

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 2 g/0,25 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 4 g/0,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 2 g/0,25 g injektiopullo sisältää 2 g piperasilliinia (natriumsuolana) ja 0,25 g tatsobaktaamia (natriumsuolana).
Yksi injektiopullo sisältää 108 mg natriumia.

Yksi Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 4 g/0,5 g injektiopullo sisältää 4 g piperasilliinia (natriumsuolana) ja 0,5 g tatsobaktaamia (natriumsuolana).
Yksi injektiopullo sisältää 217 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Piperasilliini/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 epäillänsä esiintyvän jokin edellä mainituista infektioista.

Piperasilliini/tatsobaktaamia voidaan käyttää sellaisten neutropeenisten potilaiden hoitoon, joiden kuumeen epäillänsä johtuvan bakteeri-infektioista.

Huom: Käyttöä laajakirjoista spektrin 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.

Piperasilliini/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 antoväli 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.

Sairaalasyntyisen 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 antoväleistä ja suositelluista annoksista aikuisille ja nuorille indikaation ja/tai hoidettavan sairauden mukaan:

Annostiheys	Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre
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)

Potilaat, joilla on 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)	Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre (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 ylimääräinen 2 g:n / 0,25 g:n annos piperasilliinia/tatsobaktaamia kunkin dialyysikerran jälkeen, sillä hemodialyysi poistaa 30%–50 % piperasilliinista 4 tunnissa.

Potilaat, joilla on 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 potilaille (2–12-vuotiaille) käyttöaiheen ja/tai hoidettavan sairauden mukaan:

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

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

Potilaat, joilla on 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)	Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre (suositeltu annos)
> 50	Annosta ei tarvitse muuttaa
≤ 50	70 mg piperasilliinia / 8,75 mg tatsobaktaamia / kg 8 tunnin välein

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

Käyttö alle 2-vuotiaille lapsille

Piperasilliini/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.

Antotapa

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

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille penisilliineille/bakteerilääkkeille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aiemmat vaikeat akuutit yliherkkyysreaktiot joillekin muille beetalaktaameille aktiivisina aineina (esim. kefalosporiini, 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 Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre -hoidon aloittamista on selvitettävä tarkoin, onko potilaalla ollut aiemmin penisilliinien, muiden beetalaktaamien (esim. kefalosporiini, monobaktaami tai karbapeneemi) tai muiden allergeenien aiheuttamia yliherkkyysreaktioita. Vakavia ja joitakin

hengenvaarallisia yliherkkyyksireaktioita (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 yliherkkyyksireaktioissa antibioottihoito on lopetettava. Tilanne saattaa myös vaatia epinefriinin (adrenaliinin) antoa ja muita hätätoimenpiteitä.

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, heptosplenomegalia, 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.

Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre voi aiheuttaa vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysia, yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy ihottuma, häntä tulee tarkkailla tiiviisti ja Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre -hoito tulee keskeyttää, jos 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 Reig Jofre -valmisteen käyttö on lopetettava.

Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre -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 suuria annoksia käytettäessä, erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.8).

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 piperasilliini/tatsobaktaami voi olla munuaistoksinen (ks. kohta 4.8), sitä on käytettävä varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai jotka tarvitsevat hemodialyysia. Laskimoon annettavaa annosta ja annosväliä on muutettava munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaan (ks. kohta 4.2).

Toissijaisessa analyysissä, jossa tutkittiin tehohoitoipotilaiden glomerulusten suodatusnopeutta (GFR) usein käytettyjen antibioottien annon jälkeen suuren satunnaistetun ja kontrolloidun monikeskustutkimuksen tietojen perusteella, GFR korjaantui vähemmän saaneilla kuin muita

antibiootteja saaneilla. Tämän toissijaisen analyysin johtopäätös oli, että näissä potilaissa munuaistoiminnan elpymisen pitkittyminen johtui piperasilliini/tatsobaktaamista.

Piperasilliini/tatsobaktaamin ja vankomysiinin samanaikainen käyttö saattaa olla yhteydessä akuutin munuaisvaurion ilmaantuvuuden suurenemiseen (ks. kohta 4.5).

Jokainen pullo sisältää 4,72 mmol (108 mg) natriumia.

Jokainen pullo sisältää 9,44 mmol (217 mg) natriumia.

Tämä tulee ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, jotka noudattavat vähänatriumista 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 aiheuttaa sekä piperasilliinin että tatsobaktaamin puoliintumisaajan pitenemiseen ja munuaispuhdistuman vähenemiseen. 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 akuutin munuaisvaurion ilmaantuvuuden suurenemista potilailla, jotka ovat saaneet piperasilliinia/tatsobaktaamia yhdessä vankomysiinin kanssa, verrattuna pelkästään vankomysiiniä saaneisiin potilaisiin (ks. kohta 4.4). Osassa näistä tutkimuksista on todettu, että yhteisvaikutus riippuu vankomysiinin annoksesta.

