

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g

Yksi injektiopullo sisältää piperasilliinatriumia, joka vastaa 2 g piperasilliinia ja tatsobaktaaminatriumia, joka vastaa 0,25 g tatsobaktaamia.

Natriumin määrä per injektiopullo: 108 mg natriumia.

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g

Yksi injektiopullo sisältää piperasilliinatriumia, joka vastaa 4 g piperasilliinia ja tatsobaktaaminatriumia, joka vastaa 0,5 g tatsobaktaamia.

Natriumin määrä per injektiopullo: 216 mg natriumia.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten (infuusiokuiva-aine).

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Piperacillin/Tazobactam Kalceks on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja yli 2 vuoden ikäisille lapsille seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 5.1):

Aikuiset ja nuoret

- Vaikea keuhkokuume mukaan lukien sairaalakeuhkokuume ja hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuume
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot (mukaan lukien pyelonefriitti)
- Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot
- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot (mukaan lukien diabeettiset jalkainfektiot).

Bakteremiapotilaiden hoito, kun bakteremia liittyy tai sen epäillään liittyvän johonkin edellä mainituista infektioista.

Piperacillin/Tazobactam Kalceks -valmistetta voidaan käyttää neutropeenisten kuumeilevien potilaiden hoitoon, kun kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.

Huom: Käyttöä laajakirjoista beetalaktamaasia tuottavien (keftriaksonille resistenttien) *E. coli*- ja *K. pneumoniae* -kantojen aiheuttamaan bakteremiaan ei suositella aikuispotilailla (ks. kohta 5.1).

2–12 vuoden ikäiset lapset

- Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot.

Piperacillin/Tazobactam Kalceks -valmistetta voidaan käyttää neutropeenisten kuumeilevien lasten hoitoon, kun kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset suositukset on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Piperacillin/Tazobactam Kalceks -valmisteen annos ja antoväli riippuvat infektion vaikeusasteesta ja sijainnista sekä epäillyistä taudinaiheuttajista.

Aikuiset ja nuoret potilaat

Infektiot

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

Sairaalakeuhkokuumeeseen sekä neutropeenisten potilaiden bakteri-infektioiden hoidossa suositeltu annos on 4 g piperasilliinia/0,5 g tatsobaktaamia 6 tunnin välein. Tämä annostus saattaa soveltua myös muiden käyttöaiheiden mukaisten infektioiden hoitoon, mikäli infektiot ovat erityisen vaikeita.

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto antoväleistä ja suositellusta annoksesta aikuisille ja nuorille potilaille käyttöaiheen tai sairauden mukaan:

Antoväli	Piperasilliinia/tatsobaktaamia 4 g/0,5 g
6 tunnin välein	Vaikea keuhkokuume
	Neutropeeniset kuumeilevat aikuiset, kun kuumeeseen epäillään johtuvan bakteri-infektiosta
8 tunnin välein	komplisoituneet virtsatieinfektiot (mukaan lukien pyelonefriitti)
	Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot.
	Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot (mukaan lukien diabeettiset jalkainfektiot)

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Laskimoon annettava annos on mukautettava munuaisten vajaatoiminnan asteeseen (potilasta on seurattava huolellisesti lääkeaineen aiheuttaman toksisuuden varalta, ja lääkevalmisteen annosta ja antoväliä on tarvittaessa muutettava):

Kreatiniinin puhdistuma (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

Hemodialyysihoitoa saaville potilaille on annettava yksi ylimääräinen 2 g / 0,25 g:n piperasilliini/tatsobaktaamiannos kunkin dialyysikerran jälkeen, sillä hemodialyysi poistaa 30–50 % piperasilliinista 4 tunnissa.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali tai joiden kreatiniinin puhdistuma on yli 40 ml/min.

Pediatriiset potilaat (2–12 vuoden ikäiset)

Infektiot

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto antoväleistä ja annoksesta painokiloa kohden 2–12 vuoden ikäisille pediatriisille potilaille käyttöaiheen tai sairauden mukaan:

Annos painokiloa kohden ja antoväli	Käyttöaihe/sairaus
80 mg piperasilliinia/10 mg tatsobaktaamia painokiloa kohden 6 tunnin välein	Neutropeeniset kuumeilevat lapset, kun kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta*
100 mg piperasilliinia/12,5 mg tatsobaktaamia painokiloa kohden 8 tunnin välein	Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot*

* Suurin annos yhtä 30 minuutin kestoista infuusiota kohden on 4 g/0,5 g. Annosta ei saa ylittää.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Laskimoon annettava annos on mukautettava munuaisten vajaatoiminnan asteeseen (potilasta on seurattava huolellisesti lääkeaineen aiheuttaman toksisuuden varalta, ja lääkevalmisten annosta ja antoväliä on tarvittaessa muutettava):

Kreatiniinin puhdistuma (ml/min)	Piperasilliini/tatsobaktaami (suositeltu annos)
> 50	Annosta ei tarvitse muuttaa
≤ 50	70 mg piperasilliinia/8,75 mg tatsobaktaamia painokiloa kohden 8 tunnin välein

Hemodialyysihoitoa saaville lapsille on annettava yksi ylimääräinen 40 mg/5 mg:n piperasilliini/tatsobaktaamiannos kunkin dialyysikerran jälkeen.

Käyttö alle 2 vuoden ikäisille lapsille

Piperasilliini/tatsobaktaamin turvallisuutta ja tehoa 0–2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista ei ole saatavilla.

Hoidon kesto

Hoidon tavanomainen kesto on useimmissa käyttöaiheissa 5–14 päivää. Hoidon keston on kuitenkin perustuttava infektion vaikeusasteeseen ja sen aiheuttajaan tai aiheuttajiin sekä potilaan kliinisen ja bakteriologisen tilanteen kehittymiseen.

Antotapa

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g annetaan 30 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon. Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g annetaan 30 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon.

Käyttökuntoon saatettu liuos on väritöntä tai kellertävää.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille penisillineihin kuuluville bakteerilääkkeille. Aiempi akuutti vaikea allerginen reaktio muille beetalaktaamirakenteisille vaikuttaville aineille (esim. kefalosporiineille, monobaktaameille tai karbapeneemeille).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Päätettäessä piperasilliini/tatsobaktaamin käytöstä yksittäiselle potilaalle on huomioitava laajakirjoisen puolisynteettisen penisilliinin käytön asianmukaisuus, johon vaikuttavia tekijöitä ovat esimerkiksi infektion vaikeusaste ja muihin sopiviin bakteerilääkkeisiin kohdistuvan resistenssin esiintyvyys.

Ennen piperasilliini/tatsobaktaamihoidon aloittamista on huolellisesti selvitettävä, onko potilaalla esiintynyt aiempia yliherkkyysreaktioita penisillineille, muille beetalaktaamirakenteisille lääkkeille (esim. kefalosporiineille, monobaktaameille tai karbapeneemeille) tai muille allergeeneille. Potilailla,

jotka ovat saaneet hoitoa penisilliineillä, myös piperasilliini/tatsobaktaamilla, on raportoitu vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita yliherkkyyksireaktioita (anafylaktisia tai anafylaktoidisia reaktioita [mukaan lukien sokki]). Tällaisten reaktioiden todennäköisyys on suurempi henkilöillä, joilla on esiintynyt yliherkkyyttä useammalle kuin yhdelle allergeenille. Vakavissa yliherkkyyksireaktioissa antibiootin anto on lopetettava, ja potilaalle on tarvittaessa annettava adrenaliinia ja muuta ensihoitoa.

