejä metisilliinille. Kumpikaan mekanismi ei tee niistä resistenttejä bentsyyliipenisilliinille, fenoksimetyyliipenisilliinille, ampisilliinille, amoksisilliinille, piperasilliinille ja tikarsilliinille. Stafylokokit, jotka osoittautuvat testissä herkiksi bentsyyliipenisilliinille ja kefoksitiinille, voidaan raportoida herkiksi kaikille penisillineille. Stafylokokit, jotka osoittautuvat testissä resistenteiksi bentsyyliipenisilliinille mutta herkiksi kefoksitiinille, ovat herkkiä beetalaktamaasin estäjien yhdistelmille, isoksatsolyliipenisilliinille (oksisilliinille, kloksasilliinille, dikloksasilliinille ja flukloksasilliinille) ja nafsilliinille. Suun kautta annettavia lääkeaineita annettaessa on huolellisesti varmistettava infektiokohdan riittävä altistus. Stafylokokit, jotka osoittautuvat testissä resistenteiksi kefoksitiinille, ovat resistenttejä kaikille penisillineille. Ampisilliinille herkkä *S. saprophyticus* on *mecA*-negatiivinen ja herkkä ampisilliinille, amoksisilliinille ja piperasilliinille (ilman beetalaktamaasin estäjää tai yhdessä sen kanssa).

³Herkkyys ampisilliinille, amoksisilliinille ja piperasilliinille (ilman beetalaktamaasin estäjää tai yhdessä sen kanssa) voidaan päätellä herkkydestä ampisilliinille. *E. faecalis* on harvoin resistentti ampisilliinille (vahvistettava MIC-testillä), mutta *E. faecium*-kannoissa resistenssi on yleistä.

⁴Streptokokkiryhmiä A, B, C ja G herkkyys penisillineille päätellään herkkydestä bentsyyliipenisilliinille, lukuun ottamatta fenoksimetyyliipenisilliiniä ja isoksatsolyliipenisilliiniä streptokokkiryhmän B osalta. Streptokokkiryhmiä A, B, C ja G eivät tuota beetalaktamaasia. Beetalaktamaasin estäjän lisäämisestä ei ole kliinistä lisähyötyä.

⁵Beetalaktamiresistenssimekanismien poissulkemiseksi on tehtävä seulontatesti 1 mikrog:n oksasilliinikiekoilla tai bentsyyliipenisilliinin MIC-testi. Jos seulontatuloksena on negatiivinen (oksisilliinin estorengas ≥ 20 mm tai bentsyyliipenisilliinin MIC-arvo $\leq 0,06$ mg/l), kaikki beetalaktamilääkkeet, joiden kliiniset raja-arvot ovat saatavilla, voidaan raportoida herkkäksi ilman lisätestejä, mukaan lukien ne, joissa on "Note"-merkintä. Tämä ei kuitenkaan koske kefakloria, joka täytyy raportoida (jos se raportoidaan) kuuluvan luokkaan I, "Herkkä, iso annostus". *Streptococcus pneumoniae* ei tuota beetalaktamaasia. Beetalaktamaasin estäjän lisäämisestä ei ole kliinistä lisähyötyä. Herkkyys päätelty ampisilliinin mukaan (MIC-arvo tai estorengas halkaisija).

⁶Bentsyyliipenisilliinille herkkien isolaattien herkkyys voidaan päätellä herkkydestä bentsyyliipenisilliinille tai ampisilliinille. Bentsyyliipenisilliinille resistenttien isolaattien herkkyys on päätelty ampisilliinista.

⁷Herkkyys voidaan päätellä amoksisilliini-klavulaanihaposta.

