

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Piperacillin/Tazobactam Stada 2 g/0,25 g injektiopullo sisältää piperasilliinatriumia määrän, joka vastaa 2 g piperasilliinia ja tatsobaktaaminatriumia määrän, joka vastaa 0,25 g tatsobaktaamia.

Yksi Piperacillin/Tazobactam Stada 4 g/0,5 g injektiopullo sisältää piperasilliinatriumia määrän, joka vastaa 4 g piperasilliinia ja tatsobaktaaminatriumia määrän, joka vastaa 0,5 g tatsobaktaamia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi Piperacillin/Tazobactam Stada 2 g/0,25 g injektiopullo sisältää 4,7 mmol (108 mg) natriumia.

Yksi Piperacillin/Tazobactam Stada 4 g/0,5 g injektiopullo sisältää 9,4 mmol (216 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Piperacillin/Tazobactam Stada -valmistetta käytetään seuraavien infektioiden hoitoon aikuisilla 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 bakteremiapotilaiden hoito, joilla bakteremian kanssa samanaikaisesti esiintyy tai epäillään esiintyvän jokin edellä mainituista infektiosta.

Piperacillin/Tazobactam Stada -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.

Lapset (2–12-vuotiaat)

- Komplisoituneet vatsan alueen infektiot

Piperacillin/Tazobactam Stada -valmistetta 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 ja tatsobaktaamin yhdistelmän annos ja annostiheys riippuvat infektion vaikeusasteesta ja sijainnista sekä sen aiheuttajaksi epäillyistä patogeeneista.

Aikuiset ja nuoret

Infektiot

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

Sairaalasynntyisen keuhkokuumeen ja neutropeenisten potilaiden bakteeri-infektion hoitoon suositeltu annos on 4 g piperasilliinia ja 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 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 antaa yksi 2 g/0,25 g:n 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).

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat (2–12-vuotiaat)

Infektiot

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

| Annos painokiloa kohti sekä annostiheys | Käyttöaihe/hoidettava sairaus |
|---|--|
| 80 mg piperasilliinia ja 10 mg tatsobaktaamia painokiloa kohti / 6 tunnin välein | Kuumeiset neutropeeniset lapset, kun kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektioista* |
| 100 mg piperasilliinia ja 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; annosta sekä annosväliä on tarvittaessa muutettava niiden mukaisesti):

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

Hemodialyysia saaville lapsille tulee lisäksi antaa yksi lisäannos 40 mg piperasilliinia ja 5 mg tatsobaktaamia / kg kunkin dialyysikerran jälkeen.

Käyttö alle 2-vuotiaille lapsille

Piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmän 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.

Antotapa

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

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

Ohjeet lääkevalmisteiden saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai jollekin muulle penisilliiniryhmän bakteerilääkkeelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aiemmat vaikeat akuutit yliherkkyysreaktiot joillekin muille beetalaktaamiryhmän aktiivisille aineille (esim. kefalosporiinit, monobaktaamit tai karbapeneemit).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valittaessa yksittäisen potilaan hoitomuodoksi piperasilliinin ja tatsobaktaami yhdistelmä on

huomioitava laajakirjoisen puolisynteettisen penisilliinin käytön soveltuvuus seikkojen kuten infektion vakavuuden ja muille asianmukaisille antibakteriaalisille aineille ilmenevän resistenssin perusteella.

Ennen Piperacillin/Tazobactam Stada -hoidon aloittamista on selvítettävä 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 piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmää, saaneilla potilailla. Näitä reaktioita ilmenee todennäköisemmin henkilöillä, joilla on aikaisemmin esiintynyt herkkyyttä monille allergeeneille. Vakavissa yliherkkyysoireissa antibioottihoito on lopetettava. Tilanne saattaa myös vaatia adrenaliinin antoa ja muita hätätoimenpiteitä.

Piperacillin/Tazobactam Stada voi aiheuttaa vaikea-asteisia ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä, yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy ihottuma, häntä pitää tarkkailla huolellisesti. Piperacillin/Tazobactam Stada -hoito on lopetettava, mikäli leesiot pahenevat.

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

Piperacillin/Tazobactam Stada -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, trombosyyttiaggregaatiossa 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 suurilla annoksilla käytettäessä, erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH)

HLH-tapauksia on ilmoitettu potilailla, joita on hoidettu piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmällä, 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 piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmällä on lopetettava.

Piperacillin/Tazobactam Stada 2 g/0,25 g sisältää 108 mg natriumia per injektio-pullo, mikä vastaa 5,4 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Piperacillin/Tazobactam Stada 4 g/0,5 g sisältää 216 mg natriumia per injektio-pullo, mikä vastaa 10,8 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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

Munuaisten vajaatoiminta

Koska piperasilliiniin ja tatsobaktaamin yhdistelmä voi olla munuaistoksinen (ks. kohta 4.8), sitä on käytettävä varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai jotka tarvitsevat hemodialyysia. Laskimoon annettavaa annosta ja annosväliä on muutettava munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaan (ks. kohta 4.2).

Toissijaisessa analyysissä, jossa tutkittiin tehohoitopotilaiden glomerulusten suodatusnopeutta (GFR) usein käytettyjen antibioottien annon jälkeen suuren satunnaistetun ja kontrolloidun monikeskustutkimuksen tietojen perusteella, GFR korjaantui vähemmän piperasilliiniin ja tatsobaktaamin yhdistelmää saaneilla kuin muita antibiootteja saaneilla. Tämän toissijaisen analyysin johtopäätös oli, että näissä potilaissa munuaistoiminnan elpymisen pitkittyminen johtui piperasilliiniin ja tatsobaktaamin yhdistelmästä.