Piperasilliini/tatsobaktaami saattaa aiheuttaa vaikeita ihohaittavaikutuksia, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysia, yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (ks. kohta 4.8). Potilaita, joille ilmaantuu ihottumaa, on seurattava huolellisesti. Mikäli leesiot pahenevat, piperasilliini/tatsobaktaamihoito on lopetettava.

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH)

Piperasilliini/tatsobaktaamihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu HLH-tapauksia, usein sen jälkeen, kun hoitoa on annettu yli 10 päivän ajan. HLH on patologisen immuuniaktivaation aiheuttama henkeä uhkaava oireyhtymä, jonka kliiniset oireet ja löydökset liittyvät liialliseen systeemiseen tulehdukselliseen tilaan (esim. kuume, hepatosplenomegalia, hypertriglyseridemia, hypofibrinogenemia, korkea seerumin ferritiini, sytopeniat ja hemofagosytoosi). Potilaat, joilla esiintyy varhaisia patologisen immuuniaktivaation merkkejä, on tutkittava välittömästi. Jos potilaalla todetaan HLH, piperasilliini/tatsobaktaamihoito on lopetettava heti.

Antibioottien aiheuttama pseudomembranoottinen koliitti saattaa ilmetä vaikeana, pitkään jatkuvana ripulina, joka voi olla henkeä uhkaava. Pseudomembranoottisen koliitin oireet saattavat alkaa bakteerilääkehoidon aikana tai sen jälkeen. Piperasilliini/tatsobaktaamihoito on lopetettava näissä tapauksissa.

Piperasilliini/tatsobaktaamihoito saattaa johtaa resistenttien mikrobien kehittymiseen, mikä saattaa aiheuttaa superinfektioita.

Joillakin beetalaktaamiantibiootteja saaneilla potilailla on esiintynyt verenvuotoja. Niihin on joissakin tapauksissa yhdistetty hyytymiskokeiden poikkeavia tuloksia, esim. hyytymisajassa, verihiutaleiden aggregaatiossa ja protrombiinijassa. Verenvuotojen todennäköisyys on suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Jos verenvuotoja ilmenee, antibiootin käyttö on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava.

Leukopeniaa ja neutropeniaa saattaa esiintyä, etenkin pitkään jatkuvassa hoidossa, minkä vuoksi hematopoeettisen järjestelmän toimintaa on seurattava säännöllisesti.

Kuten muidenkin penisilliinien käytössä, suurten annosten antoon saattaa liittyä kouristuskohtauksina ilmeneviä neurologisia komplikaatioita, etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Hypokalemiaa saattaa esiintyä potilailla, joilla on niukat kaliumvarastot tai jotka saavat samanaikaista hoitoa lääkevalmisteilla, jotka voivat alentaa kaliumpitoisuutta. Säännöllinen elektrolyyttien seuranta saattaa olla tarpeen tällaisilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Mahdollisen munuaistoksisuutensa vuoksi (ks. kohta 4.8) piperasilliini/tatsobaktaamia on käytettävä varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai jotka saavat dialyysihoitoa. Laskimoon annettavat annokset ja niiden antoväli on mukautettava munuaisten vajaatoiminnan asteeseen (ks. kohta 4.2).

Suuren satunnaiskontrolloidun monikeskustutkimuksen toissijaisessa analyysissä, jossa arvioitiin tehohoitopotilaiden glomerulusten suodatusnopeutta (GFR) usein käytettyjen antibioottien annon jälkeen, GFR:n korjautumisen esiintyvyys oli pienempi piperasilliini/tatsobaktaamin käytössä verrattuna muiden antibioottien käyttöön. Toissijaisen analyysin johtopäätös oli, että piperasilliini/tatsobaktaami oli munuaistoiminnan elpymistä hidastava tekijä.

Piperasilliini/tatsobaktaamin ja vankomysiinin samanaikaiseen käyttöön saattaa liittyä akuutin munuaisvaurion ilmaantuvuuden lisääntymistä (ks. kohta 4.5).

Natrium

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g

Tämä lääkevalmiste sisältää 108 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 5,4 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit

Vekuronin hermo-lihasliitosta salpaavan vaikutuksen on osoitettu pidentyvän samanaikaisessa käytössä piperasilliinin kanssa. Ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien samankaltaisten vaikutusmekanismien vuoksi on odotettavissa, että minkä tahansa ei-depolarisoivan lihasrelaksantin hermo-lihasliitosta salpaava vaikutus saattaa pidentyä samanaikaisessa käytössä piperasilliinin kanssa.

Antikoagulantit

Asianmukaiset hyytymiskokeet on tehtävä tavallista useammin ja potilasta seurattava tavallista tiheämmin, mikäli piperasilliini-tatsobaktaamia käytetään samanaikaisesti hepariinin, suun kautta annettavien antikoagulanttien tai muiden veren hyytymiseen tai verihutaleiden toimintaan mahdollisesti vaikuttavien lääkkeiden kanssa.

Metotreksaatti

Piperasilliini saattaa vähentää metotreksaatin erittymistä. Potilaan seerumin metotreksaattipitoisuutta on seurattava lääkeaineen aiheuttaman toksisuuden välttämiseksi.

Probenesidi

Kuten muidenkin penisilliinien kohdalla, probenesidin samanaikainen käyttö pidentää piperasilliini/tatsobaktaamin puoliintumisaikaa ja vähentää sen munuaispuhdistumaa. Tämä koskee sekä piperasilliinia että tatsobaktaamia. Probenesidi ei sen sijaan vaikuta kummankaan lääkeaineen huippupitoisuuteen plasmassa.

Aminoglykosidit

Piperasilliini, yksinään tai tatsobaktaamin kanssa, ei merkittävästi muuttanut tobramysiinin farmakokinetiikkaa tutkittavilla, joiden munuaistoiminta oli normaali tai joilla oli lievä tai keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta. Tobramysiini ei myöskään merkittävästi muuttanut piperasilliinin, tatsobaktaamin tai M1-metaboliitin farmakokinetiikkaa.

Piperasilliinin on havaittu inaktivoivan tobramysiiniä ja gentamisiinia vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Ks. lisätiedot piperasilliini/tatsobaktaamin ja aminoglykosidien samanaikaisesta käytöstä kohdista 6.2 .

Vankomysiini

Tutkimuksissa on havaittu akuutin munuaisvaurion ilmaantuvuuden lisääntymistä piperasilliini/tatsobaktaamia ja vankomysiiniä samanaikaisesti saaneilla potilailla verrattuna pelkkää vankomysiiniä saaneisiin potilaisiin (ks. kohta 4.4). Osassa näistä tutkimuksista tämän yhteisvaikutuksen on raportoitu olevan riippuvainen vankomysiinin annoksesta.