Herkkyys

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

Oleannaisten lajien ryhmittelyt piperasilliini-/tatsobaktaami-herkkyuden mukaan
YLEISESTI HERKÄT LAJIT
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit
<i>Enterococcus faecalis</i> (vain ampisilliini- tai penisilliiniherkät isolaatit)
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (vain metisilliiniherkät isolaatit)
<i>Staphylococcus</i> -lajit, <i>koagulaasinegatiiviset</i> (vain metisilliiniherkät isolaatit)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (B-ryhmän streptokokki)†
<i>Streptococcus pyogenes</i> (A-ryhmän streptokokki)†

<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Clostridium</i> -lajit <i>Eubacterium</i> -lajit Anaerobiset grampositiiviset kokit ^{††}
<u>Anaerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -ryhmä <i>Fusobacterium</i> -lajit <i>Porphyromonas</i> -lajit <i>Prevotella</i> -lajit
LAJIT, JOIDEN KOHDALLA HANKITTU RESISTENSSI SAATTAO OLLA ONGELMA
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumonia</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 pneumonia</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>Chlamydophilia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
[†] Streptokokit eivät ole beetalaktamaasia tuottavia bakteereja: niiden resistenssi johtuu penisilliiniä sitovien proteiinien (PBP) muutoksista, joten herkät isolaatit ovat herkkiä vain piperasilliinille. Penisilliiniresistenssia ei ole raportoitu <i>S. pyogenes</i> -lajilla. ^{††} Mukaan lukien <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> , ja <i>Peptostreptococcus spp.</i>

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Sekä piperasilliini että tatsobaktaami sitoutuvat noin 30-prosenttisesti plasman proteiineihin. Piperasilliini ja tatsobaktaami eivät kumpikaan vaikuta toistensa proteiineihin sitoutumiseen. 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 aivo-selkäydinnesteeseen on vähäistä potilailla, joiden aivokalvot eivät ole tulehtuneet.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Annosteltu piperasilliinieritty 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 piperasilliinia/tatsobaktaamia kerta-annoksena tai toistuvina annoksina, piperasilliinin ja tatsobaktaamin puoliintumisaika plasmassa oli 0,7–1,2 tuntia. Siihen ei vaikuttanut annoksen suuruus eikä infuusion kesto. Kun puhdistuma munuaisten kautta vähenee, sekä piperasilliinin että tatsobaktaamin eliminaation puoliintumisajat pitenevät.

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

Erityisryhmät

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

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

Hemodialyysi poistaa 30–50 % piperasilliinista/tatsobaktaamista; tämän lisäksi 5 % tatsobaktaamiannoksesta poistuu tatsobaktaamin metaboliittina. Peritoneaaldialyysi poistaa noin 6 % piperasilliiniannoksesta ja 21 % tatsobaktaamiannoksesta, 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 pediatrisilla potilailla arvioitiin olevan 80 % tästä arvosta. Populaation keskimääräinen piperasilliinin jakautumistilavuus (SE) on 0,243 (0,011) l/kg ja on iästä riippumaton.

Iäkkäät

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

Rotu

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Piperasilliinin/tatsobaktaamin karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

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

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

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

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

Ringerin laktaattiliuos ei ole yhteensopiva piperasilliinin/tatsobaktaamin kanssa.

Piperasilliinia/tatsobaktaamia ei saa lisätä verivalmisteisiin eikä albumiinihydrolysaattiin.

6.3 Kesto aika

Avaamattomana: 2 vuotta

Käyttöönvalmistuksen jälkeen:

Käyttöönvalmistuksen jälkeen valmiste on osoitettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan, kun sitä säilytetään jääkaapissa 2–8 °C lämpötilassa.

Käyttöönvalmistuksen ja laimennuksen jälkeen:

Käyttöönvalmistuksen ja laimennuksen jälkeen valmiste on osoitettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 48 tunnin ajan, kun sitä säilytetään jääkaapissa 2–8 °C lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Valmistetta säilytetään normaalisti kuitenkin enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttöönvalmistus tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Käyttövalmiin/laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Tyyppi I lasista valmistettu injektiopullo (20 ml), jossa bromobutyylimuovipulppa ja alumiinikorkki, jossa polypropeeninen repäisyosa.

Tyyppi II lasista valmistettu injektiopullo (50 ml), jossa bromobutyylimuovipulppa ja alumiinikorkki, jossa polypropeeninen repäisyosa.