Piperasilliiniin ja tatsobaktaamin yhdistelmän yhteiskäyttöön vankomysiiniin kanssa saattaa liittyä lisääntynyt akuutin munuaisvaurion ilmaantuvuus (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit

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

Antikoagulantit

Kun käytetään samanaikaisesti hepariiniin, 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 piperasilliiniin ja tatsobaktaamin yhdistelmän samanaikainen anto aiheuttaa sekä piperasilliiniin että tatsobaktaamin puoliintumisajan pitenemisen ja munuaispuhdistuman vähenemiseen. Tämä ei kuitenkaan vaikuta kummankaan lääkeaineen huippupitoisuuteen plasmassa.

Aminoglykosidit

Piperasilliini, yksinään tai tatsobaktaamin kanssa käytettynä, ei merkittävästi muuttanut tobramysiiniin farmakokinetiikkaa potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta tai lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Tobramysiiniin anto ei myöskään merkittävästi muuttanut piperasilliiniin, tatsobaktaamin ja M1-metaboliitin farmakokinetiikkaa.

Tobramysiiniin ja gentamisiiniin inaktivoitumista piperasilliiniin vaikutuksesta on havaittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Lisätietoja piperasilliiniin ja tatsobaktaamin yhdistelmän annostelusta aminoglykosidien kanssa, ks. kohdat 6.2 ja 6.6.

Vankomysiini

Tutkimuksissa on havaittu akuuttien munuaisvaurioiden ilmaantuvuuden olevan suurempi sellaisilla potilailla, joille annetaan samanaikaisesti piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmää ja vankomysiiniä, kuin potilailla, jotka saavat pelkkää vankomysiiniä (ks. kohta 4.4). Joissakin näistä tutkimuksista on raportoitu yhteisvaikutuksen olevan riippuvainen vankomysiinin annoksesta.

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

Vaikutukset laboratorikokeisiin

Virtsan glukoosimääritykseen käytettävät ei-entsymaattiset menetelmät saattavat antaa virheellisen positiivisen tuloksen, kuten muidenkin penisilliinien kohdalla. Siksi virtsan glukoosimääritykseen on käytettävä entsymaattista menetelmää piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmähoidon 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.

Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA -testit saattavat antaa virheellisiä positiivisia tuloksia piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmähoitoa saavilla potilailla. Non-*Aspergillus* polysakkaridien ja polyfuranosien ristireaktioita on raportoitu BioRad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA -testissä.

Piperacillin/Tazobactam STADA -hoitoa saavien potilaiden edellä mainituissa testeissä saamat positiiviset tulokset on varmistettava muilla diagnostisilla menetelmillä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmän 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. Piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmää 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 rintamaidosta 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 fertiiliteettitutkimuksessa ei havaittu mitään vaikutuksia fertiiliteetissä tai pariutumisessa, kun rotille oli annettu intraperitoneaalisesti tatsobaktaamia tai piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmää (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus on ripuli (jota 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 esiintymistiheyksiä 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) | Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) |
|--|---------------------------|--|---|---|--|
| Infektiot | | Candida-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 | | | sekavuustila* |
| Hermosto | | päänsärky | kouristuskohtaus* | | |
| Verisuonisto | | | hypotensio, flebiitti, tromboflebiitti, punastuminen | | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | | nenäverenvuoto | eosinofiilinen keuhkokuume |
| Ruoansulatuselimistö | ripuli | vatsakipu, oksentelu, ummetus, pahoinvointi, dyspepsia | | stomatiitti | |
| Maksa ja sappi | | | | | hepatiitti*, ikterus |

| | | | | | |
|--|--|--|---|-------------------------------------|--|
| Iho ja ihonalainen kudos | | ihottuma, kutina | erythema multiforme*, urtikaria, makulopapulaarinen ihottuma* | toksinen epidermaalinen nekrolyysi* | Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, kesivä ihottuma, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)*, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi*, rakkulaihottuma, purppura |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | nivelkipu, lihaskipu | | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | | | munuaisten vajaatoiminta, tubulointerstiaalinen nefriitti* |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | kuume, injektiokohdan reaktio | vilunväristykset | | |
| Tutkimukset | | kohonnut veren alaniiniamiinotransferaasin pitoisuus, kohonnut veren aspartaattiamiinotransferaasin pitoisuus, pienentynyt veren kokonaisproteiinipitoisuus, pienentynyt veren albumiinipitoisuus, positiivinen suora Coombsin koe, kohonnut veren kreatiniinipitoisuus, kohonnut veren alkalisin fosfaatin pitoisuus, kohonnut veren ureapitoisuus, pidentynyt veren aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika | pienentynyt veren glukoosipitoisuus, kohonnut veren bilirubiinipitoisuus, pidentynyt protrombiiniaika | | pienentynyt vuotoaika, kohonnut gammaglutamyyli-transferaasipitoisuus |

*haittavaikutus todettu valmisteen markkinoille tulon jälkeen

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

Beetalaktaamiantibiottien luokkavaikutukset

Beetalaktaamiantibiooteista, mukaan lukien piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmästä, saattaa aiheutua enkefalopatian manifestaatioita ja kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmän yliannostustapauksia on raportoitu valmisteen markkinoille saattamisen jälkeen. Useimpia näihin tapauksiin liittyneistä oireista, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia on raportoitu myös tavanomaisia suositeltuja annoksia käytettäessä. Potilailla, joille annetaan suositeltua suurempia laskimonsisäisiä annoksia saattaa esiintyä neuromuskulaarista herkistymistä tai kouristuksia (erityisesti munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä).