Piperasilliini/tatsobaktaamin ja vankomysiiniin välillä ei ole havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Vaikutukset laboratorionkokeisiin

Virtsan glukoosimääritykseen käytettävät ei-entsyymaattiset menetelmät saattavat antaa harhaanjohtavan positiivisen tuloksen, kuten muidenkin penisilliinien kohdalla. Siksi virtsan glukoosimääritykseen on käytettävä entsyymaattista menetelmää Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre-hoidon 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 Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre -hoitoa saavilla potilailla. Non-Aspergillus polysakkaridien ja polyfuranosien ristireaktioita on raportoitu Platelia Aspergillus EIA testissä (Bio-Rad Laboratories).

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

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Eläinkokeissa on havaittu kehitystoksisuutta mutta ei 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 rintamaidosta ei ole tutkittu. Hoitoa tulisi käyttää imettävillä äideillä vain, jos siitä saatava mahdollinen hyöty on suurempi kuin äidille ja lapselle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

Fertilititeetti

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus on ripuli (esiintyy 1 potilaalla kymmenestä).

Vakavimpien haittavaikutusten joukossa on pseudomembranoottinen koliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, esiintyvyys 1 –10 potilaalla 10 000:sta. Esiintymistiheyttä pansytopenialle, anafylaktiselle sokille ja Stevens-Johnsonin oireyhtymälle ei voida nykyisen tiedon valossa arvioida. Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmittäin ja MedDRAn suosittelemien termistön mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (> 1/10)	Yleinen (> 1/100 to < 1/10)	Melko harvinainen (> 1/1,000 to < 1/100)	Harvinainen (> 1/10,000 to < 1/1,000)	Esiintymistiheys ei tiedossa (ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella)
Infektiot		Candida-infektio*		pseudomembranoottinen koliitti	
Veri ja imukudos		trombosytopenia, anemia*	leukopenia	agranulosytoosi	pansytopenia*, neutropenia, hemolyyttinen anemia*,trombosytoosi*, eosinofilia*
Immuunijärjestelmä					anafylaktoidinen reaktio*, anafylaktinen reaktio*, anafylaktoidinen sokki*, anafylaktinen sokki*, yliherkkyys*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			hypokalemia		
Psyykkiset häiriöt		unettomuus			sekavuustila *
Hermosto		päänsärky	kouristuskohtaus*		
Verisuonisto			hypotensio, tromboflebiitti, flebiitti, punastuminen		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				nenäverenvuoto	eosinofiilinen keuhkokuume
Ruoansulatuselimistö	ripuli	vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, dyspepsia		stomatiitti	
Maksa ja sappi					hepatiitti*, ikterus
Iho ja ihonalainen kudokset		ihottuma, kutina	erythema multiforme*, urtikaria,	toksinen epider-	Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, kesivä ihottuma,

			makulo-papulaarinen ihottuma*	maali-nen nekrolyysi*	yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)*, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, rakkulaihottuma, purppura
Luusto, lihakset ja sidekudos			nivelkipu, lihaskipu		
Munuaiset ja virtsatiet					munuaisten vajaatoiminta, tubulo-interstitiaalinen nefriitti*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kuume, injektiokohdan reaktio	vilunväristykset		
Tutkimukset		kohonnut veren alaniiniaminotransferaasin pitoisuus, kohonnut veren aspartaattiaminotransferaasin pitoisuus, pienentynyt veren kokonaisproteiinipitoisuus, pienentynyt veren albumiinipitoisuus, positiivinen suora Coombsin koe, kohonnut veren kreatiinipitoisuus, kohonnut veren alkalisen fosfaatin pitoisuus, kohonnut veren ureapitoisuus, pienentynyt aktivoitu partiaalinen trombo-plastiiniaika	pienentynyt veren glukoosipitoisuus, kohonnut veren bilirubiinipitoisuus, pienentynyt protrombiiniaika		pidentynyt vuotoaika, kohonnut gammaglutamylitransferaasipitoisuus

* haittavaikutus todettu valmisteiden markkinoille tulon jälkeen

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

Beetalaktaamiantibioottien luokkavaikutukset

Beetalaktaamiantibiooteista, mukaan lukien piperasilliinista/tatsobaktaamista, saattaa aiheuttaa enkefalopatian manifestaatioita ja kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta 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

Piperasilliiniin/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 vajaatoiminnan yhteydessä).

Myrkytyksen hoito

Yliannostustapauksessa piperasilliini/tatsobaktaamihoito on lopetettava.

Spesifistä antidoottia ei tunneta.

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

Liiallisia seerumin piperasilliini- tai tatsobaktaamipitoisuuksia voidaan 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

Vaikutustapa

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

Tatsobaktaami, joka on rakenteellisesti sukua penisillineille estää monia beetalaktamaaseja, jotka yleensä aiheuttavat resistenssiä penisillineille ja kefalosporiineilla 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 infektiota 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: molekyyli luokkiin B, C ja D kuuluvat beetalaktamaasit. Tatsobaktaami ei myöskään tarjoa suojaa molekyyli luokkien 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 piperasilliiniä/tatsobaktaamia kohtaan, erityisesti gramnegatiivisissa bakteereissa.