Pakkauskoost: 1 x 1 injektiopullo, 5 x 1 injektiopullo, 10 x 1 injektiopullo, 12 x 1 injektiopullo

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Laskimonsisäinen käyttö

Sekoita käyttövalmiiksi lisäämällä kuhunkin injektiopulloon alla olevassa taulukossa esitetty määrä yhteensopivaa liuotinta.

Naputa injektiopulloa kevyesti, niin että pohjaan ja seinämiin tarttunut kuiva-aine irtoaa. Kastele injektiopullon sisäpinta kauttaaltaan liuksella ravistelemalla injektiopulloa jatkuvasti. Ravistele, kunnes kuiva-aine on liennut. Liuos saadaan yleensä käyttövalmiiksi 5–10 minuutissa (ks. yksityiskohtaisia käsittelyohjeita alla).

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

*Käyttövalmiiksi sekoittamiseen käytettävät yhteensopivat liuottimet:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioneste, liuos
- Injektionesteisiin käytettävä vesi⁽¹⁾

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

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

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

- Injektionesteisiin käytettävä vesi⁽¹⁾
- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioneste, liuos
- 5 % dekstroosi

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
3400 Hillerød
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

2 g/0,25 g: 23089

4 g/0,5 g: 23090

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03.11.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.09.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Piperacillin/Tazobactam Stragen 2 g/0,25 g
Varje injektionsflaska innehåller 2 g piperacillin (som natriumsalt) och 0,25 g tazobaktam (som natriumsalt).

Piperacillin/Tazobactam Stragen 4 g/0,5 g
Varje injektionsflaska innehåller 4 g piperacillin (som natriumsalt) och 0,5 g tazobaktam (som natriumsalt).

Hjälpämne med känd effekt
2 g/0,25 g: 108 mg (4,7 mmol) natrium
4 g/0,5 g: 216 mg (9,4 mmol) natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning
Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Vuxna och ungdomar

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

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

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

Barn i åldrarna 2 till 12 år

- Komplexerade intraabdominella infektioner

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

Officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Vuxna och ungdomar

Infektioner

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

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

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

Be handlingsfre kvens	Piperacillin/Tazobactam 4 g/0,5 g
Var 6:e timme	Svår pneumoni
	Neutropena vuxna med feber som misstänks bero på en bakterieinfektion.
Var 8:e timme	Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
	Komplicerade intraabdominella infektioner
	Hud- och mjukdelsinfektioner (inklusive diabetesfotinfektioner)

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.2).

Dosering hos äldre patienter

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

Pediatrik population (2–12 års ålder)

Infektioner

I nedanstående tabell sammanfattas behandlingsfrekvens och dos per kroppsvikt för barn som är 2–12 år per indikation eller tillstånd:

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

* Får inte överskrida maximum 4 g/0,5 g per dos under 30 minuter.

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

Användning till barn under 2 år

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

Inga data från kontrollerade kliniska studier finns tillgängliga.

Behandlingslängd

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

Administreringsväg

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

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

För anvisningar om beredning, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna, något annat penicillin – antibakteriellt medel eller mot något hjälpämne.

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Innan behandling inleds med Piperacillin/Tazobactam ska noggrann förfrågan göras om tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, andra beta-laktampreparat (t.ex. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem) och andra allergener. Allvarliga och i vissa fall dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska/anafylaktoida [inklusive chock] reaktioner) har rapporterats hos patienter som har behandlats med penicilliner bland annat piperacillin/tazobaktam. Det är mera sannolikt att dessa reaktioner inträffar hos personer med tidigare känslighet mot flera allergener. Svåra överkänslighetsreaktioner kräver utsättning av antibiotikumet och kan kräva administrering av epinefrin och andra akutåtgärder.

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

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

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

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

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

Piperacillin/tazobaktam är potentiellt nefrotiskt (se avsnitt 4.8) och försiktighet måste därför iaktas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys. Den intravenösa dosen och administreringsintervallen ska justeras efter graden av njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2).

