

Piperacillin/Tazobactam Sandoz

M R EF

Sandoz AS

Pulver till infusionsvätska, lösning 4 g/0,5 g
(Vitt till gulvitt pulver.)

Antibakteriella medel för systemisk användning, antibakteriella betalaktamer, penicilliner, kombinationer av penicilliner inklusive beta-laktamashämma

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Piperacillin
Tazobaktam

ATC-kod:

J01CR05

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

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

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2023-03-09.

Indikationer

Piperacillin/Tazobactam Sandoz är indicerat för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn över 2 års ålder (se avsnitt Dosering och Farmakodynamik).

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 Sandoz kan användas vid behandlingen 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 Farmakodynamik.

Barn i åldern 2 till 12 år

- Komlicerade intraabdominella infektioner

Piperacillin/Tazobactam Sandoz 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.

Kontraindikationer

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

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

Dosering

Dosering

Dosen och frekvensen för Piperacillin/Tazobactam Sandoz 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 Sandoz 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	Komlicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit) Komlicerade intraabdominella infektioner

Behandlingsfrekvens	Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g
	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 enligt detta):

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

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt Farmakokinetik).

Äldre patienter

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

Pediatrisk population (2-12 års ålder)

Infektioner

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

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

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

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 enligt detta):

Kreatininclearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Sandoz (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 hos barn under 2 år

Säkerheten och effekten för Piperacillin/Tazobactam Sandoz hos barn i åldern 0–2 år har inte fastställts. Inga data från kontrollerade kliniska studier finns tillgängliga.

Behandlingslängd

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

Administreringssätt

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

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

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 svårighetsgrad och prevalensen för resistens mot andra lämpliga antibakteriella medel.

Innan behandling inleds med Piperacillin/Tazobactam Sandoz ska noggrann förfrågan göras om tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, andra betalaktampreparat (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.

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

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

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

Blödningsmanifestationer har förekommit hos vissa patienter som erhållit betalaktamantibiotika. Dessa reaktioner har ibland satts i samband med avvikande resultat vid koagulationstester, t.ex. koagulationstid,

trombocytaggregation och protrombintid, och det är mera sannolikt att de förekommer hos patienter med njurinsufficiens. Om blödningsmanifestationer förekommer ska antibiotikumet sättas ut och lämplig behandling ges.

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

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

Piperacillin/Tazobactam Sandoz 2 g / 0,25 g

Detta läkemedel innehåller 109 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 6 % av WHOs högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g / 0,5 g

Detta läkemedel innehåller 217 mg natrium per injektionsflaska eller flaska, motsvarande 11 % av WHOs högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta ska tas i beaktande av patienter som ordinerats en saltfattig (natriumfattig) kost.

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

Nedsatt njurfunktion

På grund av den potentiella njurtoxiciteten (se avsnitt Biverkningar) ska piperacillin/tazobaktam användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter på hemodialys. Intravenösa doser och administreringsintervall ska anpassas efter graden av nedsatt njurfunktion (se avsnitt Dosering).

I en sekundär analys av data från en stor, randomiserad, kontrollerad multicenterstudie undersöktes den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) efter administrering av antibiotika som ofta ges till svårt sjuka patienter. Vid användning av piperacillin/tazobaktam sågs en lägre frekvens av reversibel GFR-förbättring jämfört med övriga antibiotika. I denna sekundära analys drogs slutsatsen att piperacillin/tazobaktam var en bidragande orsak till fördröjd återhämtning av njurfunktionen hos dessa patienter.

Samtidig användning av piperacillin/tazobaktam och vankomycin kan förknippas med en ökad incidens av akuta njurskador (se avsnitt Interaktioner).

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.

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 eller 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 svårt nedsatt njurfunktion.

För information som är relaterad till administreringen av piperacillin/tazobaktam tillsammans med aminoglykosider, se avsnitt Blandbarhet och Hållbarhet, förvaring och hantering.

Vankomycin

Studier har påvisat en ökad incidens av akuta njurskador hos patienter som behandlats samtidigt med piperacillin/tazobaktam och vankomycin jämfört med patienter som endast fått vankomycin (se avsnitt Varningar och försiktighet) Vissa av dessa studier har påvisat att denna interaktion är vankomycindosberoende. 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 Sandoz.