Raja-arvot

EUCAST-komitean (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) määrittelemät piperasilliiniin/tatsobaktaamin herkkyysrajat (kliiniset MIC-rajat) (v. 12.0, voimassa 1.1.2022 lähtien). Herkkyyden arvioimiseksi tatsobaktaamin pitoisuus on vakio, 4 mg/l

Taudinaiheuttaja	Lajikohtaiset raja-arvot (S/R) (mg/l piperasilliiniä)
Enterobacterales (aiemmin Enterobacteriaceae)	8/8
Pseudomonas aeruginosa	< 0,001/16 ¹
Staphylococcus lajit	- ²
Enterococcus lajit	- ³
Ryhmien A, B, C ja G streptokokit	- ⁴
Streptococcus pneumoniae	- ⁵
Viridians-ryhmän streptokokit	- ⁶
Haemophilus influenzae	0.25/0.25
Moraxella catarrhalis	- ⁷
Bacteroides-lajit (paitsi B.thetaiotaomicron)	8/8
Prevotella-lajit	0.5/0.5
Fusobacterium necrophorum	0.5/0.5
Clostridium perfringens	0.5/0.5
Cutibacterium acnes	0.25/0.25
Achromobacter xylosoxidans	4/4
Vibrio lajit	1/1
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 resistenssimekanismia aineita kohtaan) luokkaan "Herkkä suurella annoksella (I)" luokan "Herkkä tavanomaisella annoksella (S)" sijaan. Näille organismilääkeaineyhdistelmille herkkyysraja-arvot ilmoitetaan satunnaisesti valittuina "asteikon ulkopuolisina" raja-arvoina S ≤ 0,001 mg/l.

² Useimmat stafylokokit tuottavat penisillinaasia, 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 resistentiksi bentsyylipenisilliinille, mutta herkiksi kefoksitiinille, ovat herkkiä beetalaktamaasin estäjien yhdistelmille, isoksatsolyylipenisilliineille (oksailliini, kloksailliini, dikloksailliini ja flukloksailliini) ja nafsilliinille. Suun kautta annettavien lääkeainemuotojen kohdalla on huolehdittava siitä, että altistus infektiokohtassa on riittävä. Stafylokokit, jotka todetaan testissä resistentiksi kefoksitiinille, ovat resistenttejä kaikille penisilliineille. Ampisilliinille herkkä *S. saprophyticus* on mecA-negatiivinen ja herkkä ampisilliinin lisäksi amoksisilliinille ja piperasilliinille (beetalaktamaasin estäjällä tai ilman).

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

⁴ A-, B-, C- ja G-ryhmien streptokokkien herkkyys penisilliineille on päätelty bentsyylipenisilliiniherkkyudesta, 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 mikrog:n oksailliinikiekkolla tai bentsyylipenisilliinin MIC-määrittäminen tulee käyttää, jotta voidaan poissulkea beetalaktaamiresistenssimekanismit. Kun seulontatuloksena on negatiivinen (oksailliinin estokehä ≥ 20 mm tai bentsyylipenisilliinin MIC-arvo $\leq 0,06$ mg/l) kaikki beetalaktaamiyhdisteet, joille kliiniset raja-arvot ovat saatavana, myös huomioitavaksi 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 Bentsyylipenisilliinille herkkien isolaattien herkkyys voidaan päätellä herkkyudesta bentsyylipenisilliinille tai ampisilliinille. Bentsyylipenisilliinille vastustuskykyisten isolaattien herkkyys on päätelty ampisilliinista.

⁷ Herkkyys voidaan päätellä amoksisilliinista/klavulaanihaposta.

Herkkyyys

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 ryhmitteily piperasilliini/tatsobaktaami-herkkyiden mukaan
YLEISESTI HERKÄT LAJIT
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (vain ampisilliinille tai penisilliinille herkät isolaatit)
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (vain metisilliiniherkät isolaatit)
<i>Streptococcus</i> -lajit, koagulaasinegatiiviset, (vain metisilliiniherkät isolaatit)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (B-ryhmän streptokokit)† <i>Streptococcus pyogenes</i> (A-ryhmän streptokokit)
†
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>

<u>Anaerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Clostridium</i> -lajit <i>Eubacterium</i> -lajit Anaerobiset grampositiiviset kokit††
<u>Anaerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -ryhmä <i>Fusobacterium</i> -lajit <i>Porphyromonas</i> -lajit <i>Prevotella</i> -lajit
LAJIT, JOIDEN KOHDALLA 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>Actinobacter 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</i> -lajit <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> ^s
<u>Muut mikro-organismit</u> <i>Chlamydia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
† 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 <i>S. pyogenes</i> -lajilla.
†† Mukaan lukien <i>Anaerococcus</i> , <i>Fingoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> ja <i>Peptostreptococcus</i> spp.