Hoito

Yliannostustapauksessa piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmähoito 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: Systemiset bakteerilääkkeet, penisilliinien yhdistelmävalmisteet, myös beetalaktamaasin estäjät, ATC-koodi: J01CR05

Vaikutusmekanismi

Piperasilliini on puolisynteettinen laajakirjainen penisilliini, jonka bakterisidinen vaikutus perustuu bakteerisolujen väliseinien (engl. septum) ja soluseinämän synteessin estoon.

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

piperasilliinille.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Ajan, jona plasman piperasilliinipitoisuus pysyy suurempana 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 piperasilliiniin/tatsobaktaamin herkkyysrajat (kliiniset MIC-rajat) (v. 11.0, voimassa 1.1.2021 lähtien). 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>) | 8/8 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | $< 0,001/16^1$ |
| <i>Staphylococcus</i> -lajit | $-^2$ |
| <i>Enterococcus</i> -lajit | $-^3$ |
| Ryhmiä A, B, C ja G streptokokit | $-^4$ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | $-^5$ |
| Viidans-ryhmän streptokokit | $-^6$ |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 0,25/0,25 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | $-^7$ |
| Grampositiiviset anaerobit (paitsi <i>Clostridioides difficile</i>) | 8/16 |
| Gramnegatiiviset anaerobit | 8/16 |
| <i>Achromobacter xylosoxidans</i> | 4/4 |
| Ei-lajikohtaiset (PK/PD) raja-arvot | 8/16 |

¹ EUCAST on määrittänyt monille taudinaiheuttajille raja-arvot, jotka luokittelevat villin tyypin organismit (organismit, joilla ei ole fenotyyppisesti havaittavissa olevia hankittuja resistenssimekanismeja ainetta kohtaan) luokkaan ”Herkkä suurella annoksella (I)” luokan ”Herkkä tavanomaisella annoksella (S)” sijaan. Näille organismi-lääkeaineyhdistelmille herkkyysraja-arvot ilmoitetaan satunnaisesti valittuina ”asteikon ulkopuolisina” raja-arvoina $S \leq 0,001$ mg/l.

² Useimmat stafylokokit tuottavat penisilliinaasia, ja osa niistä on metisilliinille resistenttejä. Molemmista mekanismeista seuraa, että ne ovat resistenttejä bentsyylipenisilliinille, fenoksimetyylipenisilliinille, ampisilliinille, amoksisilliinille, piperasilliinille ja tikarsilliinille. Stafylokokit, jotka todetaan testissä herkiksi bentsyylipenisilliinille ja kefoksitiinille, voidaan raportoida herkiksi kaikille penisilliineille. Stafylokokit, jotka todetaan testissä resistenteiksi bentsyylipenisilliinille, mutta herkiksi kefoksitiinille, ovat herkkiä beetalaktamaasin estäjien yhdistelmille, isoksatsolylipenisilliineille (oksailliini, kloksasilliini, dikloksasilliini ja flukloksasilliini) ja nafsilliinille. Suun kautta annettavien lääkemuojojen kohdalla on huolehdittava siitä, että altistus infektiokohdassa on riittävä. Stafylokokit, jotka todetaan testissä resistenteiksi kefoksitiinille, ovat resistenttejä kaikille penisilliineille.

Useimmat koagulaasinegatiiviset stafylokokit tuottavat penisilliinaasia ja jotkut ovat metisilliiniresistenttejä.

Kumpi tahansa mekanismi tekee niistä resistenttejä bentsyylipenisilliinille, fenoksimetyylipenisilliinille, ampisilliinille, amoksisilliinille, piperasilliinille ja tikarsilliinille. Mikään tällä hetkellä saatavilla oleva menetelmä ei pysty luotettavasti havaitsemaan penisilliinaasituotantoa koagulaasinegatiivisissa stafylokokkeissa, mutta metisilliiniresistenssi voidaan havaita kefoksitiinilla edellä kuvatulla tavalla. 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-määrittelyllä) mutta tavallista *E. faecium* -lajilla.

⁴ A-, B-, C- ja G-ryhmien streptokokkien herkkyys penisilliineille on päätelty bentsyylipenisilliinierkkyudesta, poikkeuksena fenoksimetyylipenisilliini ja isoksatsolyylipenisilliini B-ryhmän streptokokkien osalta. Ryhmien A, B, C ja G streptokokit eivät tuota beetalaktamaasia. Beetalaktamaasin estäjän käyttö ei tuota kliinistä lisähyötyä.

⁵ Kiekkoherkkyysmenetelmää 1 mikrogramman oksasilliinikiekolla tai bentsyylipenisilliinin MIC-määrittästä tulee käyttää, jotta voidaan poissulkea beetalaktaamiresistenssimekanismit. Kun seulontatulokset on negatiivinen (oksasilliinin estokehä ≥ 20 mm tai bentsyylipenisilliinin MIC-arvo $\leq 0,06$ mg/l) kaikki beetalaktaamiyhdisteet, joille kliiniset raja-arvot ovat saatavana, myös huomiotavaksi merkityt, voidaan ilmoittaa herkiksi ilman jatkotestaamista, lukuun ottamatta kefakloria. Jos kefaklori ilmoitetaan, se pitää ilmoittaa luokassa ”herkkä suurella annoksella” (I). *Streptococcus pneumoniae* ei tuota beetalaktamaasia. Beetalaktamaasin estäjän käyttö ei tuota kliinistä lisähyötyä. Herkkyys on päätelty ampisilliinista (MIC-arvo tai estokehän halkaisija).