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 Sandoz. 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 Sandoz ska bekräftas med andra diagnostiska metoder.

Graviditet

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

Trafik

Inga studier har utförts.

Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkning är diarré (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare). Bland de mest allvarliga biverkningarna kan pseudomembranös kolit och toxisk epidermal nekrolys förekomma hos upp till 1 till 10 av 10,000 användare. Frekvenserna för pancytopeni, anafylaktisk chock och Stevens-Johnsons syndrom kan inte beräknas från tillgängliga data.

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

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		superinfektion med candida*		Pseudomembranös kolit	

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet		trombocyto-peni, anemi*	leukopeni	agranulocytos	pancytopeni*, neutropeni, hemolytisk anemi*, eosinofili*, trombocytemi*
Immunsystemet					anafylaktoid chock*, anafylaktisk chock*, anafylaktoid reaktion*, anafylaktisk reaktion*, överkänslighet*
Metabolism och nutrition			hypokalemi		
Psykiska störningar		sömnlöshet			delirium*
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk	kramper*		
Blodkärl			hypotoni, flebit, tromboflebit, blodvallning		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum				näsblödning	eosinofil lunginflammation
Magtarm-kanalen	diarré	buksmärta, kräkning, illamående, förstoppning, dyspepsi		stomatit	
Lever och gallvägar					hepatit*, gulsot
Hud och subkutan vävnad		utslag, klåda	erythema multiforme, urtikaria, makulo-papulärt utslag*	toxisk epidermal nekrolys*	Stevens-Johnsons syndrom*, exfoliativ dermatit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*, akut e

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
					xantematös pustulos (AGEP)*, bullös dermatit, purpura
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			artralgi, myalgi		
Njurar och urinvägar					njursvikt, tubulointerstitiell nefrit*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		feber, reaktion vid injektions-stället	frossa		
Undersökningar		ökat ALAT, ökat ASAT, minskat totalprotein, minskat albumin i blodet, positivt direkt Coombs test, ökat kreatinin i blodet, ökat alkaliskt fosfatase i blodet, ökat blodurea, förlängd aktiverad partiell tromboplastin-tid	sänkt blodglukos, ökat bilirubin i blodet, förlängd protrombin-tid		förlängd blödningstid, ökad gammaglutamyl-transferas

*Biverkningar identifierade efter godkännandet för försäljning

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

Klasseffekter av betalaktamantibiotika

Betalaktamantibiotika, inklusive piperacillin/tazobaktam, kan orsaka encefalopati och kramper (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

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 Varningar och försiktighet).

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Tazobaktam, en betalaktam som strukturellt liknar penicilliner, är en hämmare av många betalaktamaser som vanligtvis orsakar resistens mot penicilliner och cefalosporiner, men det hämmar inte AmpC-enzymen eller metallo-betalaktamaser. Tazobaktam utökar piperacillinets antibakteriella spektrum så att det även omfattar många beta-laktamasproducerande bakterier som uppvisar 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 piperacillinkomponenten av de beta-laktamaser som inte hämmas av tazobaktam: beta-laktamaser i molekylklass B, C och D. Dessutom ger tazobaktam inte skydd mot betalaktamaser med utökat spektrum (ESBL) i enzymgrupperna molekylklass A och D.
- Förändring av penicillinbindande proteiner (PBP) som resulterar i minskning av piperacillinets affinitet för det molekylära målet i bakterierna.

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

Brytpunkter

EUCAST-kommitténs (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) kliniska MIC-brytpunkter för piperacillin/tazobaktam (version 12.0, i kraft fr.o.m. 1.1.2022). I känslighetstester används en standardiserad koncentration av tazobaktam på 4 mg/l.