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

Prospektiivisessa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä, julkaistussa, satunnaistetussa, kliinisessä noninferioriteettitutkimuksessa definitiivistä (eli hoito perustuu *in vitro* varmistettuun herkkyteen) hoitoa piperasilliinia ja tatsobaktaamia sisältävällä yhdistelmävalmisteella verrattiin meropenemiin

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 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Piperasilliinin huippupitoisuus plasmassa on 298 µg/ml ja tatsobaktaamin 34 µg/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 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 tubulussekreetin avulla.

Annosteltu piperasilliini erittyy nopeasti ja muuttumattomana ja 68 % siitä erittyy virtsaan. Tatsobaktaami ja sen metaboliitti poistuvat elimistöstä pääasiassa munuaiserytyksen kautta.

Annoksesta 80 % erittyy virtsaan muuttumattomana tatsobaktaamina ja loput sen ainoana metaboliittina. Piperasilliini, tatsobaktaami ja desetyylipiperasilliini erittyvät myös sappeen.

Kun terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annettiin piperasilliini/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 puoliintumisaika noin 18 %:lla maksakirroosia sairastavilla potilailla verrattuna vastaaviin arvoihin terveillä vapaaehtoisilla potilailla.

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. Peritoneaalidialyysi poistaa noin 6 % piperasilliiniannoksesta ja 21 % tatsobaktaamiannoksesta. 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 farmakokinetikassa ei havaittu eroja aasialaisten (n=9) ja valkoihoisten (n=9) terveiden vapaaehtoisten välillä 4 g:n / 0,5 g:n kerta-annoksilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliniiset 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 heikentyi (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 lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Jos piperasilliinia/tatsobaktaamia annetaan samanaikaisesti toisen antibiootin (esim. aminoglykosidien) kanssa, valmisteet on annettava erikseen. Beetalaktaamiantibioottien sekoittaminen aminoglykosidien 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.

Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre -valmistetta ja muita lääkeaineita ei saa antaa saman infuusioletkuston kautta, ellei yhteensopivuutta ole osoitettu.

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

Ringerin laktaattiliuos (Hartmannin liuos) ei ole yhteensopiva piperasilliinin/tatsobaktaamin kanssa. Piperasilliinia/tatsobaktaamia ei saa lisätä verivalmisteisiin eikä albumiinihydrolysaatteihin.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo: 3 vuotta

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos injektio pullossa

Käyttövalmiiksi sekoitetun liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina enintään 24 tunnin ajan, kun sitä säilytetään jääkaapissa (2–8 °C) ja kun sen käyttövalmiiksi sekoittamiseen on käytetty jotakin yhteensopivista liuottimista (ks. kohta 6.6).

Laimennettu infuusioliuos

Käyttövalmiiksi laimennettujen infuusioliuosten on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiileina 24 tunnin ajan, kun niitä säilytetään jääkaapissa (2 °C–8 °C) ja kun käyttövalmiiksi sekoitetun liuoksen edelleen laimentamiseen on käytetty ehdotettuja määriä yhteensopivaa laimenninta (ks. kohta 6.6).

Käyttövalmiiksi laimennetut liukset tulisi mikrobiologisista syistä käyttää välittömästi. Jos niitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä tavallisesti saa ylittää 12 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttövalmiiksi sekoittaminen ja laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Avaamattomat injektiopullot: Säilytä alle 25 °C.

Käyttövalmiiksi sekoitetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoke (pakkauskoote)

Kotelossa on yksi lasinen (tyyppi II) läpinäkyvä 20 ml:n injektiopullo, jossa on bromobutyylimikumiulppa ja alumiininen repäisykorkki, sekä etikettitarra ja pakkausseoste. Valmistetta on saatavana myös sairaalakäyttöön tarkoitetuissa 50 ja 100 injektiopullon pakkauksissa.

Kotelossa on yksi lasinen (tyyppi II) läpinäkyvä 50 ml:n injektiopullo, jossa on bromobutyylimikumiulppa ja alumiininen repäisykorkki, sekä etikettitarra ja pakkausseoste. Valmistetta on saatavana myös sairaalakäyttöön tarkoitetuissa 50 ja 100 injektiopullon pakkauksissa.

Pakkauskoote: 1 injektiopullo; 50 injektiopulloa (sairaalapakkaus); 100 injektiopulloa (sairaalapakkaus).

Kaikkia pakkauskooteja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmiiksi sekoittaminen 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.

Jotta sekoittuminen tapahtuu tehokkaasti, käännä pullo ylösalaisin ja ravista sitä voimakkaasti pullon seinämiin tai korkkiin kiinnittyneen jauheen irrottamiseksi ennen liuotteen lisäämistä. Lisää liuos ja ravista voimakkaasti, kunnes jauhe on täysin liennut.