⁶ Bentsyylipenisilliiniä (MIC tai levydiffuusio) voidaan käyttää beetalaktaamiresistenssin seulomiseen viridans-ryhmän streptokokeissa. Tutkimuksessa negatiivisiksi luokitellut isolaatit voidaan raportoida olevan herkkiä beetalaktaamiaineille, joille on lueteltu kliiniset raja-arvot (mukaan lukien ne, joissa on ”Huomautus”). Seulontaan positiivisiksi luokitelluista isolaateista tulee testata herkkyys yksittäisille tekijöille. Beetalaktamaasin estäjän käyttö ei tuota kliinistä hyötyä. Bentsyylipenisilliinille herkkien isolaattien (estokehä ≥ 18 mm tai MIC $\leq 0,25$ mg/l) herkkyys voidaan päätellä herkkyudesta bentsyylipenisilliinille tai ampisilliinille. Bentsyylipenisilliinille vastustuskykyisten isolaattien (estokehä < 18 mm tai MIC $> 0,25$ mg/l) herkkyys on päätelty ampisilliinista.

⁷ Herkkyys voidaan päätellä amoksisilliinille ja klavulaanihapon yhdistelmästä.

Herkkyys

Joidenkin lajien kohdalla saattaa hankitun resistenssin 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 ryhmitteilyt piperasilliini/tikarsillaami-herkkyys mukaan

YLEISESTI HERKÄT LAJIT

Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit

Enterococcus faecalis (vain ampisilliinille tai penisilliinille herkät isolaatit)

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus (vain metisilliinierkät isolaatit)

Staphylococcus-lajit, koagulaasinegatiiviset (vain metisilliinierkät isolaatit)

Streptococcus agalactiae (B-ryhmän streptokokit)[†]

Streptococcus pyogenes (A-ryhmän streptokokit)[†]

Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit

Citrobacter koseri

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

Anaerobiset grampositiiviset mikro-organismit

Clostridium-lajit
Eubacterium-lajit
Anaerobiset grampositiiviset kokit^{††}

Anaerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit

Bacteroides fragilis -ryhmä
Fusobacterium-lajit
Porphyromonas-lajit
Prevotella-lajit

LAJIT, JOIDEN KOHDALLA HANKITTU RESISTENSSI SAATTAO OLLA ONGELMA

Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit

Enterococcus faecium
Streptococcus pneumoniae[†]
Streptococcus viridans -ryhmä[†]

Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit

Actinobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter-lajit
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia-lajit
Pseudomonas aeruginosa
Serratia-lajit

LUONTAISESTI RESISTENTIT ORGANISMIT

Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit

Corynebacterium jeikeium

Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit

Burkholderia cepacia
Legionella-lajit
Ochrobactrum anthropi
Stenotrophomonas maltophilia

Muut mikro-organismit

Chlamydia pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

[†] Streptokokit eivät tuota beetalaktamaasia; näissä organismeissa resistenssi johtuu muutoksista penisilliiniä sitovissa proteiineissa (PBP) ja siten herkäät isolaatit ovat herkkiä ainoastaan piperasilliinille. Penisilliiniresistenssiä ei ole ilmoitettu *S. pyogenes*-lajilla.

^{††} Mukaan lukien *Anaerococcus*, *Finegoldia*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus* ja *Peptostreptococcus spp.*

Merino-tutkimus (laajakirjoista beetalaktamaasia [ESBL] tuottavien bakteerien aiheuttamat verenkierron infektiot)

Prospektiivisessa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä, julkaistussa, satunnaistetussa, kliinisessä non-

inferioriteettitutkimuksessa definitiivistä (eli hoito perustuu *in vitro* varmistettuun herkkyyteen) hoitoa piperasilliinia ja tatsobaktaamia sisältävällä yhdistelmävalmisteella verrattiin meropeneemiin aikuispotilailla, joiden verenkierron *E. coli*- tai *K. pneumoniae* -infektiot eivät olleet herkkiä keftriaksonille, eikä vertailukelpoisuutta (non-inferior) todettu 30 päivän kuolleisuuden osalta.

Yhteensä 23 potilaalla 187 potilaasta (12,3 %), jotka satunnaistettiin saamaan piperasilliinia ja tatsobaktaamia sisältävää yhdistelmävalmistetta, todettiin päivänä 30 kuolleisuutta koskeva ensisijainen hoitotulos verrattuna 7 potilaaseen 191 potilaasta (3,7 %), jotka oli satunnaistettu saamaan meropeneemiä (riskin ero 8,6 % [yksitahoinen 97,5 %:n luottamusväli: $-\infty$ –14,5 %]); vertailukelpoisuuden (non-inferiority) $p = 0,90$). Ero ei saavuttanut vertailukelpoisuuden 5 %:n marginaalia.

Vaikutukset olivat yhdenmukaisia tutkimussuunnitelman mukaisen (per protocol) potilasjoukon analyysissa, sillä 18 potilasta 170 potilaasta (10,6 %) piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmävalmistetta saaneessa ryhmässä saavutti ensisijaisen hoitotuloksen verrattuna 7 potilaaseen 186 potilaasta (3,8 %) meropeneemiryhmässä (riskin ero 6,8 % [yksitahoinen 97,5 %:n luottamusväli: $-\infty$ –12,8 %]); vertailukelpoisuuden $p = 0,76$).

Päivään 4 mennessä kliinisesti ja mikrobiologisesti parantuneita (toissijaiset hoitotulokset) oli piperasilliinia ja tatsobaktaamia sisältävää yhdistelmävalmistetta saaneessa ryhmässä 121 potilasta 177 potilaasta (68,4 %) verrattuna 138 potilaaseen 185 potilaasta (74,6 %) meropeneemiä saamaan satunnaistetuista (riskin ero 6,2 % [95 %:n luottamusväli -15,5–3,1 %]; $p = 0,19$). Toissijaisten hoitotulosten tilastolliset testit olivat kaksitahoisia, ja p -arvo $< 0,05$ katsottiin merkitseväksi.