I en sekundär analys av data från en stor randomiserad kontrollerad multicenterstudie där den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) undersöktes efter administrering av vanliga typer av

antibiotika hos kritiskt sjuka patienter, konstaterades att användning av piperacillin/tazobaktam kopplades till en lägre grad av reversibel GFR-förbättring än andra antibiotika. Slutsatsen av denna sekundära analys var att piperacillin/tazobaktam var en orsak till fördröjd återhämtning av njurfunktionen hos dessa patienter.

Behandling med en kombination av piperacillin/tazobactam och vankomycin har kopplats till en ökad incidens av akuta njurskador (se avsnitt 4.5).

Hemofagocytisk lymfohistiocytos (HLH)

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

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 108 mg respektive 216 mg natrium per flaska Piperacillin/Tazobactam Stragen 2 g/0,25 g respektive 4 g/0,5 g, vilket motsvarar 5,4 % respektive 10,8 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av natrium. Den maximala dagliga dosen av produkten innehåller motsvarande 43,2 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av natrium. Piperacillin/Tazobactam Stragen anses ha ett högt natriuminnehåll. Detta ska beaktas särskilt för patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Icke-depolariserande muskelrelaxerande medel

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

Orala antikoagulantia

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

Metotrexat

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

Probenecid

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

Aminoglykosider

Piperacillin, antingen som monoterapi eller tillsammans med tazobaktam, ändrade inte signifikant farmakokinetiken för tobramycin hos patienter med normal njurfunktion och med lindrig eller måttlig

njurinsufficiens. Farmakokinetiken för piperacillin, tazobaktam och M1-metaboliten ändrades inte heller signifikant genom administrering av tobramycin.

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

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

Vankomycin

Studier har påvisat en ökad incidens av akuta njurskador hos patienter som behandlats med samtidig administrering av piperacillin/tazobactam och vankomycin jämfört med patienter som endast fått vankomycin (se avsnitt 4.4). Vissa av dessa studier har påvisat att denna interaktion är vankomycindosberoende.

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats mellan piperacillin /tazobactam och vankomycin.

Effekter på laborietester

Icke-enzymatiska metoder för mätning av glukos i urin kan leda till falskt positiva resultat liksom med andra penicilliner. Därför krävs enzymatisk mätning av glukos i urin vid behandling med Piperacillin/Tazobactam Stragen.

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

Direkt Coombs test kan vara positivt.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Piperacillin och tazobaktam passerar placenta. Piperacillin/tazobaktam ska användas under graviditet endast då det är tydligt indicerat, dvs. endast om den förväntade nyttan uppväger de möjliga riskerna för den gravida kvinnan och fostret.

Amning

Piperacillin utsöndras i låga koncentrationer i bröstmjölk. Koncentrationerna av tazobaktam i bröstmjölk har inte studerats. Kvinnor som ammar ska behandlas endast om den förväntade nyttan uppväger de möjliga riskerna för kvinnan och barnet.

Fertilitet

En fertilitetsstudie på råttor visade ingen effekt på fertilitet och parning efter intraperitoneal administrering av tazobaktam eller kombinationen piperacillin/tazobaktam (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

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

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

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

Organsystemklass	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*		pseudomembranös 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		sömlöshet			
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk			
Blodkärl			hypotoni, tromboflebit, flebit, blodvallning		
Andningsvägar, bröstorg och				epistaxis	lungeosinofili

mediastinum					
Magtarmkanalen	diarré	buksmärta, kräkning, illamående, förstoppning, dyspepsi		stomatit	
Lever och gallvägar					hepatit*, gulsot
Hud och subkutan vävnad		utslag, klåda	erythema multiforme*, nässelfeber, makulopapulärt utslag*	toxisk epidermal nekrolys*	Stevens-Johnsons syndrom*, exfoliativ dermatit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS)*, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)*, bullös dermatit, purpura
Muskuloskeletala systemet och bindväv			artralgi, myalgi		
Njurar och urinvägar					njursvikt, tubulointerstitiell nefrit*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		feber, reaktion vid injektionsstället	frossa		
Undersökningar		förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, sänkt totalt blodprotein, sänkt blodalbumin, positivt direkt Coombs-test, förhöjt blodkreatinin, förhöjt alkalinfosfat i	sänkt blodglukos, förhöjt blodbilirubin, förlängd protrombintid		förlängd blödningstid, förhöjt gamma-glutamyltransferas

		blodet, förhöjt blodurea, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid			
--	--	---	--	--	--