Laskimonsisäinen käyttö

Sekoita käyttövalmiiksi lisäämällä kuhunkin injektiopulloon alla olevassa taulukossa esitetty määrä yhteensopivaa liuotinta. Pyörittele pulloa, kunnes kuiva-aine on liennut. Pulloa jatkuvasti ravistamalla liuos saadaan yleensä käyttövalmiiksi 5–10 minuutissa (ks. yksityiskohtaisia käsittelyohjeita alla).

Injektiopullon sisältö	Injektiopulloon lisäävän 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 liuotimet:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioneste, liuos
- Steriiliä vettä injektioita varten⁽¹⁾
- Glukoosi 5 %

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

Käyttövalmiiksi sekoitetut liuokset vedetään ruiskulla injektiopullost. 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:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridiliuos
- 5 % glukoosi
- Steriili injektioneesteisiin käytettävä vesi

- 6 % dekstraani / 0,9 % natriumkloridi.

Syrjäytystilavuus

Yhden kylmäkuivatun piperasilliini/tatsobaktaamijauhegramman syrjäytystilavuus on 0,7 ml.

2,25 g piperasilliinia/tatsobaktaamia (piperasilliini 2000 mg / tatsobaktaami 250 mg) syrjäyttää 1,58 ml.

4,5 g piperasilliinia/tatsobaktaamia (piperasilliini 4000 mg / tatsobaktaami 500 mg) syrjäyttää 3,15 ml.

Yhteensopimattomuudet, ks. kohta 6.2.

Käyttämätön valmiste ja jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratorio Reig Jofre S.A.
Gran Capitán, 10
08970 Sant Joan Despi - Barcelona
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

2 g/0,25 g : 22929

4 g/0,5 g : 22930

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.12.2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.3.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.08.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller piperacillin (som natriumsalt) motsvarande 2 g och tazobaktam (som natriumsalt) motsvarande 0,25 g.

Varje injektionsflaska innehåller 108 mg natrium.

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

Varje injektionsflaska innehåller 217 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 Reig Jofre 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 sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni,
- Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit),
- Komplicerade intraabdominella 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 Reig Jofre kan användas vid behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakterieinfektion.

Obs: användning vid bakteriemer 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 Reig Jofre 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 av Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 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:

Behandlingsfrekvens	Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 2 g/0,25 g pulver till infusionsvätska, lösning
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 fotinfektioner hos diabetiker).
Behandlingsfrekvens	Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 4 g/0,5 g pulver till infusionsvätska, lösning
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 fotinfektioner hos diabetiker).

Patienter med 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 Reig Jofre 2 g/0,25 g pulver till infusionsvätska, lösning (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

Kreatininclearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 4 g/0,5 g pulver till infusionsvätska, lösning (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 av piperacillin/tazobactam 2 g/0,25 g administreras efter varje dialystillfälle eftersom hemodialys avlägsnar 30%-50% av piperacillinet på 4 timmar.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter

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

Pediatrik population (2-12 år)

Infektioner

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

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

* Överskrid inte maximal dos 4 g/0,5 g per dos under 30 minuter.

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Kreatininclearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 2 g/0,25 g pulver till infusionsvätska, lösning (rekommenderad dos)
> 50	Ingen dosjustering nödvändig.
≤ 50	70 mg piperacillin/8,75 mg tazobactam/kg var 8:e timme.

Kreatininclearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 4 g/0,5 g pulver till infusionsvätska, lösning (rekommenderad dos)
> 50	Ingen dosjustering nödvändig.
≤ 50	70 mg piperacillin/8,75 mg tazobactam/kg var 8:e timme.

För barn som genomgår hemodialys, ska en extra dos av 40 mg piperacillin/5 mg tazobactam/kg ges efter varje dialysperiod.

Användning till barn under 2 år

Säkerheten och effekten för Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 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 Reig Jofre 2 g/0,25 g administreras med intravenös infusion (under 30 minuter).

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

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 Reig Jofre 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/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.

Hemofagocytisk lymfocytos (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.

Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre kan orsaka allvarliga kutana biverkningar, däribland Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom samt akut generaliserad exantematisk pustulos (se avsnitt 4.8). Om patienter utvecklar hudutslag ska de övervakas noggrant. Avbryt behandlingen med Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre om lesionerna 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 Reig Jofre sättas ut.

Behandling med Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre kan leda till utveckling av resistenta 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 konvulsioner (kramper) förekomma när höga doser administreras, i synnerhet hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.8).

Hypokalemi kan förekomma hos patienter med låga kaliumdepåer eller som samtidigt får läkemedel som kan sänka kaliumnivåerna. Regelbundna elektrolytbestämningar kan därför vara lämpligt för dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

På grund av dess potentiella nefrotoxicitet (se avsnitt 4.8) bör piperacillin/tazobaktam användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos hemodialyspatienter. Intravenösa doser och administreringsintervall ska justeras efter graden av njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2).