Patogen	Speciesrelaterade brytpunkter (S ≤/R >) (mg/l av piperacillin)
<i>Enterobacterales</i> (tidigare <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8 ¹
<i>Pseudomonas</i> spp.	< 0,001/16 ¹
<i>Staphylococcus</i> spp.	_2, 3, 4
<i>Enterococcus</i> spp.	_5
Streptokockgrupperna A, B, C och G ⁷	_6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁷	_8, 12
Streptokocker i <i>viridans</i> -gruppen ⁷	_9, 10
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25 ¹
<i>Moraxella catarrhalis</i>	_11
Anaeroba bakterier	
<i>Bacteroides</i> spp.	8/8 ¹
<i>Prevotella</i> spp.	0,5/0,5 ¹
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5 ¹
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5 ¹
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25 ¹
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4 ¹
<i>Vibrio</i> spp.	1/1 ¹
Icke-artrelaterade (PK/PD) brytpunkter	8/16 ¹
¹ I känslighetstester används en standardiserad koncentration av tazobaktam på 4 mg/l. ² De flesta <i>S. aureus</i> producerar penicillinas, och vissa är meticillinresistenta. Oberoende av mekanism resulterar detta i resistens mot bensylpenicillin, fenoximetylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin och tikarcillin. Isolat som i tester visar sig vara känsliga för bensylpenicillin och cefoxitin kan rapporteras som känsliga för alla penicilliner. Isolat som i tester visar sig vara resistenta mot bensylpenicillin men känsliga för cefoxitin är känsliga för kombinationer av betalaktamantibiotika och betalaktamashämmare, isoxazolympenicilliner (oxacillin, kloxacillin, dikloxacillin och flukloxacillin) och nafcillin. När det gäller substanser som ges oralt ska särskild omsorg ägnas för att uppnå tillräcklig exponering i det infekterade området. Isolat som i tester visar sig vara resistenta mot cefoxitin är resistenta mot alla penicilliner. ³ De flesta koagulasnegativa stafylokockerna producerar penicillinas, och vissa är meticillinresistenta. Oberoende av mekanism resulterar detta i resistens mot bensylpenicillin, fenoximetylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin och tikarcillin. Ingen för närvarande tillgänglig metod kan på ett tillförlitligt sätt påvisa penicillinasproduktion i alla stafylokockarter, men meticillinresistens kan påvisas med cefoxitin såsom beskrivits. ⁴ Ampicillinkänslig <i>S. saprophyticus</i> är <i>mecA</i>-negativ och känslig för ampicillin, amoxicillin och piperacillin (med eller utan betalaktamashämmare).	

⁵ Känslighet för ampicillin, amoxicillin och piperacillin (med eller utan betalaktamashämmare) kan härledas från känslighet för ampicillin. Resistens mot ampicillin är ovanlig för *E. faecalis* (bekräfta med MIC) men vanlig för *E. faecium*.

⁶ Känsligheten hos streptokockgrupperna A, B, C och G för penicilliner härleds från känslighet för bensylpenicillin (andra indikationer än meningit), med undantag för fenoximetylpenicillin och isoxazolympenicilliner för streptokockgrupp B.

⁷ Tillägg av en betalaktamashämmare ger ingen ytterligare klinisk nytta.