*Biverkning som identifierats efter marknadsföring

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

Behandling

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

Behandlingen ska vara understödjande och symptomatisk enligt patientens kliniska bild.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemisk användning, kombinationer av penicilliner, inklusive beta-laktamshämmare

ATC-kod: J01CR05

Verkningsmekanism

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

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

Resistensmekanism

De två huvudsakliga resistensmekanismerna för piperacillin/tazobaktam är:

- Inaktivering av piperacillin-komponenten av de beta-laktamaser som inte hämmas av tazobaktam: beta-laktamaser i molekylklass B, C och D. Dessutom ger tazobaktam inte skydd mot beta-laktamaser med utökat spektrum (ESBL) i enzymgrupperna molekylklass A och D.
- Förändring av penicillinbindande proteiner (PBP) som resulterar i minskning av piperacillinets affinitet för det molekylära målet i bakterierna.

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

Brytpunkter

EUCAST kliniska MIC-brytpunkter för piperacillin/tazobaktam (EUCAST kliniska brytpunkter, tabellversion 10.0, giltig från 2020-01-01). För känslighetstest är koncentrationen tazobaktam konstant vid 4 mg/l

Patogen	Artrelaterade brytpunkter (S≤/R>), mg/L piperacillin
<i>Enterobacterales</i> (tidigare <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0,001/16 ¹
<i>Staphylococcus</i> -arter	- ²
<i>Enterococcus</i> -arter	- ³
<i>Streptococcus</i> grupp A, B, C och G	- ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- ⁵
Viridans streptococci	- ⁶
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- ⁷
Grampositiva anaerober (förutom <i>Clostridioides difficile</i>)	8/16
Gramnegativa anaerober	8/16
Icke artrelaterade brytpunkter	4/16
¹ För ett flertal läkemedel har EUCAST introducerat brytpunkter som kategoriserar vildtypsorganismer (organismer utan fenotypiskt detekterbara förvärvade resistensmekanismer mot läkemedlet) som "Känslig vid ökad exponering (I)" i stället för "Känslig vid standarddosering (S)". Känslighetsbrytpunkterna för dessa kombinationer av	

organism-läkemedel listas som arbiträra brytpunkter ”utanför skalan”: $S \leq 0.001$ mg/L.

²De flesta stafylokocker är penicillinasproducenter, och vissa är meticillinresistenta.

Endera av dessa mekanismer innebär resistens mot bensylpenicillin, fenoximetylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin och tikarcillin. När tester visar att stafylokocker är känsliga för bensylpenicillin och cefoxitin, kan de rapporteras som känsliga för alla penicillintyper. Stafylokocker som i tester visar sig vara resistenta mot bensylpenicillin men känsliga för cefoxitin är känsliga för betalaktamshämmare-kombinationer, isoxazolylicin (oxacillin, kloxacillin, dikloxacillin och flukloxacillin) och nafcillin. För läkemedel som ges oralt ska särskild noggrannhet iaktas för att säkerställa tillräcklig exponering vid infektionsstället. Stafylokocker som i tester visar sig vara resistenta mot cefoxitin är resistenta mot alla penicillintyper.

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

³Känslighet för ampicillin, amoxicillin och piperacillin med eller utan betalaktamshämmare kan härledas från ampicillin. Ampicillinresistens är ovanligt för *E. faecalis* (bekräftas med MIC) men vanligt för *E. faecium*.