Piperasilliini/tatsobaktaamin ja vankomysiinin välisiä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.

Vaikutukset laboratorikokeiden tuloksiin

Kuten muidenkin penisilliinien, piperasilliini/tatsobaktaamin käyttö saattaa aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia ei-entsyymaattisilla menetelmillä tehtävissä virtsan glukoosimäärityksissä. Virtsan

glukoosimäärityksiin on siksi käytettävä entsyymattista menetelmää piperasilliini/tatsobaktaamihoidon aikana.

Monet virtsan proteiinipitoisuuden määrittämiseen käytettävät kemialliset menetelmät saattavat antaa vääriä positiivisia tuloksia. Piperasilliini/tatsobaktaami ei vaikuta liuskatestillä tehtyjen proteiinimääritysten tuloksiin.

Suorassa Coombsin kokeessa voidaan saada vääriä positiivisia tuloksia.

Platelia Aspergillus EIA -testit (Bio-Rad Laboratories) saattavat antaa vääriä positiivisia tuloksia piperasilliini/tatsobaktaamia saavilla potilailla. Ristireaktioita muiden kuin *Aspergillus*-lajien polysakkaridien ja polyfuraanien kanssa on raportoitu *Platelia Aspergillus* EIA -testeissä (Bio-Rad Laboratories).

Piperasilliini/tatsobaktaamihoidon saavien potilaiden edellä mainituissa testeissä saamat positiiviset tulokset on vahvistettava muilla diagnostisilla menetelmillä.

4.6 Hedelmällisyys, 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 teratogeenisuutta, emoille myrkyllisillä annoksilla (ks. kohta 5.3).

Piperasilliini/tatsobaktaami läpäisee istukan. Piperasilliini/tatsobaktaamia saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi aiheellista, eli odotettu hyöty on suurempi kuin äitiin ja sikiöön kohdistuvat mahdolliset riskit.

Imetys

Piperasilliini erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä pitoisuuksina. Tatsobaktaamin pitoisuuksia ihmisen rintamaidossa ei ole tutkittu. Piperasilliini/tatsobaktaamia saa käyttää imetyksen aikana vain, jos odotettu hyöty on suurempi kuin äitiin ja imeväiseen kohdistuvat mahdolliset riskit.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen ja paritteluun tatsobaktaamin tai piperasilliini/tatsobaktaamin vatsaonteloon annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu.

4.8 Haittavaikutukset

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

Vakavista haittavaikutuksista pseudomembranoottista koliittia ja toksista epidermaalista nekrolyysia esiintyy 1–10 potilaalla 10 000:sta. Pansytopenian, anafylaktisen sokin ja Stevens-Johnsonin oireyhtymän esiintyvyyksiä ei voida arvioida tällä hetkellä saatavissa olevan tiedon perusteella.

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmäluokittain MedDRA Preferred Terms -termejä käyttäen. Haittavaikutukset on kussakin yleisyysluokassa esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
-----------------------	----------------------------------	-------------------------------------	---	---	---

Infektiot		kandidiaasi*		pseudo-membranoottinen koliitti	
Veri ja imukudos		trombosytopenia, anemia*	leukopenia	agranulosytoosi	pansytopenia*, neutropenia, hemolyyttinen anemia*, trombosytoosi*, eosinofilia*
Immuunijärjestelmä					anafylaktoidinen sokki*, anafylaktinen sokki*, anafylaktoidinen reaktio*, anafylaktinen reaktio*, yliherkkyys*
Aineenvaihdunta ja ravitus			hypokalemia		
Psyykkiset häiriöt		unettomuus			delirium*
Hermosto		päänsärky	kouristuskohtaus*		
Verisuonisto			hypotensio, laskimotulehdus, laskimontukkotulehdus, kasvojen punoitus		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				nenäverenvuoto	eosinofiilinen keuhkokuume
Ruoansulatuselimistö	ripuli	vatsakipu, oksentelu, ummetus, pahoinvointi, dyspepsia		suutulehdus	
Maksa ja sappi					maksatulehdus*, ikterus
Iho ja ihonalainen kudos		kutina, ihottuma	erythema multiforme*, nokkosihottuma, makulopapulaarinen ihottuma*	toksinen epidermaalinen nekrolyysi*	Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, hilseilevä ihottuma, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)*, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)*, rakkulainen ihottuma, purppura
Luusto, lihakset ja sidekudos			nivelkipu, lihaskipu		

Munuaiset ja virtsatiet					munuaisten vajaatoiminta, tubulo-interstitiaalinen nefriitti*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kuume, pistoskohdan reaktio	vilunväristykset		
Tutkimukset		ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, veren kokonaisproteiinipitoisuuden lasku, veren albumiinipitoisuuden lasku, suoran Coombsin kokeen väärä positiivinen tulos, seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu, AFOS-arvon nousu, seerumin ureapitoisuuden nousu, aktivoitun partiaalisen tromboplastinajan pidentyminen	veren glukoosipitoisuuden lasku, veren bilirubiinipitoisuuden nousu, protrombiinajan pidentyminen		vuotoajan pidentyminen, glutamyyli-transferraasiarvon nousu

*Markkinoille tulon jälkeen havaittu haittavaikutus

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

Beetalaktaamiantibioottien luokkavaikutukset

Beetalaktaamiantibioottien mukaan lukien piperasilliini/tatsobaktaamin käyttö saattaa aiheuttaa enkefalopatiaoireita ja kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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

Piperasilliini/tatsobaktaamin yliannostustapauksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Useimpia raportoiduista tapahtumista, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, on raportoitu myös tavanomaista suositeltua annosta käytettäessä. Suositeltua suurempien annosten anto laskimoon saattaa

lisätä neuromuskulaarista ärtyvyyttä tai aiheuttaa kouristuskohtauksia (etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla).

Hoito

Yliannostuksen tapauksessa piperasilliini/tatsobaktaamihoito on keskeytettävä. Erityistä vastalääkettä ei tunneta.

Potilaalle on annettava hänen kliiniseen tilaansa perustuvaa elintoimintoja tukevaa ja oireenmukaista hoitoa.

Liiallista seerumin piperasilliini- tai tatsobaktaamipitoisuutta voidaan pienentää hemodialyysillä (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 laajakirjoinen, puolisynteettinen penisilliini, jonka bakterisidinen vaikutus perustuu sekä väliseinän että soluseinämän synteesin estoon.

Tatsobaktaami, joka on penisilliineille rakenteellisesti sukua oleva beetalaktaami, estää monia beetalaktamaaseja, jotka aiheuttavat yleisesti resistenssiä penisilliinille ja kefalosporiineille, mutta se ei estä AmpC-entsyymejä tai metallobeetalaktamaaseja. Tatsobaktaami laajentaa piperasilliinin vaikutuskirjoa kattamaan monia beetalaktamaaseja tuottavia bakteereja, jotka ovat muuttuneet resistenteiksi pelkälle piperasilliinille.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Aikaa, jolloin lääkeainepitoisuus on pienintä bakteerien kasvua estävää pitoisuutta suurempi ($T > MIC$), pidetään tärkeimpänä piperasilliinin tehoa kuvaavana farmakodynaamisena tekijänä.