Tässä tutkimuksessa todettiin kuolleisuudessa epätasapaino tutkimusryhmien välillä. Piperasilliinia ja tatsobaktaamia sisältävää yhdistelmävalmistetta saaneessa ryhmässä kuolemien oletettiin liittyneen pikemminkin perussairauteen kuin samanaikaiseen infektiin.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Sekä piperasilliini että tatsobaktaami ovat noin 30 %:sesti sitoutuneita plasman proteiineihin. Kummankaan proteiineihin sitoutuminen ei muutu toisen vaikutuksesta. Tatsobaktaamin metaboliitin sitoutuminen proteiineihin on vähäistä.

Piperasilliini/tatsobaktaami jakautuu hyvin kudoksiin ja nesteisiin mukaan lukien suolen limakalvot, sappirakko, keuhkot, sappi ja luukudos. 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 tubulussekreetin 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 vapaaehtoisille koehenkilöille annettiin piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmää 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 puoliintumisaajat pitenevät.

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

Erityisryhmät

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

Piperasilliinin ja tatsobaktaamin puoliintumisaajat pitenevät, kun kreatiniinipuhdistuma pienenee. Piperasilliinin osalta puoliintumisaajan kasvu on kaksinkertainen ja tatsobaktaamin osalta nelinkertainen kreatiniinipuhdistuman ollessa alle 20 ml/min verrattuna potilaisiin, joilla on normaali munuaisten toiminta.

Hemodialyysi poistaa 30–50 % piperasilliinista/tatsobaktaamista; tämän lisäksi 5 % tatsobaktaamiannoksesta poistuu tatsobaktaamin metaboliittina. Peritoneaaldialyysi poistaa noin 6 % piperasilliiniannoksesta ja 21 % tatsobaktaamiannoksesta. Jopa 18 % tatsobaktaamiannoksesta poistuu tatsobaktaamin metaboliittina.

Pediatriiset potilaat

Farmakokineettisessä populaatioanalyysissä arvioitu 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 on iästä riippumaton.

Iäkkäät

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

Rotu

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Fertiliteettiä ja lisääntymistä yleensä koskevassa tutkimuksessa rotille annettiin intraperitoneaalisesti tatsobaktaamia tai piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmää. 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 alkioden kehitys eivät heikentyneet.

Teratogeenisuustutkimuksessa hiirille ja rotille annettiin laskimonsisäisesti tatsobaktaamia tai

piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmää. Tutkimuksessa rotilla todettiin sikiön painon vähäistä vähenemistä annoksilla, jotka olivat emolle toksisia, mutta ei teratogeenisiä vaikutuksia.

Peri-/postnataalin kehitys heikentyi (poikasten painon pieneneminen, syntymäkuolleisuuden lisääntyminen, poikasten kuolleisuuden lisääntyminen) samanaikaisesti emon toksisuuden kanssa, kun rotille oli annettu intraperitoneaalisesti tatsobaktaamia tai piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmää.

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 Stada -valmistetta käytetään samanaikaisesti toisen antibiootin (esim. aminoglykosidit) kanssa, lääkeaineet on annettava erikseen. Beetalaktaamiantibioottien sekoittaminen aminoglykosidien kanssa *in vitro* voi johtaa aminoglykosidien huomattavaan inaktivoitumiseen.

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

Kemiallisen epästabiiliuden vuoksi Piperacillin/Tazobactam Stada -valmistetta ei saa käyttää pelkkää natriumvetykarbonaattia sisältävien liuosten kanssa.

Ringerin laktaattiliuos (Hartmannin liuos) ei ole yhteensopiva piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmän kanssa.

Piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmää ei saa lisätä verivalmisteisiin eikä albumiinihydrolysaatteihin.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo: 30 kuukautta.

Käyttökuntoon saatettu liuos injektio pullossa

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan enintään 12 tuntia 2–8 °C:ssa, kun käyttökuntoon saattaminen on tehty yhteensopivalla liuottimella (ks. kohta 6.6).

Laimennettu, käyttökuntoon saatettu liuos infuusiota varten

Laimennettu, käyttökuntoon saatettu liuos on käytettävä välittömästi valmistamisen jälkeen.

Mikrobiologise lta kannalta, käyttökuntoon saatetut ja laimennetut liuokset on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Avaamaton injektio pullo: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

2 g/0,25 g:

20 ml:n väritön, lasinen injektiopullo, jossa on bromobutyylikumitulppa ja alumiininen irtinapsautettava korkki. Pakkauskoot: 1, 10 tai 50 injektiopulloa.

4 g/0,5 g:

50 ml:n väritön, lasinen injektiopullo, jossa on bromobutyylikumitulppa ja alumiininen irtinapsautettava korkki. Pakkauskoot: 1, 10 tai 50 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttökuntoon saattaminen ja laimentaminen on tehtävä aseptisissa 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 käyttökuntoon lisäämällä kuhunkin injektiopulloon jäljempänä olevassa taulukossa esitetty määrä yhteensopivaa liuotinta. Pyörittele pulloa, kunnes kuiva-aine on liennut. Pulloa jatkuvasti pyörittelemällä liuos saadaan yleensä käyttökuntoon 5–10 minuutissa (ks. yksityiskohtaisia käsittelyohjeita jäljempänä).