I en sekundär analys med data från en stor randomiserad multicenterstudie, där glomerulär filtrationshastighet (GFR) undersöktes efter administrering av vanliga antibiotika hos kritiskt sjuka patienter, associerades piperacillin/tazobaktam med en lägre frekvens av förbättrad reversibel GFR jämfört med andra antibiotika. Denna sekundära analys gav slutsatsen att piperacillin/tazobaktam orsakade fördröjd renal återhämtning hos dessa patienter.

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

Varje injektionsflaska innehåller 4,72 mmol (108 mg) natrium.
Varje injektionsflaska innehåller 9,44 mmol (217 mg) natrium.
Detta bör tas i beaktande för patienter som ordinerats en 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 ökad förekomst av akut njurskada hos patienter som samtidigt fick piperacillin/tazobaktam och vankomycin jämfört med enbart vankomycin (se avsnitt 4.4). Några av dessa studier har rapporterat att interaktionen är beroende av vankomycindosen.

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

Effekter på laborietester

Icke-enzymatiska metoder för mätning av 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 Reig Jofre.

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 Reig Jofre. 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 Reig Jofre 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 Reig Jofre 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 överväger de eventuella riskerna för kvinnan och barnet.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier angående effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

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

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

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

Organklass	Mycket vanliga (> 1/10)	Vanliga (> 1/100 till < 1/10)	Mindre vanliga (> 1/1 000 till < 1/100)	Sällsynta (> 1/10 000 till < 1/1 000)	Okänd frekvens (frekvensen kan inte bestämmas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		candidainfektion*		pseudo-membranös kolit	
Blodet och lymfsystemet		trombocytopeni, anemi*	leukopeni	agranulocytos	pancytopeni*, neutropeni, hemolytisk anemi*, trombocytos*, eosinofili*
Immunsystemet					anafylaktoid reaktion*, anafylaktisk reaktion*, anafylaktoid chock*, anafylaktisk chock*, överkänslighet*
Metabolism och nutrition			hypokalemi		
Psykiska störningar		sömlöshet			delirium*
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk	kramper*		

Blodkär			hypotoni, flebit, tromboflebit, blodvallningar		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				epistaxis	eosinofil pneumoni
Magtarm- kanalen	diarré	buksmärta, kräkningar, illamående, förstoppning, dyspepsi		stomatit	
Lever och gallvägar					hepatit*, ikterus
Hud och subkutan vävnad		utslag, klåda	erythema multiforme*, urtikaria, makulo- papulös eruption*	toxisk epidermal nekrolys*	Stevens- Johnsons syndrom*, läkemedels- reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*, akut generaliserad exantematisk pustulos (AGEP)*, bullös dermatos, purpura
Muskulo- skeletala systemet och bindväv			artralgi, myalgi		
Njurar och urinvägar					njursvikt, tubulointer- stitiell nefrit*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället		pyrexia, reaktion vid injektionsstället	frossa		
Utredningar		<u>förhöjt alanin- aminotransferas,</u> <u>förhöjt aspartat- aminotransferas,</u> <u>sänkt totalt protein, sänkt blodalbumin,</u> <u>positivt direkt antiglobulintest,</u> <u>förhöjt blodkreatinin,</u> <u>förhöjt alkaliskt fosfat i blod,</u> <u>förhöjd blodurea,</u> <u>förlängd</u>	<u>sänkt blodglukos,</u> <u>förhöjt blodbilirubin,</u> <u>förlängd protrombintid</u>		<u>förlängd blödningstid,</u> <u>förhöjt gamma- glutamyl- transferas</u>

		<u>aktiverad partiell tromboplastintid</u>			
--	--	--	--	--	--

*Biverkning identifierad efter godkännande för försäljning

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

Klass effekter av beta-laktamantibiotika

Beta-laktamantibiotika, inklusive piperacillin/tazobactam, 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 (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Det har förekommit rapporter efter lansering om överdosering av piperacillin/tazobactam. 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

I händelse av en överdos ska behandlingen med piperacillin/tazobactam avbrytas.

Det finns inget känt motgift.

Behandlingen ska vara understödande och symtomatisk i enlighet med patientens kliniska symtom.

Höga serumkoncentrationer av antingen piperacillin eller tazobactam 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-laktamashämmare. ATC-kod: J01C R05

Verkningsmekanism

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

Tazobactam, 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 effluxpumpsmechanismer orsaka eller bidra till bakteriell resistens mot piperacillin/tazobaktam, i synnerhet hos gramnegativa bakterier.