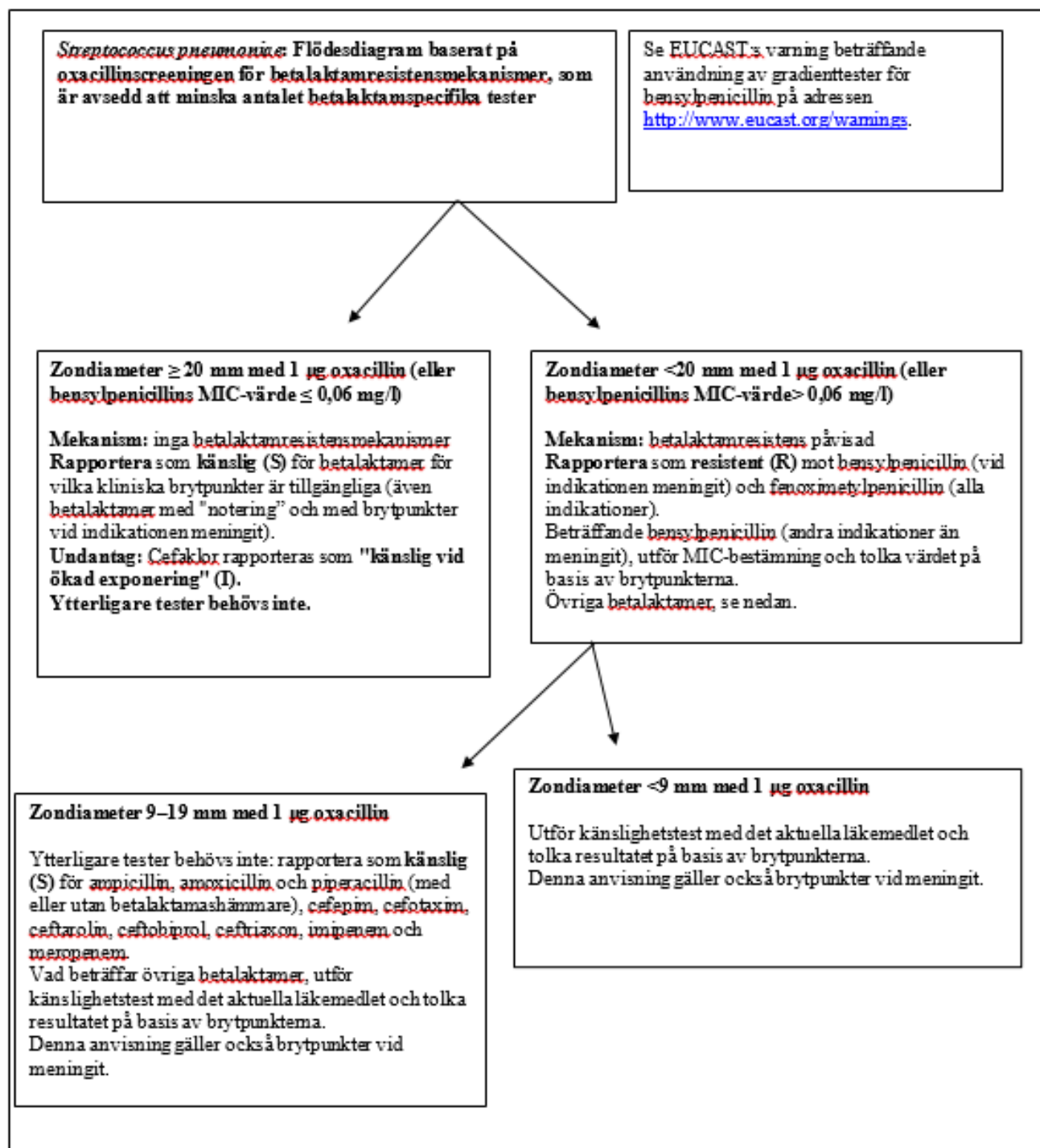
⁸ Känslighet härleds från känsligheten för ampicillin (andra indikationer än meningit).

⁹ Bensylpenicillin (MIC eller diskdiffusionsmetoden [lappmetoden]) kan användas för screening av betalaktamresistens hos streptokocker i *viridans*-gruppen. Isolat som kategoriserats som negativa i förhållande till screeningresultatet kan rapporteras vara känsliga för betalaktammedel (även substanser med "notering") som har angivna kliniska brytpunkter. Isolat som kategoriserats som positiva i förhållande till screeningresultatet ska testas för känslighet mot enskilda substanser eller rapporteras som resistenta.

¹⁰ När resultatet av en bensylpenicillinscreening är negativt (inhiberingszon ≥ 18 mm eller MIC $\leq 0,25$ mg/l) kan isolatets känslighet härledas från känsligheten för bensylpenicillin eller ampicillin. När resultatet av en bensylpenicillinscreening är positivt (inhiberingszon 0.25 mg/l) härleds isolatets känslighet från känsligheten för ampicillin.

¹¹ Känslighet kan härledas från amoxicillin/klavulansyra.

¹² Diskdiffusionsmetoden (lappmetoden) med 1 µg oxacillin eller bestämning av MIC-värdet för bensylpenicillin ska användas för att utesluta betalaktamresistensmekanismer. Om screeningtestet är negativt (oxacillins inhiberingszon ≥ 20 mm eller bensylpenicillins MIC-värde $\leq 0,06$ mg/l) kan den testade mikroben utan ytterligare testning rapporteras som känslig för alla betalaktammedel för vilka kliniska brytpunkter är tillgängliga (även substanser med "notering"). Detta gäller dock inte cefaklor som (om det rapporteras) ska rapporteras som "känslig vid ökad exponering" (I). Om screeningtestet är positivt (oxacillins inhiberingszon < 20 mm eller bensylpenicillins MIC-värde $> 0,06$ mg/l), **se flödesdiagrammet nedan.**



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 resistensen är sådan att nyttan med medlet mot åtminstone vissa typer av infektioner är ifrågasatt.