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

* Käyttökuntoon saattamiseen käytettävät yhteensopivat liuottimet:

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

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

Käyttökuntoon saatetut liuokset vedetään ruiskulla injektiopullosta. 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:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioneste, liuos
- 5 % glukoosi-injektioneste, liuos
- 6 % dekstraani 0,9 %:ssa natriumkloridiliuoksessa.

Samanaikainen anto aminoglykosidien kanssa

Koska beetalaktaamiantibiootit inaktivoivat aminoglykosidin *in vitro*, piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmä ja aminoglykosidi suositellaan annettavan erikseen. Piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmä ja aminoglykosidi on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava erikseen, kun samanaikainen aminoglykosidihoito on aiheellista.

Yhteensopimattomuudet, ks. kohta 6.2.

Käyttämätön lääkevalmiste ja jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2 g/0,25 g: 40840

4 g/0,5 g: 40841

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.6.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Piperacillin/Tazobactam STADA 2 g/0,25 g pulver till infusionsvätska, lösning

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med Piperacillin/Tazobactam Stada 2 g/0,25 g innehåller piperacillinnatrium motsvarande 2 g piperacillin och tazobaktamnatrium motsvarande 0,25 g tazobaktam.

Varje injektionsflaska med Piperacillin/Tazobactam Stada 4 g/0,5 g innehåller piperacillinnatrium motsvarande 4 g piperacillin och tazobaktamnatrium motsvarande 0,5 g tazobaktam.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje injektionsflaska med Piperacillin/Tazobactam Stada 2 g/0,25 g innehåller 4,7 mmol (108 mg) natrium.

Varje injektionsflaska med Piperacillin/Tazobactam Stada 4 g/0,5 g innehåller 9,4 mmol (216 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Piperacillin/Tazobactam Stada 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
- Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
- Komplicerade intra-abdominella infektioner
- Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner (inklusive fotinfektioner hos diabetiker)

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

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

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

Barn i åldrarna 2 till 12 år

- Komplicerade intraabdominella infektioner

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

Officiella riktlinjer för användning av antibakteriella medel ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen och frekvensen för piperacillin/tazobaktam beror på infektionens svårighetsgrad och lokalisering samt förväntade patogener.

Vuxna och ungdomar

Infektioner

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

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

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

| Behandlingsfrekvens | Piperacillin/Tazobaktam 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/Tazobaktam (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).

Äldre

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

Pediatrisk population (2–12 års ålder)

Infektion

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 och 10 mg tazobaktam per kg kroppsvikt/var 6:e timme | Neutropena barn med feber som misstänks bero på bakterieinfektioner* |
| 100 mg piperacillin och 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 därefter):

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

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

Användning till barn under 2 års ålder

Säkerheten och effekten för piperacillin/tazobaktam hos barn i åldern 0 till 2 år har inte fastställts.

Inga data från kontrollerade kliniska studier finns tillgängliga.

Behandlingslängd

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

Administreringssätt

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Innan behandling inleds med Piperacillin/Tazobactam Stada ska noggrann förfrågan göras om tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, andra beta-laktampreparat (t.ex. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem) och andra allergener. Svåra och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska/anafylaktoida [inklusive chock]) har rapporterats hos patienter som erhållit behandling med penicilliner, bland annat piperacillin/tazobactam. 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 Stada kan orsaka allvarliga hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.8). Om patienter utvecklar hudutslag bör de övervakas noga och behandlingen med Piperacillin/Tazobactam Stada 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 Stada sättas ut.

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

Blödningsmanifestationer har förekommit hos vissa patienter som erhållit betalaktamantibiotika. Dessa reaktioner har ibland satts i samband med avvikande resultat vid koagulationstester, t.ex. koagulationstid, trombocytaggregation 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 konvulsioner (kramper) förekomma när höga doser administreras, i synnerhet hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.8).

Hemofagocytisk lymfocytos (HLH)

Fall av HLH har rapporterats hos patienter som behandlats med piperacillin/tazobactam, 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/tazobactam sättas ut.

Piperacillin/Tazobactam Stada 2 g/0,25 g innehåller 108 mg natrium per injektionsflaska motsvarande 5,4 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

Piperacillin/Tazobactam Stada 4 g/0,5 g innehåller 216 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 10,8 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

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/tazobactam är potentiellt nefrotoxiskt (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/tazobaktam och vankomycin har kopplats till en ökad incidens av akuta njurskador (se avsnitt 4.5).

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.

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 samtidigt fick piperacillin/tazobaktam och vankomycin jämfört med patienter som bara fått vankomycin (se avsnitt 4.4). Vissa av dessa studier har påvisat att denna interaktion är vankomycin dosberoende.

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

Effekter på laborietester

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

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/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 erhåller 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 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 bröstmjolk. Koncentrationerna av tazobaktam i bröstmjolk har inte studerats. Kvinnor som ammar ska behandlas endast om den förväntade nyttan uppväger de möjliga riskerna för kvinnan och barnet.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

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

Bland de allvarligaste biverkningarna är pseudomembranös kolit och toxisk epidermal nekrolys som förekommer hos 1 till 10 patienter av 10 000. Frekvenserna 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.