Resistenssimekanismi

Kaksi tärkeintä piperasilliini/tatsobaktaamiin kohdistuvaa resistenssimekanismia ovat:

- Piperasilliinikomponentin inaktivoituminen sellaisten beetalaktamaasien toimesta, joita tatsobaktaami ei estä: molekyyliin B, C ja D kuuluvat beetalaktamaasit
- Penisilliiniä sitovien proteiinien (PBP) muutokset, jotka heikentävät piperasilliinin affiniteettia bakteerien kohdemolekyyleihin.

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

Herkkyystestauksen raja-arvot

EUCAST Clinical MIC -raja-arvot piperasilliinille/tatsobaktaamille (EUCAST Clinical Breakpoint -taulukon versio 12.0, voimassa 01.01.2022 alkaen) Herkkyystestausta varten tatsobaktaamin pitoisuus on vakioitu tasolle 4 mg/l.

Taudinaiheuttaja	Lajikohtaiset raja-arvot ($S \leq R >$), mg/l piperasilliinia
<i>Enterobacterales</i> (aiemmin <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0,001/16 ^a
<i>Staphylococcus</i> -lajit	b
<i>Enterococcus</i> -lajit	c
<i>Streptococcus</i> ryhmät A, B, C ja G	d
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	e

<i>Viridans</i> -ryhmän streptokokit	f
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25 ^g
<i>Moraxella catarrhalis</i>	g
<i>Bacteroides</i> -lajit (paitsi <i>B.thetaiotaomicron</i>)	8/8
<i>Prevotella</i> -lajit.	0,5/0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
<i>Vibrio</i> -lajit	1/1
Ei-lajikohtaiset (PK/PD) raja-arvot	8/16

^a EUCAST on määrittänyt monille taudinaiheuttajille raja-arvot, jotka luokittelevat villin tyyppin 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.

^b 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 penisillineille. Stafylokokit, jotka todetaan testissä resistenteiksi bentsyylipenisilliinille, mutta herkiksi kefoksitiinille, ovat herkkiä beetalaktamaasin estäjien yhdistelmille, isoksatsolyylipenisilliineille (oksasilliini, kloksasilliini, dikloksasilliini ja flukloksasilliini) ja nafsilliinille. Suun kautta annettavien lääkemuotojen kohdalla on huolehdittava siitä, että altistus infektiokohdassa on riittävä. Stafylokokit, jotka todetaan testissä resistentteiksi kefoksitiinille, ovat resistenttejä kaikille penisillineille. Ampisilliinille herkkä *S. saprophyticus* on *mecA*-negatiivinen ja herkkä ampisilliinille lisäksi amoksisilliinille ja piperasilliinille (beetalaktamaasin estäjällä tai ilman).

^c 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..

^d A-, B-, C- ja G-ryhmien streptokokkien herkkyys penisillineille on päätelty bentsyylipenisilliiniherkkydestä, 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.

^e Kiekkoherkkyysmenetelmää 1 mikrog:n oksasilliinikiekolla tai bentsyylipenisilliinin MIC-määritystä tulee käyttää, jotta voidaan poissulkea beetalaktaamiresistenssimekanismit. Kun seulontatuloksena on negatiivinen (oksasilliinin 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).

^f Bentsyylipenisilliinille herkkien isolaattien herkkyys voidaan päätellä herkkyudesta bentsyylipenisilliinille tai ampisilliinille. Bentsyylipenisilliinille vastustuskykyisten isolaattien herkkyys on päätelty ampisilliinista.

^g Herkkyys voidaan päätellä amoksisilliinista/klavulaanilahaposta.

Herkkyys

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallisen resistenssitilanteen tunteminen on tärkeää, varsinkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Asiantuntija-apua on pyydyttävä tarvittaessa, mikäli paikallinen resistenssitilanne tekee lääkeaineen hyödyistä kyseenalaisen ainakin joidenkin infektioyppien hoidossa.

Oleelliset lajit piperasilliini/tatsobaktaamiherkkyden mukaan ryhmiteltynä
YLEISESTI HERKÄT LAJIT
Aerobiset grampositiiviset mikrobit
<i>Enterococcus faecalis</i> (vain isolaatit, jotka ovat herkkiä ampisilliinille tai penisillineille)
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (vain isolaatit, jotka ovat herkkiä metisilliinille)

<p><i>Staphylococcus</i>-lajit , koagulaasinegatiiviset (vain isolaatit, jotka ovat herkkiä metisilliinille) <i>Streptococcus agalactiae</i> (B-ryhmän streptokokit)[†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (A-ryhmän streptokokit)[†]</p>
<p><u>Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i></p>
<p><u>Anaerobiset grampositiiviset mikrobit</u> <i>Clostridium</i>-lajit <i>Eubacterium</i>-lajit Anaerobiset grampositiiviset kokit^{††}</p>
<p><u>Anaerobiset gramnegatiiviset mikrobit</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -ryhmä <i>Fusobacterium</i>-lajit <i>Porphyromonas</i>-lajit <i>Prevotella</i>-lajit</p>
<p>LAJIT, JOIDEN HANKITTU RESISTENSSI VOI AIHEUTTAA ONGELMIA</p>
<p><u>Aerobiset grampositiiviset mikrobit</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>[†] <i>Streptococcus viridans</i> -ryhmä[†]</p>
<p><u>Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i>-lajit <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i>-lajit</p>
<p>LUONTAISESTI RESISTENTIT MIKROBIT</p>
<p><u>Aerobiset grampositiiviset mikrobit</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i></p>
<p><u>Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i>-lajit <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Muut mikrobit</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>[†] Streptokokit eivät ole beetalaktamaasia tuottavia bakteereja. Resistenssi näillä mikrobeilla johtuu penisilliiniä sitovien proteiinien (PBP) muutoksista, minkä vuoksi herkät isolaatit ovat herkkiä ainoastaan piperasilliinille. <i>S. pyogenes</i> -bakteerien penisilliiniresistenssiä ei ole raportoitu. ^{††} Käsittää seuraavat: <i>Anaerococcus</i>, <i>Finogoldia</i>, <i>Parvimonas</i>, <i>Peptoniphilus</i> ja <i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>

Merino-tutkimus (laajakirjoista beetalaktamaasia tuottavien bakteerien aiheuttamat systeemiset infektiot)

Julkaistussa, prospektiivisessa, satunnaistetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa vertailukelpoisuustutkimuksessa *in vitro* -testillä vahvistettuun herkkyteen perustuva piperasilliini/tatsobaktaamihoito ei johtanut vertailukelpoisuuteen 30 vuorokauden kuolleisuudessa,

meropeneemiin verrattuna, aikuispotilailla, joilla oli keftriaksonille resistentti systeeminen *E. coli*- tai *K. pneumoniae* -infektio.