Grupper av relevanta arter enligt känslighet för piperacillin/tazobaktam

VANLIGTVIS KÄNSLIGA ARTER

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Enterococcus faecalis (endast ampicillin- eller penicillinkänsliga isolat)

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus (endast meticillinkänsliga isolat)

<i>Staphylococcus</i> spp., 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>
Anaeroba grampositiva mikroorganismer <i>Clostridium</i> spp. <i>Eubacterium</i> spp. <i>Anaeroba grampositiva kocker</i> ^{††}
Anaeroba gramnegativa mikroorganismer <i>Bacteroides fragilis</i> -gruppen <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.

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> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp.
NATURLIGT RESISTENTA ORGANISMER
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Övriga mikroorganismer</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[†] Streptokocker är inte betalaktamasproducerande bakterier; resistens hos dessa organismer beror på förändringar i penicillinbindande proteiner (PBP), och därför är känsliga isolat känsliga endast för piperacillin. Penicillinresistens har inte rapporterats för <i>S. pyogenes</i> .

^{††} Inklusive *Anaerococcus*, *Finegoldia*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus* och *Peptostreptococcus* 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.

Farmakokinetik

Absorption

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

Distribution

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

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

Biotransformation

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

Eliminering

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

Piperacillin utsöndras snabbt som oförändrad substans och 68 % av den tillförda dosen återfinns i urinen. Tazobaktam och dess metabolit elimineras primärt genom utsöndring via njurarna, varvid 80 % av den tillförda dosen återfinns som oförändrad substans och återstoden som den enda metaboliten. Piperacillin, tazobaktam och 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 pediatrika patienter i åldrarna 2–9 månader. Populationsmedelvärdet (SE) för distributionsvolymen för piperacillin är 0,243 (0,011) l/kg och är oberoende av ålder.

Äldre patienter

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

Etniskt ursprung

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

Prekliniska uppgifter

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, åtföljt av toxicitet hos modern. Fertiliteten i F1-generationen och fosterutvecklingen i F2-generationen var inte försämrade.

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

Peri-/postnatal utveckling var försämrad (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 råtta.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

En injektionsflaska innehåller 2 g piperacillin (som piperacillinnatrium) och 0,25 g tazobaktam (som tazobaktamnatrium).

Hjälpämnen med känd effekt

En injektionsflaska innehåller 4,72 mmol (109 mg) natrium.

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

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

Hjälpämnen med känd effekt:

En injektionsflaska eller flaska innehåller 9,44 mmol (217 mg) natrium.

Förteckning över hjälpämnen

Inga.

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Detta läkemedel får inte blandas eller administreras samtidigt med någon aminoglykosid. Blandning av piperacillin/tazobaktam och någon aminoglykosid in vitro kan resultera i omfattande inaktivering av aminoglykosiden.

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

Piperacillin/tazobaktam ska administreras genom infusionsset separat från andra läkemedel såvida inte blandbarhet har bevisats.

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

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

Piperacillin/tazobaktam ska inte tillsättas till blodprodukter eller albuminhydrolysater.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för tazobaktam är framtagen av företaget MSD för Zerbaxa

Miljörisk: Användning av tazobaktam har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Tazobaktam bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Tazobaktam har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.111 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 810 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA) (Ref I)

R = 0 % removal rate (worst case assumption)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. II)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. II)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Blue-Green Algae (Anabaena flos-aquae) (OECD 201) (Reference III):

NOEC (72 hours) (growth rate) = 440 ug/L

Crustacean, water flea (Daphnia magna) (OECD 211) (Ref. IV):

Chronic toxicity

NOEC (21 day) (growth rate, reproduction, survival) = 9600 ug/L

Fish, fathead minnow (Pimephales promelas) (OECD 210) (Ref. V):

Chronic toxicity

NOEC (32 day) (growth rate, survival, development) = 10600 ug/L

PNEC = 44 ug/L (440 ug/L / 10 based on the most sensitive NOEC for the blue-green algae and an assessment factor (AF) of 10)

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = $0.111/44 = 0.0025$, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of tazobactam has been considered to result in insignificant environmental risk."