| Organ-systemklass | 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* |
| Immun-systemet | | | | | anafylaktoid chock*, anafylaktisk chock* anafylaktoid reaktion*, anafylaktisk reaktion*, överkänslighet* |
| Metabolism och nutrition | | | hypokalemi | | |
| Psykiska störningar | | sömlöshet | | | delirium* |
| Centrala och perifera nervsystemet | | huvudvärk | kramper* | | |
| Blodkärl | | | hypotoni, flebit, tromboflebit, blodvallning | | |
| Andnings-vägar, bröstorg och mediastinum | | | | näsblod | eosinofil pneumoni |
| Magtarmkanalen | diarré | buksmärta, kräkning, förstoppning, illamående, dyspepsi | | stomatit | |
| Lever och gallvägar | | | | | hepatit*, gulsot |
| Hud och subkutan vävnad | | utslag, klåda | erythema multiforme*, urtikaria, makulopapulösa utslag* | toxisk epidermal nekrolys* | Stevens-Johnsons syndrom*, exfoliativ dermatit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)*, bullös dermatit, purpura |
| Muskulo-skeletala systemet och bindväv | | | artralgi, myalgi | | |

| Organ-systemklass | 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) |
|---|-------------------------|---|---|-------------------------------------|---|
| Njurar och urinvägar | | | | | njursvikt, tubulointerstitiell nefrit* |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | | feber, reaktion vid injektionsstället | frossa | | |
| Under-sökningar | | förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, sänkt totalt blodprotein, sänkt blodalbumin, positivt direkt Coombs test, förhöjt blodkreatinin, förhöjt alkalinfosfatas i blodet, förhöjt blodurea, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid | sänkt blodglukos, förhöjt blodbilirubin, förlängd protrombintid | | förlängd blödningstid, förhöjt gamma-glutamyl-transferas |

*biverkningar identifierade efter marknadsföring

Behandling med piperacillin har satts i samband med en ökad incidens 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 via:

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, 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 understödjande och symptomatisk enligt patientens kliniska bild.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, kombinationer av penicilliner, inklusive 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 det hämmar inte AmpC-enzym eller metallo-betalaktamaser. Tazobaktam utökar piperacillinets antibakteriella spektrum så att det även omfattar många betalaktamasproducerande bakterier som uppvisar en resistens mot piperacillin ensamt.

Farmakokinetisk/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 betalaktamaser som inte hämmas av tazobaktam: betalaktamaser i molekylklass B, C och D. Dessutom ger tazobaktam inte skydd mot betalaktamaser med utökat spektrum (ESBL) i enzymgrupperna molekylklass A och D.
- Förändring av penicillinbindande proteiner (PBP) som resulterar i minskning av piperacillinets affinitet för det molekylära målet i bakterierna.
Dessutom kan förändringar i bakteriemembranets permeabilitet samt effluxpumpmekanismer orsaka eller bidra till bakteriell resistens mot piperacillin/tazobaktam, i synnerhet hos gramnegativa bakterier.

Brytpunkter

EUCAST kliniska MIC-brytpunkter för piperacillin/tazobaktam (EUCAST Clinical Breakpoint Table Version 11.0, giltig från 2021-01-01). För känslighetstest är koncentrationen tazobaktam konstant vid 4 mg/l.

| Patogen | Speciesrelaterade brytpunkter (S≤/R>), mg/l av 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 |
| Streptokockgrupperna A, B, C och G | - ⁴ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | - ⁵ |
| Streptokocker i viridansgruppen | - ⁶ |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 0,25/0,25 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | - ⁷ |
| Grampositiva anaerober (utom <i>Clostridioides difficile</i>) | 8/16 |
| Gramnegativa anaerober | 8/16 |
| <i>Achromobacter xylosoxidans</i> | 4/4 |
| Icke speciesrelaterade (PK/PD) brytpunkter | 8/16 |

¹ EUCAST har för ett flertal substanser introducerat brytpunkter som kategoriserar vildtyper (arter som saknar detekterbar förvärvad resistensmekanism mot substansen) som "Känslig, ökad exponering" (I) istället för "Känslig, standard dosregim (S)". Brytpunkterna för dessa organism-substanskombinationer anges som godtyckliga "off-scale" gränser där S ≤ 0,001 mg/l.

² De flesta *S. aureus* är penicillinasproducenter och vissa är meticillinresistenta, oberoende av mekanismen resulterar detta i 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 penicilliner. Stafylokocker som i test visar sig vara resistenta mot bensylpenicillin men känsliga för cefoxitin är känsliga för betalaktamashämmarkombinationer, isoxazolylpenicilliner (oxacillin, kloxacillin, dikloxacillin och flukloxacillin) och nafcillin. För substanser som ges oralt, bör särskild omsorg ägnas för att uppnå tillräcklig exponering i infekterat område. Stafylokockerna som i tester visar sig vara resistenta mot cefoxitin och alla penicilliner.

De flesta koagulasnegativa stafylokocker är penicillinasproducenter, och vissa är meticillinresistenta, oberoende av dessa mekanismer resulterar detta i resistens bensylpenicillin, fenoximetylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin och tikarcillin. Ingen för närvarande tillgänglig metod kan tillförlitligt detektera penicillinasproduktion hos koagulasnegativa stafylokocker, men meticillinresistens kan detekteras med cefoxitin enligt beskrivningen.

Ampicillinkänslig *S. saprophyticus* är *mecA*-negativ och känslig 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 av streptokockgrupperna A, B, C och G för penicilliner härleds från bensylpenicillinkänsligheten med undantag för fenoximetylpenicillin och isoxazolylpenicilliner för streptokockgrupp B. Streptokockgrupperna A, B, C och G producerar inte betalaktamas. Tillägg av en betalaktamashämmare ger ingen ytterligare klinisk nytta.

⁵ För att utesluta förekomst av betalaktamresistens förordas utförande av oxacillin 1 µg lapptest eller MIC bestämning för bensylpenicillin. Vid negativt testresultat (oxacillininhiberingszon ≥ 20 mm eller MIC bestämning för bensylpenicillin ≤ 0,06 mg/l) gäller att samtliga betalaktamantibiotika som har angivna brytpunkter, inklusive substanserna med "notering", 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 härledd från ampicillin (MIC eller inhiberingszonens diameter).