⁴Känsligheten hos streptokockgrupperna A, B, C och G för penicilliner härleds från bensylpenicillinkänsligheten, med undantag för fenoxymetylpenicillin och isoxazolylicin för streptokockgrupp B. Streptokockgrupperna A, B, C och G producerar inte betalaktamas. Tillägg av en betalaktamshämmare ger ingen ytterligare klinisk nytta.

⁵Oxacillin 1 µg-diskscreentest eller MIC-test för bensylpenicillin ska användas för att utesluta betalaktamresistensmekanismer. Om screentestet är negativt (oxacillinhämmningszon ≥ 20 mm, eller bensylpenicillin-MIC $\leq 0,06$ mg/L) kan alla betalaktamedel för vilka kliniska brytpunkter listas (inklusive de med ”not”) rapporteras som känsliga utan vidare testning. Detta gäller dock inte cefaclor som (om det rapporteras) ska rapporteras som ”känslig vid ökad exponering” (I). *Streptococcus pneumoniae* producerar inte betalaktamas. Tillägg av en betalaktamshämmare ger ingen ytterligare klinisk nytta. Känslighet härleds från ampicillin (MIC eller zondiameter).

⁶För isolat som är känsliga för bensylpenicillin kan känslighet härledas från bensylpenicillin eller ampicillin. För isolat som är resistenta mot bensylpenicillin kan känslighet härledas från ampicillin.

⁷Känslighet kan härledas från amoxicillin-klavulansyra.

Känslighet

Prevalensen för förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för valda arter och lokal information om resistens är önskvärd, speciellt vid behandling av svåra infektioner. Om nödvändigt ska expert konsulteras när den lokala prevalensen för resistens är sådan att nyttan med medlet mot åtminstone vissa typer av infektioner är ifrågasatt.

Grupper av relevanta arter enligt känslighet för piperacillin/tazobaktam
VANLIGTVIS KÄNSLIGA ARTER
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (endast ampicillin- eller penicillinkänsliga isolat) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (endast meticillinkänsliga isolat) <i>Staphylococcus</i> -arter, <i>koagulasnegativ</i> (endast meticillinkänsliga isolat) <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupp B-streptokocker) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (grupp A-streptokocker) [†]
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>

<i>Proteus mirabilis</i>
Anaeroba grampositiva mikroorganismer <i>Clostridium</i> -arter <i>Eubacterium</i> -arter Anaeroba grampositiva kocker ^{††}
Anaeroba gramnegativa mikroorganismer <i>Bacteroides fragilis</i> -gruppen <i>Fusobacterium</i> -arter <i>Porphyromonas</i> -arter <i>Prevotella</i> -arter
ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM
Aeroba grampositiva mikroorganismer <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] <i>Streptococcus viridans</i> -grupp [†]
Aeroba gramnegativa mikroorganismer <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> -arter <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> -arter
NATURLIGT RESISTENTA ARTER
Aeroba grampositiva mikroorganismer <i>Corynebacterium jeikeium</i>
Aeroba gramnegativa mikroorganismer <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> -arter <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Övriga mikroorganismer <i>Chlamydophilia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
[†] Streptokocker är inte betalaktamasproducerande bakterier. Resistens hos dessa organismer beror på förändringar i penicillinbindande proteiner (PBP), och känsliga isolat är därför endast känsliga för piperacillin. Penicillinresistens har inte rapporterats för <i>S. pyogenes</i> . ^{††} Inklusivt <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> och <i>Peptostreptococcus spp.</i>

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

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

Biotransformation

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

Eliminering

Piperacillin och tazobaktam elimineras via 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 desetyl-piperacillin utsöndras även via gallan.

Efter enkeldos eller upprepad dosering av piperacillin/tazobaktam till friska försökspersoner, varierade halveringstiden i plasma för piperacillin och tazobaktam mellan 0,7 och 1,2 timmar och den påverkades inte av dos eller infusionstid. Elimineringshalveringstiden för både piperacillin och tazobaktam ökar med minskande njurclearance.