Biotic degradation

Ready degradability (OECD 301D) (Ref. VI)

Not readily biodegradable (2 to 10% degradation in 28 days)

Sediment Transformation (OECD 308) (Ref. VII)

Half-life = 5 -12 days in total water-sediment systems

Half-life = 4.5 - 11.3 days in water layers

Tazobactam degraded in the Swiss Lake (SL) and Schoonrewoerdsewiel (SW) systems with a degradation time for 90% degradation (DT_{90}) of 39.7 or 16.5 days, respectively. Tazobactam remained primarily in the water layer with no major amounts detected in the sediment layer. Tazobactam degraded to five transformation products that were found in the water layer at >10% of applied radioactivity in both test systems, with M-2 (confirmed to be Tazobactam M1) determined to be the major transformation product after 14 days in either system. No transformation products exceeded 10% of applied in the sediment layer.

¹⁴C-labelled Tazobactam Sodium was incubated under aerobic conditions in the laboratory in the SL and SW water/sediment systems at 20 ± 2 °C in the dark and aerated continuously without disturbing the sediment. The outcoming air was passed subsequently through polyurethane foam (PUF), one trap containing ethylene glycol monoethyl ether (EGME) for trapping of organic volatiles and two traps containing 2M NaOH for trapping of CO₂. The SL system was incubated for 97 days and the SW system was incubated for 104 days. The initial ¹⁴C-labelled Tazobactam Sodium concentrations in the water layer were 0.30 and 0.31 mg/L for SL and SW system, respectively.

Samples were taken immediately after spiking (single samples) and after 3, 7, 14, 28, 57 (SL), 64 (SW), 97 (SL) and 104 (SW) days of incubation (duplicate samples). At each time point, radioactivity in the traps, the water layer and sediment extract was determined by LSC. Radioactivity remaining in the sediment layer after extraction was determined by combustion/LSC.

The water layer was directly analysed on HPLC. The sediment was extracted with 80/20 (v/v) acetonitrile/water. After evaporation of acetonitrile, the remaining aqueous residue was analysed on HPLC. A selection of samples was analysed by TLC.

Upon addition of ¹⁴C-labelled Tazobactam Sodium to the water layer, Tazobactam degraded in the water layer to less than 5% of applied radioactivity within 57 days of incubation in the SL system and to less than 5% of applied within 28 days of incubation in the SW system. No major amounts of Tazobactam Sodium were detected in the sediment layer: at maximum 7% of applied was detected in the sediment of the SL system after 3 to 7 days of incubation and 5% in the SW system after 3 days of incubation. Mineralisation to CO₂ was not significant ($\leq 2\%$) in both systems and no organic volatiles were detected ($\leq 0.1\%$). Bound residues increased to 19% (SL) or 11% (SW) of applied at the end of the incubation period.

Five transformation products, each exceeding 10% of applied radioactivity were detected in both test systems. The majority of the activity of these transformation products was recovered in the water layer. The major transformation product was M-2 at 30% of applied (only detected in water layer) after 14 days of incubation in the SL system and at 53% of applied (only detected in water layer) after 14 days of incubation in the SW system. Upon subsequent analysis (using a sponsor supplied reference standard) M-2 was identified as Tazobactam M1. M-3 was detected at 15% of applied (only detected in water layer) after 57 days of incubation in the SL system and 28% of applied (26% in the water layer) after 104 days of incubation in the SW system. M-4 was detected at 20% of applied (18% in the water layer) after 28 days of incubation in the SL system and at 31% of applied (25% in the water layer) after 28 days of incubation in the SW system. M-5 was detected at 15% of applied (12% in the water layer) after 97 days of incubation in the SL system and at 37% of applied (31% in the water layer) after 104 days of incubation in the SW

system. M-7 was detected at 11% of applied (9.5% in the water layer) after 97 days of incubation in the SL system and at 18% of applied (14% in the water layer) after 28 days of incubation in the SW system.