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

⁷ Känsligheten kan härledas från amoxicillin-klavulansyra.

Känslighet

Prevalensen för förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för valda species 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 species enligt känslighet för piperacillin/tazobaktam

VANLIGTVIS KÄNSLIGA ARTER

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Enterococcus faecalis (endast ampicillin- eller penicillinkänsliga isolat)

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus (endast meticillinkänslig isolat)

Staphylococcus-arter, koagulasnegativ, (endast meticillinkänslig isolat)

Streptococcus agalactiae (Grupp B streptokocker)[†]

Streptococcus pyogenes (Grupp A streptokocker)[†]

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

Citrobacter koseri

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

Anaeroba grampositiva mikroorganismer

Clostridium-arter

Eubacterium-arter

Anaeroba grampositiva kocker^{††}

Anaeroba gramnegativa mikroorganismer

Bacteroides fragilis-gruppen

Fusobacterium-arter

Porphyromonas-arter

Prevotella-arter

ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Enterococcus faecium

Streptococcus pneumoniae[†]

Streptococcus viridans-grupp[†]

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter-arter
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia-arter
Pseudomonas aeruginosa
Serratia-arter

NATURLIGT RESISTENTA ARTER

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Corynebacterium jeikeium

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

Burkholderia cepacia
Legionella-arter
Ochrobactrum anthropi
Stenotrophomonas maltophilia

Övriga mikroorganismer

Chlamydophilia pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

† Streptokocker är inte betalaktamasproducerande bakterier; resistens i dessa organismer beror på förändring hos penicillinbindande proteiner (PBP), där med gäller att känsliga isolat är endast känslig för piperacillin. Penicillinresistens har inte rapporterats i *S. pyogenes*.

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

Merinotest (infektioner i blodbanan på grund av ESBL-producenter)

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

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

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

Klinisk och mikrobiologisk tillbakagång (sekundära utfall) på dag 4 inträffade hos 121 av 177 patienter (68,4 %) i piperacillin/tazobactam-gruppen jämfört med 138 av 185 (74,6 %), randomiserade till meropenem (skillnaden i risk, 6,2 % [95 % KI - 15,5 till 3,1 %]; p = 0,19). För sekundära utfall var statistiska tester tvåsidiga, med ett p < 0,05 ansett 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 pågående infektionen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

Både piperacillin och tazobaktam är till omkring 30 % bundet till plasmaproteiner. Proteinbindningen påverkas inte vare sig för piperacillin eller 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.

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 njuren genom glomerulär filtration och tubulär sekretion.

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

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

Etniskt ursprung

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

En fertilitets- och generell reproduktionsstudie på råttor med användning av intraperitoneal administrering av tazobaktam eller kombinationen piperacillin/tazobaktam rapporterade mindre kullar och ett ökat antal foster med försenad benbildning och revbensvariationer, 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 i avsnitt 6.6.

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

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

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

Piperacillin/tazobaktam ska inte sättas till blodprodukter eller albuminhydrolysat.

6.3 Hållbarhet

Öppnad injektionsflaska: 30 månader.

Beredd lösning i injektionsflaska

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i upp till 12 timmar vid 2–8 ° C vid spädning med ett av de kompatibla lösningsmedlen för spädning (se avsnitt 6.6).

Spädd beredd lösning, för infusion

Den utspädda beredda lösningen ska användas omedelbart efter beredning.

Från mikrobiologisk synpunkt bör den beredda och spädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förhållande för den bruksfärdiga lösningen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Öppnade injektionsflaskor: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 g/0,25 g:

Injektionsflaska 20 ml av ofärgat glas försluten med en bromobutylgummipropp, förseglad med aluminiumförsegling i en kartong med 1, 10 eller 50 injektionsflaskor.

4 g/0,50 g:

Injektionsflaska 50 ml av ofärgat glas försluten med en bromobutylgummipropp, förseglad med aluminiumförsegling i en kartong med 1, 10 eller 50 injektionsflaskor.

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.

Intravenös användning

Bered varje injektionsflaska med den volym spädningsmedel som anges i nedanstående tabell, använd ett av de kompatibla lösningsmedlen för beredning. Skaka tills pulvret är upplöst. Om flaskan skakas konstant är pulvret vanligtvis upplöst inom 5 till 10 minuter (uppgifter om hantering finns nedan).

| Injektions flaskans innehåll | Volym lösningsmedel* som ska tillsättas 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) natriumklorid injektionsvätska, lösning
- Sterilt vatten för injektionsvätskor⁽¹⁾
- Glukos 5 % (50 mg/ml) injektionsvätska, lösning

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

De beredda lösningarna ska dras upp från injektionsflaskan med spruta. Efter beredning enligt anvisningarna ger det innehåll i injektionsflaskan som dras upp i sprutan 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:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumklorid injektionsvätska, lösning
- Glukos 5 % (50 mg/ml) injektionsvätska, lösning
- Dextran 6 % (60 mg/ml) i 0,9 % natriumklorid, lösning

Samtidig administrering med aminoglykosider

På grund av betalaktamantibiotikas *in vitro* inaktivering av aminoglykosider rekommenderas det att piperacillin/tazobaktam och aminoglykosider administreras var för sig. Piperacillin/tazobaktam och aminoglykosider måste beredas och spädas var för sig om samtidig behandling med piperacillin/tazobaktam och aminoglykosid är indicerat.

Se avsnitt 6.2 beträffande inkompatibiliteter.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Endast för engångsbruk. Kassera eventuell oanvänd lösning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 g/0,25 g: 40840

4 g/0,5 g: 40841

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.6.2022