Brytpunkter

EUCAST kliniska MIC brytpunkter piperacillin/tazobactam (EUCAST Clinical Breakpoint Table Version 12.0, giltig från 2022-01-01). För känslighetstest är koncentrationen tazobactam 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
<i>Streptokockgrupperna A, B, C och G</i>	- ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- ⁵
Streptokocker i viridansgruppen	- ⁶
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.25/0.25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- ⁷
Bacteroides-arter (utom <i>B.thetaiotaomicron</i>)	8/8
Prevotella-arter	0.5/0.5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0.5/0.5
<i>Clostridium perfringens</i>	0.5/0.5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0.25/0.25
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
<i>Vibrio</i> arter	1/1
Icke artrelaterade (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 mekanism resulterar detta i resistens mot bensylpenicillin, fenoxymetylpenicillin, 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, isoxazolympenicilliner (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* (bekräftat med MIC) men vanligt i *E. faecium*.

⁴ Känsligheten av streptokockgrupperna A, B, C och G för penicilliner härleds från bensylpenicillinkänsligheten med undantag för fenoxymetylpenicillin och isoxazolympenicilliner 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 beta-laktamresistens förordas utförande av oxacillin 1 µg lapptest eller MIC bestämning för bensylpenicillin. Vid negativt testresultat (oxacillin inhiberingszonen ≥ 20 mm alt. bensylpenicillin MIC ≤ 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 beta-laktamashämmare ger ingen ytterligare klinisk nytta. Känslighet härleds från ampicillin (MIC och inhiberingszonens diameter).

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

⁷ Känslighet 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 efter känslighet för piperacillin/tazobactam
VANLIGTVIS KÄNSLIGA ARTER
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (endast ampicillin- eller penicillinkänsligt isolat)
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , endast meticillin-känslig isolat
<i>Staphylococcus</i> arter, <i>koagulasnegativ</i> , (endast meticillin-känslig 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>
<u>Anaeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Clostridium</i> arter <i>Eubacterium</i> arter Anaeroba grampositiva kocker ††
<u>Anaeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i> gruppen <i>Fusobacterium</i> arter <i>Porphyromonas</i> arter <i>Prevotella</i> arter
ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumonia</i> † <i>Streptococcus viridans</i> grupp †
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <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
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> arter <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Övriga mikroorganismer</u> <i>Chlamydophilia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
†Streptokocker är inte beta-laktamasproducerande 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 <i>S. pyogenes</i> . †† Inklusivt <i>Anaerococcus</i> , <i>Fingoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> , och <i>Peptostreptococcus</i> spp.

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

I en prospektiv, non-inferiority, parallellgrupperad, publicerad randomiserad klinisk studie påvisades ej non-inferiority vid behandling med piperacillin/tazobactam (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% [ensidigt 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 2-sidiga, med ett P < 0,05 ansett som signifikant.

I denna studie fann man en obalans i dödligheten mellan studiegrupperna. Det antogs att dödsfall som inträffade i piperacillin/tazobactam-gruppen var relaterade till underliggande sjukdomar snarare än till den pågående infektionen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Piperacillin/tazobactam 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. Tazobactam metaboliseras till en enda metabolit, som har visats vara mikrobiologiskt inaktiv.

Eliminering

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

Piperacillin utsöndras snabbt som oförändrad substans och 68% av den tillförda dosen återfinns i urinen. Tazobactam 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, tazobactam och desetylpiperacillin utsöndras även via gallan.

Efter enkeldos och upprepade doser av piperacillin/tazobactam till friska frivilliga försökspersoner, varierade halveringstiden i plasma för piperacillin och tazobactam från 0,7 till 1,2 timmar och den påverkades inte av dos eller infusionstid. Elimineringshalveringstiden för både piperacillin och tazobactam ökar med minskande renalt clearance.

Piperacillins farmakokinetik ändras inte signifikant vid samtidig administration av tazobactam. Piperacillin förefaller att något reducera clearance av tazobactam.

Särskilda populationer

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

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

Hemodialys filtrerar bort 30% till 50% av piperacillin-/tazobaktamdosen och ytterligare 5% av tazobaktamdosen filtreras bort som tazobaktametabolit. Peritonealdialys avlägsnar ca 6% av piperacillindosen och 21% av tazobaktamdosen och ytterligare upp till 18% av tazobaktamdosen filtreras bort som tazobaktametabolit.

Pediatrisk population

I en populationsbaserad farmakokinetisk analys var beräknad clearance för 9 månader gamla till 12 år gamla patienter jämförbar med clearance för vuxna med 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 i kreatininclearance.

Etniskt ursprung

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

En fertilitetsstudie och en allmän reproduktionsstudie på råttor med intraperitoneal administrering av tazobaktam eller kombinationen piperacillin/tazobaktam visade en minskning av kullstorleken och en ökning av antalet foster med försenad ossifikation och revbensvariationer, åtföljd av toxicitet för modern. Fertiliteten hos F1-generationen och embryonal utveckling hos F2-generationen påverkades inte.

Teratogenicitetsstudier hos möss och råttor, visade något minskad fostervikt vid doser toxiska för modern, men inga teratogena effekter påvisades efter intravenös administration av tazobaktam eller kombinationen piperacillin/tazobaktam.