Piperasilliini/tatsobaktaamihoitoon satunnaistetuista 187 potilaasta 23 (12,3 %) kuoli 30 vuorokauden sisällä (ensisijainen päätetapahtuma) verrattuna 7:ään (3,7 %) meropeneemihoitoon satunnaistetuista 191 potilaasta (riskiero 8,6 % [1-puolinen 97,5 %:n luottamusväli $-\infty$ –14,5 %], vertailukelpoisuuden $P = 0,90$). Ero ei ollut 5 %:n vertailukelpoisuusmarginaalin sisällä.

Vaikutukset olivat yhdenmukaisia tutkimussuunnitelman mukaisen populaation analyysissa, jossa 18 (10,6 %) piperasilliini/tatsobaktaamiryhmän 170 potilaasta täytti ensisijaisen päätetapahtuman kriteerin verrattuna 7:ään (3,8 %) meropeneemiryhmän 186 potilaasta (riskiero 6,8 % [1-puolinen 97,5 %:n luottamusväli $-\infty$ –12,8 %], vertailukelpoisuuden $P = 0,76$).

Kliinisen ja mikrobiologisen parantumisen (toissijaiset päätetapahtumat) päivän 4 loppuun mennessä saavutti 121 (68,4 %) piperasilliini/tatsobaktaamiryhmän 177 potilaasta verrattuna 138:aan (74,6 %) meropeneemiryhmän 185 potilaasta (riskiero 6,2 % [95 %:n luottamusväli -15,5–3,1 %], $P = 0,19$).

Toissijaisia päätetapahtumia koskevat tilastolliset testit olivat 2-puolisia, ja $P < 0,05$ pidettiin merkitseväenä.

Tässä tutkimuksessa havaittiin epätasapaino kuolleisuudessa hoitoryhmien välillä.

Piperasilliini/tatsobaktaamiryhmän kuolemien oletettiin liittyvän taustalla oleviin sairauksiin samanaikaisen infektion sijaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Piperasilliinin ja tatsobaktaamin huippupitoisuudet laskimoon 30 minuutin kestoisena infuusiona annetun 4 g/0,5 g:n annoksen jälkeen olivat 298 mikrog/ml ja 34 mikrog/ml.

Jakautuminen

Sekä piperasilliini että tatsobaktaami sitoutuu noin 30% plasman proteiineihin. Piperasilliini ja tatsobaktaami eivät vaikuta toistensa proteiineihin sitoutumisen asteeseen. Tatsobaktaamin metaboliitin proteiineihin sitoutuminen on hyvin vähäistä.

Piperasilliini/tatsobaktaami jakautuu laajasti kudoksiin ja ruumiinnesteisiin mukaan lukien suoliston limakalvoon, sappirakkoon, keuhkoihin, sappeen ja luihin. Keskimääräinen pitoisuus kudoksissa on yleensä 50–100 % pitoisuudesta plasmassa. Kuten muillakin penisilliineillä, aivo-selkäydinnesteeseen jakautuminen on vähäistä tutkittavilla, joiden aivo-selkäydinkalvot eivät ole tulehtuneita.

Biotransformaatio

Piperasilliini metaboloituu vähäiseksi mikrobiologisesti aktiiviseksi desetyylimetaboliitiksi.

Tatsobaktaami metaboloituu yhdeksi metaboliitiksi, jonka ei ole havaittu olevan mikrobiologisesti aktiivinen.

Eliminaatio

Piperasilliini ja tatsobaktaami eliminoituvat munuaisten glomerulussuodatuksen ja tubulaarisen erityksen kautta.

Piperasilliini poistuu nopeasti muuttumattomana lääkeaineena, ja 68 % annetusta annoksesta erittyi virtsaan. Tatsobaktaami ja sen metaboliitti eliminoituvat pääasiassa munuaisten kautta. Annetusta annoksesta 80 % poistuu muuttumattomana lääkeaineena ja loput ainoana metaboliittina. Piperasilliini, tatsobaktaami ja desetyylipiperasilliini erittyvät myös sappeen.

Terveille tutkittaville annettujen piperasilliini/tatsobaktaamin kerta-annosten ja toistuvien annosten jälkeen piperasilliinin ja tatsobaktaamin puoliintumisaajat plasmassa olivat 0,7–1,2 tuntia. Annoksen suuruus tai infuusion kesto eivät vaikuttaneet niihin. Piperasilliinin ja tatsobaktaamin eliminaation puoliintumisaajat pitenevät munuaispuhdistuman pienentyessä.

Tatsobaktaami ei aiheuta merkittäviä muutoksia piperasilliinin farmakokinetiikassa. Piperasilliini vaikuttaa pienentävän tatsobaktaamin puhdistumaa lievästi.

Erityisryhmät

Maksakirroosia sairastavilla potilailla piperasilliinin puoliintumisaika on noin 25 % pidempi ja tatsobaktaamin puoliintumisaika noin 18 % pidempi verrattuna terveisiin tutkittaviin.

Piperasilliinin ja tatsobaktaamin puoliintumisaajat pitenevät kreatiniinin puhdistuman pienentyessä. Potilailla, joiden kreatiniinin puhdistuma on alle 20 ml/min, piperasilliinin puoliintumisaika on kaksi kertaa pidempi ja tatsobaktaamin puoliintumisaika neljä kertaa pidempi kuin potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali.

Hemodialyysi poistaa 30%–50 % piperasilliini/tatsobaktaamista, ja tatsobaktaamiannoksesta poistuu lisäksi 5 % tatsobaktaamin metaboliittina. Peritoneaalidialyysi poistaa noin 6 % piperasilliiniannoksesta ja noin 21 % tatsobaktaamiannoksesta, josta enimmillään 18 % poistuu tatsobaktaamin metaboliittina.

Pediatriset potilaat

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä arvioitu puhdistuma 9 kuukauden – 12 vuoden ikäisillä potilailla vastasi puhdistumaa aikuisilla. Populaation keskiarvo (keskivirhe) oli 5,64 (0,34) ml/min/kg. Piperasilliinin arvioitu puhdistuma 2–9 kuukauden ikäisillä pediatrisilla potilailla on 80 % tästä arvosta. Piperasilliinin jakautumistilavuuden keskiarvo (keskivirhe) populaatiossa oli 0,243 (0,011) l/kg. Ikä ei vaikuttanut jakautumistilavuuteen.

Iäkkäät potilaat

Piperasilliinin puoliintumisaika oli 32 % pidempi ja tatsobaktaamin puoliintumisaika 55 % pidempi iäkkäillä tutkittavilla verrattuna nuorempiin tutkittaviin. Ero saattaa johtua ikään liittyvistä muutoksista kreatiniinin puhdistumassa.

Rotu

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Piperasilliini/tatsobaktaamilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Rotilla tehdyssä hedelmällisyys- ja lisääntymistutkimuksessa, jossa tatsobaktaamia tai piperasilliini/tatsobaktaamia annettiin vatsaonteloon, emolle toksinen altistus aiheutti poikueiden koon pientymistä sekä sikiöiden viivästyneen luutumisen ja kylkiluiden variaatioiden lisääntymistä. F1-polven hedelmällisyyteen ja F2-polven alkioiden kehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia ei havaittu.