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

Särskilda populationer

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

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

Hemodialys avlägsnar 30 % till 50 % av piperacillin-/tazobaktamdosen och ytterligare 5 % av tazobaktamdosen försvinner i form av tazobaktams metabolit. Peritonealdialys avlägsnar omkring 6 % av piperacillindosen och 21 % av tazobaktamdosen och ytterligare upp till 18 % av tazobaktamdosen försvinner i form av tazobaktams metabolit.

Pediatrik population

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

Äldre patienter

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

Etniskt ursprung

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

Peri-/postnatal utveckling var försämrade (lägre vikt hos avkomman, ökat antal dödfödselar, högre dödlighet hos avkomman) samtidigt med toxicitet hos modern efter intraperitoneal administrering av tazobaktam eller kombinationen piperacillin/tazobaktam till råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga

6.2 Inkompatibiliteter

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

När piperacillin/tazobaktam används samtidigt med andra antibiotika (t ex aminoglykosider), måste läkemedlen administreras var för sig. Om piperacillin/tazobaktam blandas med en aminoglykosid *in vitro* kan detta resultera i betydande inaktivering av aminoglykosiden.

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

Piperacillin/tazobaktam ska ges genom ett infusionsset åtskilt från andra läkemedel om kompatibilitet inte visats.

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

Ringer laktatlösning är inte kompatibel med piperacillin/tazobaktam.

Piperacillin/tazobaktam ska inte sättas till blodprodukter eller albuminhydrolysat.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad: 2 år

Efter beredning

Efter beredning har kemisk och fysikalisk stabilitet visats i 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2 °C -8°C).

Efter beredning och spädning:

Efter beredning och spädning har kemisk och fysikalisk stabilitet visats i 48 timmar vid förvaring i kylskåp (2 °C -8°C).

Ur mikrobiologisk synvinkel skall produkten användas omedelbart efter öppnandet. Om produkten inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring skall normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C-8°C, såvida spädningen inte utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C

För förvaringsanvisningar för färdigberedd/utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Piperacillin/Tazobactam Stragen 2 g/0,25 g:

- Typ I injektionsflaskor (20 ml) av glas med brombutylgummikork och aluminiumöverdrag med flip-off lock av polypropen.

-

Piperacillin/Tazobactam Stragen 4 g/0,5 g:

- Typ II injektionsflaskor (50 ml) av glas med brombutylgummikork och aluminiumöverdrag med flip-off lock av polypropen.

Förpackningsstorlekar: 1 x 1 injektionsflaska, 5 x 1 injektionsflaska, 10 x 1 injektionsflaska, 12 x 1 injektionsflaska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Intravenöst bruk

Bered varje injektionsflaska med den volym spädningsmedel som anges i nedanstående tabell. Använd en av de kompatibla lösningsmedlen för beredning.

Bered lösningen genom att knacka lätt på flaskan så att pulvret lossnar från botten och sidorna. Fukta hela insidan på injektionsflaskan med lösningsmedlet under konstant omskakning, och skaka tills allt pulver är löst. Pulvret löses vanligtvis upp inom 5 till 10 minuter (uppgifter om hantering finns nedan).

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

***Kompatibla lösningsmedel för beredning:**

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridinjektionsvätska, lösning

- Vatten för injektionsvätskor⁽¹⁾

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

De färdigberedda lösningarna dras upp från injektionsflaskan med en spruta. Vid beredning enligt anvisningarna kommer det innehåll från injektionsflaskan som dras upp i sprutan att ge den angivna mängden piperacillin och tazobaktam.

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

- Vatten för injektionsvätskor
- 0,9 % (9 mg/ml) natriumklorid injektionsvätska, lösning
- Glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning

Endast för engångsbruk. Oanvänd lösning skall destrueras.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
DK-3400 Hillerød
Danmark
Tel: +45 48108810
E-post: info@stragen.dk

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 g/0,25 g: 23089

4 g/0,5 g: 23090

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03.11.2008

Datum för förnyat godkännande: 19.09.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.12.2021