Peri-/postnatal utveckling var försämrad (minskad vikt hos avkomman, ökning av antalet dödfödlar, ökning av dödlighet hos avkomman) vid doser toxiska för modern efter intraperitoneal administrering av tazobaktam eller en kombination med 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 administreras samtidigt med andra antibiotika (t ex aminoglykosider), måste substanserna administreras var för sig. Om piperacillin/tazobaktam blandas med en aminoglykosid *in vitro* kan detta resultera i betydande inaktivering av aminoglykosiden.

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

Piperacillin/tazobaktam skall ges via ett separat infusionsset om andra substanser ges samtidigt, om inte kompatibilitet är visad.

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

Ringer laktatlösning (Hartmanns lösning) är inte kompatibel med piperacillin/tazobaktam. Piperacillin/tazobaktam ska inte sättas till blodprodukter eller albuminhydrolysat

6.3 Hållbarhet

Obruten injektionsflaska: 3 år

Färdigberedd lösning i injektionsflaska:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för upp till 24 timmar vid förvaring i kylskåp 2 - 8 °C, efter beredning med något kompatibelt lösningemedel för beredning (se avsnitt 6.6).

Spädd infusionslösning

Efter beredning har kemisk och fysikalisk stabilitet för spädda lösningar visats i 24 timmar vid förvaring i kylskåp vid 2-8° C, då den bereds med någon av de kompatibla lösningsmedel för ytterligare utspädning av den rekonstituerade lösningen till rekommenderad spädningsvolym (se avsnitt 6.6).

Ur mikrobiologisk synpunkt bör den beredda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förhållanden före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 12 timmar i 2- 8 °C, såvida inte rekonstituering och spädning har gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnade injektionsflaskor: Förvaras vid högst 25°C.

Förvaringsanvisningar för färdigberedda och spädda produkten finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 g/0,25 g:

Varje förpackning innehåller: 1 injektionsflaska 20 ml av ofärgat glas (typ II) försluten med en klorbutylgummipropp med aluminiumhätta, självhäftande etikett och bipacksedel.

Finns även i bulkförpackning om 10, 50 och 100 injektionsflaskor endast för sjukhusbruk.

4 g/0,5 g:

Varje förpackning innehåller: 1 injektionsflaska 50 ml av ofärgat glas (typ II) försluten med en klorbutylgummipropp med aluminiumhätta, självhäftande etikett och bipacksedel.

Finns även i bulkförpackning om 10, 50 och 100 injektionsflaskor endast för sjukhusbruk.

Förpackningsstorlekar: 1, 10 (sjukhusförpackning), 50 (sjukhusförpackning) och 100 (sjukhusförpackning) injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekonstituering och spädning skall göras under aseptiska förhållanden. Före administrering ska lösningen inspekteras visuellt för kontroll av partiklar och missfärgning. Använd inte lösningen om den är missfärgad eller innehåller partiklar.

För effektiv beredning vänd upp-och-ner på och skaka injektionsflaskan kraftigt för att avlägsna eventuellt pulver som vidhäftat till injektionsflaskans väggar eller proppen före tillsats av lösningsmedlet. Tillsätt sedan lösningsmedlet och skaka kraftigt tills fullständig upplösning uppnås.

Intravenöst bruk

Späd varje flaska med den volym som anges i tabellen nedan, använd ett av de kompatibla lösningsmedlen för beredning. Snurra tills allt är upplöst. Vid konstant snurrning inträffar rekonstituering vanligen inom 5–10 minuter (mer information om hanteringen nedan).

Innehåll	Mängd lösningsmedel* att tillsätta 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 rekonstitution:

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

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

Den beredda lösningen ska dras upp från injektionsflaskan med sprutan. När lösningen har beredits enligt anvisning kommer mängden som dragits upp av sprutan från injektionsflaskan att vara den angivna mängden av piperacillin och tazobaktam.

Den beredda lösningen kan spädas ytterligare till önskad volym (t.ex. 50 ml till 150 ml) med någon av följande kompatibla lösningsmedel:

- natriumklorid 0,9 % (9 mg/ml) för injektionsvätska, lösning
- sterilt vatten för injektionsvätskor
- glukos 5 % glukoslösning
- dextran 6 % i natriumklorid 9 mg/ml

Deplacementvolym

Varje gram frystorkat pulver av piperacillin/tazobaktam har deplacementvolymen 0,7 ml.
2,25 g piperacillin/tazobaktam (piperacillin 2 000 mg/tazobaktam 250 mg) undantränger 1,58 ml.
4,5 g piperacillin/tazobaktam (piperacillin 4 000 mg/tazobaktam 500 mg) undantränger 3,15 ml.

Se avsnitt 6.2 för inkompatibilitet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Endast för engångsbruk. Oanvänd lösning skall destrueras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratorio Reig Jofre S.A.
Gran Capitán, 10
08970 Sant Joan Despi - Barcelona
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 g/0,25 g: 22929

4 g/0,5 g: 22930

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

02.12.2010 / 21.03.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.08.2023