Hiiressä ja rotilla tehdyissä teratogeenisuustutkimuksissa, joissa tatsobaktaamia tai piperasilliini/tatsobaktaamia annettiin laskimoon, emolle toksiset annokset aiheuttivat rotilla lievää sikiöiden painon alentumista, mutta ei teratogeenisiä vaikutuksia.

Rotille vatsaonteloon annettu tatsobaktaami tai piperasilliini/tatsobaktaami aiheutti emolle toksisella altistuksella peri- ja postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia (poikasten painon alentuminen, kuolleena syntyneiden poikasten määrän lisääntyminen ja poikasten syntymän jälkeisen kuolleisuuden lisääntyminen).

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 piperasilliini/tatsobaktaamia annetaan samanaikaisesti muiden antibioottien (esim. aminoglykosidien) kanssa, lääkkeet on annettava erikseen. Beetalaktaamiantibioottien sekoittaminen aminoglykosidin kanssa *in vitro* saattaa johtaa merkittävään aminoglykosidin inaktivoitumiseen.

Kemiallisen epävakautensa vuoksi piperasilliini/tatsobaktaamia ei saa käyttää pelkkää natriumbikarbonaattia sisältävissä liuoksissa.

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

Piperasilliini/tatsobaktaamia ei saa lisätä verivalmisteisiin tai albumiinihydrolysaatteihin.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta

Kesto aika injektio-pullossa käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 12 tuntia 25 °C:n lämpötilassa ja 48 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, kun valmiste on saatettu käyttökuntoon jollakin käyttökuntoon saattamiseen sopivista liuottimista (ks. kohta 6.6).

Kesto aika käyttökuntoon saatetun liuoksen laimentamisen jälkeen

Laimennetun käyttökuntoon saatetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 12 tuntia 25 °C:n lämpötilassa ja 48 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, kun liuos on laimennettu suositellulla määrällä Ringerin asetaattiliuosta, 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridiliuosta, 50 mg/ml (5%) glukoosiliuosta, 50 mg/ml (5%) glukoosi- ja 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridiliuosta (ks. kohta 6.6).

Mikrobiologisesta näkökulmasta laimennettu valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne normaalisti saa ylittää 12 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattaminen ja laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Pidä injektio-pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g

Väritöntä lasia oleva injektio-pullo, jossa on bromobutyylikumitulppa ja alumiinisetti sekä sininen, muovinen flip-off-korkki.

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g

Väritöntä lasia oleva injektio-pullo, jossa on bromobutyylikumitulppa ja alumiinisetti sekä oranssi, muovinen flip-off-korkki.

Injektio-pullot on pakattu pahvikoteloihin.

Pakkauskoot: 1 tai 10 injektio-pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

Käyttökuntoon saattaminen ja laimentaminen on tehtävä aseptisissä olosuhteissa. Hävitä käyttämättä jäänyt liuos.

Laskimoon anto

Saata kukin injektiopullo käyttökuntoon alla olevan taulukon mukaisella määrällä jotakin yhteensopivista liuksista käyttökuntoon saattamiseen. Pyöritä injektiopulloa, kunnes sen sisältö on liuennut. Kun injektiopulloa pyöritetään keskeyttämättä, valmiste on yleensä saatettu käyttökuntoon 2 minuutin kuluessa (ks. käsittelytiedot alla). Käyttökuntoon saatettu liuos on väritöntä tai kellertävää.

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

* Yhteensopivat luokset käyttökuntoon saattamiseen:

- 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridiliuos
- 50 mg/ml (5%) glukoosiliuos
- 50 mg/ml (5%) glukoosi- ja 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridiliuos
- injektionesteisiin käytettävä vesi⁽¹⁾

⁽¹⁾ Suurin suositeltu määrä injektionesteisiin käytettävä vettä per annos on 50 ml.

Käyttökuntoon saatetut luokset on vedettävä injektiopullosta ruiskuun. Kun valmiste on saatettu käyttökuntoon ohjeiden mukaisesti, ruiskuun vedetty injektiopullon sisältö sisältää etiketin mukaisen määrän piperasilliinia ja tatsobaktaamia.

Käyttökuntoon saatetut luokset voidaan laimentaa haluttuun volyyymiin (esim. 50 ml:sta 150 ml:aan) jollakin seuraavista yhteensopivista liuksista:

- 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridiliuos
- 50 mg/ml (5%) glukoosiliuos
- 50 mg/ml (5%) glukoosi- ja 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridiliuos
- Ringerin asetaattiliuos

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä näy hiukkasia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ASKALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvia

Puh: +371 67083320

Sähköposti: kalceks@kalceks.lv

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g: MTnr 40130

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g: MTnr 40131

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.01.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g

Varje injektionsflaska innehåller piperacillinatrium motsvarande 2 g piperacillin och tazobaktamnatrium motsvarande 0,25 g tazobaktam.

Natriumhalt per injektionsflaska: 108 mg natrium.

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g

Varje injektionsflaska innehåller piperacillinatrium motsvarande 4 g piperacillin och tazobaktamnatrium motsvarande 0,5 g tazobaktam.

Natriumhalt per injektionsflaska: 216 mg natrium.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning (pulver till infusion).

Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Vuxna och ungdomar

- Svår pneumoni inklusive sjukhusförvärvad och ventilatorassocierad pneumoni
- Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
- Komplicerade intraabdominella infektioner
- Svåra hud- och mjukdelsinfektioner (inklusive fotinfektioner hos diabetiker)

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

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

Officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen och frekvensen för Piperacillin/Tazobaktam Kalceks 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/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 diabetiska fotinfektioner)

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/tazobaktam (rekommenderad dos)
> 40	Ingen dosjustering är nödvändig
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.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter

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

Pediatrisk population (2-12 år)

Infektioner

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

Dos per vikt och behandlingsfrekvens	Indikation/tillstånd
80 mg piperacillin/10 mg tazobaktam per kg kroppsvikt var 6:e timme	Neutropena barn med feber som misstänks bero på bakterieinfektioner*

100 mg piperacillin/12,5 mg tazobaktam per kg kroppsvikt var 8:e timme	Komplicerade intraabdominella infektioner*
--	--

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

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/tazobaktam (rekommenderad dos)
> 50	Ingen dosjustering behövs
≤ 50	70 mg piperacillin/8,75 mg tazobaktam/kg var 8:e timme

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

Användning till barn under 2 år

Säkerheten och effekten av piperacillin/tazobaktam hos barn i åldern 0-2 år har inte fastställts. Inga data från kontrollerade kliniska studier finns tillgängliga.

Behandlingens längd

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

Administreringsätt

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g administreras med intravenös infusion (i 30 minuter).
Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g administreras med intravenös infusion (i 30 minuter).

Den färdigberedda lösningen är färglös till gulaktig.

För anvisningar om beredning/spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller något annat penicillin-antibakteriellt medel. 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 behandling 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 med piperacillin/tazobaktam påbörjas bör noggrann utredning göras angående tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, andra betalaktamämnen (t.ex. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem) och andra allergener. Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska/anafylaktoida [inklusive chock]) har rapporterats hos patienter som behandlats med penicilliner, bland annat piperacillin/tazobaktam. Det är mera sannolikt att dessa reaktioner inträffar hos personer med tidigare känslighet mot flera allergener. Allvarliga överkänslighetsreaktioner kräver utsättning av antibiotikan och kan kräva administrering av adrenalin och andra akuta åtgärder.

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

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 av patologisk immunaktivering som kännetecknas av kliniska tecken och symtom på en kraftig systemisk inflammation (t.ex. feber, hepatosplenomegali, hypertriglyceridemi, hypofibrinogenemi, högt serumferritin, cytopenier och hemofagocytos). Patienter som visar tidiga tecken på patologisk immunaktivering ska utvärderas omedelbart. Om diagnosen HLH fastställs ska behandlingen med piperacillin/tazobaktam avbrytas.

Antibiotikainducerad pseudomembranös kolit kan manifesteras som svår, ihållande diarré som kan vara livshotande. Symtom på pseudomembranös kolit kan uppträda under eller efter antibakteriell behandling. I dessa fall ska behandlingen med piperacillin/tazobaktam avbrytas.

Behandling med piperacillin/tazobaktam kan resultera i uppkomst av resistenta organismer, vilket kan orsaka superinfektioner.

Blödningsmanifestationer har förekommit hos vissa patienter som fått betalaktamantibiotika. Dessa reaktioner har ibland satts i samband med avvikande resultat vid koagulationstester, t.ex. koagulationstid, trombocyttaggregation och protrombintid, och det är mer sannolikt att de förekommer hos patienter med njurinsufficiens. Om blödningsmanifestationer förekommer ska antibiotikabehandlingen avbrytas och lämplig behandling inledas.

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

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

Hypokalemi kan förekomma hos patienter med låga kaliumreserver eller hos patienter som samtidigt får läkemedel som kan sänka kaliumnivåerna. Regelbundna elektrolytbestämningar kan vara att rekommendera hos sådana patienter.

Nedsatt njurfunktion

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

I en sekundär analys med data från en stor randomiserad kontrollerad multicenterstudie där den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) undersöktes efter administrering av vanliga typer av antibiotika till kritiskt sjuka patienter, konstaterades att användningen av piperacillin/tazobaktam associerades med en lägre grad av reversibel GFR-förbättring än med 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).

Natrium

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g

Detta läkemedel innehåller 108 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 5,4 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g

Detta läkemedel innehåller 216 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 10,8 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Icke-depolariserande muskelavslappnande 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 blodkoagulationssystemet inklusive trombocytfunktionen, bör lämpliga koagulationstester utföras oftare och övervakas regelbundet.

Metotrexat

Piperacillin kan minska utsöndringen av metotrexat. Serumnivåer av metotrexat bör därför övervakas hos patienter 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 relaterad till administrering av piperacillin/tazobaktam med aminoglykosider, se avsnitt 6.2.

Vankomycin

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

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

Effekter på laborietester

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

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

Direkt Coombs-test kan vara positivt.

Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus*-EIA-tester kan leda till falskt positiva resultat för patienter som får 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 får 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 bröstmjölk. Koncentrationerna av tazobaktam i bröstmjölk har inte studerats. Kvinnor som ammar ska behandlas endast om den förväntade nyttan uppväger de möjliga riskerna för kvinnan och barnet.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

Organsystem	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)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		candidainfektion*		pseudomembranös kolit	
Blod- och lymfsystemet		trombocytopeni, anemi*	leukopeni	agranulocytos	pancytopeni*, neutropeni, hemolytisk anemi*, trombocytos*, eosinofili*

Immunsystemet					anafylaktoid chock*, anafylaktisk chock*, anafylaktoid reaktion*, anafylaktisk reaktion*, överkänslighet*
Metabolism och nutrition			hypokalemi		
Psykiska störningar		sömnsvårigheter			delirium*
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk	kramper*		
Blodkärl			hypotoni, flebit, tromboflebit, rodnad		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				epistaxis	eosinofil pneumonit
Magtarmkanalen	diarré	buksmärtor, kräkningar, förstoppning, illamående, dyspepsi		stomatit	
Lever och gallvägar					hepatit*, gulsot
Hud och subkutan vävnad		utslag, klåda	erytema multiforme*, urtikaria, makulopapulära utslag*	toxisk epidermal nekrolys*	Stevens-Johnsons syndrom*, exfoliativ dermatit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)*, bullös dermatit, purpura
Muskuloskeletala systemet och bindväv			artralgi, myalgi		
Njurar och urinvägar					njursvikt, tubulointerstitiell nefrit*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		pyrexia, reaktion vid injektionsstället	frossbrytningar		

Undersökningar	förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, lågt blodtotalprotein, lågt blodalbumin, positivt direkt Coombs-test, förhöjt serumkreatinin, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, förhöjt serumurea, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid	lågt blodglukos, förhöjt blodbilirubin, förlängd protrombintid	förlängd blödningstid, förhöjt gamma-glutamyltransferas
----------------	--	--	---

*Biverkning som identifierats efter marknadsföring

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

Klasseffekter av beta-laktamantibiotika

Betalaktamantibiotika, inklusive piperacillin/tazobaktam, kan leda till manifestationer av encefalopati och kramper (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-risk-förhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

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

Behandlingen ska vara understödjande och symtomatisk enligt patientens kliniska bild.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, kombinationer av penicilliner inkl. kombinationer med betalaktamshämmare; ATC-kod: J01CR05

Verkningsmekanism

Piperacillin, ett semisyntetiskt bredspektrumpenicillin, verkar bakteriedödande genom att hämma syntesen av både septum och cellvägg.

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-enzymen eller metallo-betalaktamaser. Tazobaktam utökar piperacillins antibiotikaspektrum så att det även omfattar många betalaktamasproducerande bakterier som har förvärvat resistens mot piperacillin ensamt.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

Resistensmekanismer

De två huvudsakliga resistensmekanismerna för piperacillin/tazobaktam är:

- Inaktivering av piperacillinkomponenten av de betalaktamaser som inte hämmas av tazobaktam: betalaktamaser i Molekyklass B, C 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 för piperacillin/tazobaktam (EUCAST kliniska brytpunkter tabell version 12.0, giltig från 2022-01-01). För test av känsligheten är koncentrationen av tazobaktam fastställd till 4 mg/l

Patogen	Speciesrelaterade brytpunkter ($S \leq R >$), mg/l piperacillin
<i>Enterobacterales</i> (förr <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0,001/16 ^a
<i>Staphylococcus</i> arter	^b
<i>Enterococcus</i> arter	^c
<i>Streptococcus</i> , grupp A, B, C och G	^d
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	^e
Streptokocker i <i>Viridans</i> -gruppen	^f
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25 ^g
<i>Moraxella catarrhalis</i>	^g
<i>Bacteroides</i> arter (förutom <i>B. thetaiotaomicron</i>)	8/8
<i>Prevotella</i> arter	0,5/0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
<i>Vibrio</i> arter	1/1
PK-PD-brytpunkter (icke-speciesrelaterade)	8/16

- ^a 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 $S < 0,001 \text{ mg/l}$.
- ^b De flesta stafylokockerna är penicillinproducerare, och vissa är meticillinresistenta, oberoende av mekanism resulterar detta i resistens mot bensylpenicillin, fenoxymetylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin och tikacillin. 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. Ampicillinkänslig *S. saprophyticus* är *mecA*-negativ och känslig för ampicillin, amoxicillin och piperacillin (med eller utan betalaktamashämmare).
- ^c Känslighet för ampicillin, amoxicillin och piperacillin (med eller utan betalaktamashämmare) kan härledas från ampicillin. Resistensen mot ampicillin är ovanligt i *E. faecalis* (bekräftat med MIC) men vanligt i *E. faecium*.
- ^d Känsligheten av *Streptococcus* grupperna A, B, C och G för penicilliner härleds från bensylpenicillinkänsligheten med undantag för fenoxymetylpenicillin och isoxazolympenicilliner för *Streptococcus* grupp B. *Streptococcus* grupperna A, B, C och G producerar inte betalaktamas. Tillägg av en betalaktamashämmare ger ingen ytterligare klinisk nytta.
- ^e För att utesluta förekomst av beta-laktamresistens förordas utförande av oxacillin 1 µg lapptest eller MIC bestämning för bensylpenicillin. Vid negativt testresultat (oxacillin inhiberingszonen $\geq 20 \text{ mm alt}$. bensylpenicillin MIC $\leq 0,06 \text{ mg/l}$) gäller att samtliga beta-laktamantibiotika 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 från ampicillin (MIC och inhiberingszonens diameter).
- ^f För isolat som är mottagliga för bensylpenicillin kan känslighet härledas från bensylpenicillin eller ampicillin. För isolat som är resistenta mot bensylpenicillin kan känslighet härledas från ampicillin.
- ^g Känslighet kan härledas från amoxicillin-klavulansyra.

Känslighet

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

Grupper av relevanta species enligt känslighet för piperacillin/tazobaktam
VANLIGEN KÄNSLIGA ARTER
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (endast ampicillin- eller penicillinkänsliga isolat) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (endast meticillinkänsliga isolat) <i>Staphylococcus</i> arter, koagulasnegativa (endast meticillinkänsliga isolat) <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupp B-streptokocker) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (grupp A-streptokocker) [†]
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Clostridium</i> arter <i>Eubacterium</i> arter Anaeroba grampositiva kocker ^{††}
<u>Anaeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -gruppen <i>Fusobacterium</i> arter

<i>Porphyromonas</i> arter <i>Prevotella</i> arter
ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] <i>Streptococcus viridans</i> -gruppen [†]
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> arter <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia species</i>
NATURLIGT RESISTENTA ORGANISMER
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> arter <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Övriga mikroorganismer</u> <i>Chlamydophilia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[†] Streptokocker är inte β-laktamasproducerande bakterier. Resistens hos dessa organismer beror på förändringar i penicillinbindande proteiner (PBP) och därför är känsliga isolat mottagliga för enbart piperacillin. Penicillinresistens har inte rapporterats hos <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/tazobaktam (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/tazobaktam 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/tazobaktam-gruppen jämfört med 7 av 186 (3,8 %) i meropenemgruppen (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/tazobaktam-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/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 mikrog/ml respektive 34 mikrog/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 inflammierade 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 administrerade dosen återfinns i urinen. Tazobaktam och dess metabolit elimineras primärt genom utsöndring via njurarna, varvid 80 % av den tillförda dosen återfinns som oförändrad substans och återstoden som den enda metaboliten. Piperacillin, tazobaktam och desetylpiperacillin utsöndras även via gallan.

Efter 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.

Pediatrisk 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 pediatriska patienter i åldrarna 2–9 månader. Populationsmedelvärdet (SE) för distributionsvolymen för piperacillin är 0,243 (0,011) l/kg och är oberoende av ålder.

Äldre patienter

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

Etniskt ursprung

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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.

Studier av teratogenicitet 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/tazobaktam administreras samtidigt som ett annat antibiotikum (t.ex. aminoglykosid) måste substanserna administreras separat. Blandningen av betalaktamantibiotika med en aminoglykosid *in vitro* kan resultera i betydande inaktivering av aminoglykosiden.

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

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

Piperacillin/tazobaktam ska inte tillsättas till blodprodukter eller albuminhydrolysat.

6.3 Hållbarhet

18 månader

Hållbarhet efter beredning i injektionsflaska

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 12 timmar vid 25 °C och 48 timmar vid 2 till 8 °C, efter beredning med ett av de kompatibla lösningsmedlen för beredning (se avsnitt 6.6).

Hållbarhet efter spädning av beredd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet för den spädda beredda lösningen har visats i 12 timmar vid 25 °C och 48 timmar vid 2 till 8 °C, när spädning gjorts med Ringers acetatlösning, 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, 50 mg/ml (5 %) glukos eller 50 mg/ml (5 %) glukos i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning vid den föreslagna utspädningsvolymen för ytterligare spädning (se avsnitt 6.6).

Från mikrobiologisk synpunkt bör den spädda lösningen användas omedelbart. Om så inte sker är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 12 timmar vid 2 till 8 °C, om inte beredningen/spädningen har utförts under kontrollerade

och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g

Injektionsflaska av ofärgat glas med propp av bromobutylgummi och aluminiumförsegling med blått snäpplock av plast.

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g

Injektionsflaska av ofärgat glas med propp av bromobutylgummi och aluminiumförsegling med orange snäpplock av plast.

Flaskorna är placerade i ytterförpackningar.

Förpackningsstorlekar: 1 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Beredning och spädning ska göras under aseptiska förhållanden. Oanvänd lösning ska kasseras.

Intravenös användning

Varje injektionsflaska ska beredas med den volym lösningsmedel som visas i tabellen nedan, med ett av de kompatibla lösningsmedlen för beredning. Snurra flaskan tills allt pulver är upplöst. Om du snurrar hela tiden rekonstitueras produkten vanligtvis inom 2 minuter (för detaljer om hantering, se nedan). Den färdigberedda lösningen är färglös till gulaktig.

Innehåll i injektionsflaskan	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:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning
- 50 mg/ml (5 %) glukoslösning
- 50 mg/ml (5 %) glukos i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning
- vatten för injektionsvätskor⁽¹⁾

⁽¹⁾ Den maximala rekommenderade volymen sterilt vatten för injektionsvätskor per dos är 50 ml.

De färdigberedda lösningarna ska dras upp från injektionsflaskan med en spruta. När läkemedlet beretts enligt anvisningarna kommer innehållet i flaskan som dras upp med spruta att ge den angivna mängden piperacillin och tazobaktam.

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

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning

- 50 mg/ml (5 %) glukoslösning
- 50 mg/ml (5 %) glukos i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning
- Ringers acetatlösning

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar utan partiklar ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland

Tfn: +371 67083320

E-post: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g: MTnr 40130

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g: MTnr 40131

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.01.2023