Justification of chosen biotic degradation phrase:

Since half-life < 32 days for total system, the substance is degraded in the environment.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient (OECD 107) (Ref. VIII)

$\text{Log } K_{ow} = -0.63$ at pH 7.4

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log K_{ow} < 4$, the substance has low potential for bioaccumulation

References

- I. Data from IQVIA "Consumption assessment in kg for input to environmental classification - updated 2022 (data 2021)".
- II. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
- III. IBACON, 2013. "Tazobactam Sodium: A GLP Fresh Water Cyanobacteria to Anabaena flos-aquae Growth Inhibition Test", Report CX.101.TX.029; Institut für Biologische Analytik und Consulting (IBACON GmbH) Arheilger Weg 17 64380 Rossdorf Germany.
- IV. WIL Research, 2013. "TAZOBACTAM SODIUM: A GLP DAPHNIA MAGNA, REPRODUCTION TEST (SEMI-STATIC)", Report CX.101.TX.014; WIL Research, Europe B.V.Hambakenwetering 7 5231 DD 's-Hertogenbosch, The Netherlands.
- V. WIL Research, 2013. "TAZOBACTAM SODIUM: A GLP FATHEAD MINNOW EARLY-LIFE STAGE TOXICITY TEST (SEMI-STATIC)", Report CX.101.TX.016; WIL Research, Europe B.V.Hambakenwetering 7 5231 DD 's-Hertogenbosch, The Netherlands.
- VI. WIL Research, 2013. "TAZOBACTAM SODIUM: A GLP ASSESSMENT OF READY BIODEGRADABILITY USING A CLOSED BOTTLE TEST", Report CX.101.TX.017; WIL Research, Europe B.V.Hambakenwetering 7 5231 DD 's-Hertogenbosch, The Netherlands.
- VII. WIL Research, 2013. "TAZOBACTAM SODIUM: A GLP WATER/SEDIMENT STUDY", Report CX.101.TX.022; WIL Research, Europe B.V.Hambakenwetering 7 5231 DD 's-Hertogenbosch, The Netherlands.
- VIII. Prion, 2012. "log P/log D Determination" R122381-Rev03; Prion Inc, 10 Cook St, Billerica, MA, USA .

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska:

2 år

Beredd lösning i injektionsflaska

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för färdigberedd lösning i upp till 24 timmar vid 20-25°C och i 48 timmar vid förvaring i kylskåp vid 2-8°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör den beredda och spädda produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider för den bruksfärdiga lösningen och förhållanden för bruksfärdig produkt före användning och dessa bör normalt inte överstiga 24 timmar vid

2-8 °C, såvida inte beredning/spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnade injektionsflaskor:

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

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

Intravenöst bruk

Bered varje injektionsflaska/flaska med den volym spädningsmedel som anges i nedanstående tabell. Använd ett av de kompatibla lösningsmedlen för beredning. Snurra tills pulvret är upplöst. Om flaskan snurras konstant är pulvret vanligtvis upplöst inom 3 minuter (uppgifter om hantering finns nedan).

Injektionsflaskans/flaskans innehåll	Volym lösningsmedel* som ska tillsättas till injektionsflaskan/flaskan
2 g/0,25 g (2 g piperacillin och 0,25 g tazobaktam)	10 ml
4 g/0,50 g (4 g piperacillin och 0,5 g tazobaktam)	20 ml

*Kompatibla lösningsmedel för beredning:

- vatten för injektionsvätskor
- natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning
- glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska, lösning
- glukos 50 mg/ml (5%) lösning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) lösning

De beredda lösningarna ska dras upp från injektionsflaskan/flaskan med spruta. Efter beredning enligt anvisningarna ger det innehåll i injektionsflaskan/flaskan som dras upp i sprutan den märkta mängden piperacillin och tazobaktam.

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

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning
- glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska, lösning
- dextran (grad 40) 60 mg/ml (6%) lösning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) lösning

Samtidig användning med aminoglykosider

Eftersom betalaktamantibiotika inaktiverar aminoglykosider *in vitro* rekommenderas att Piperacillin/Tazobactam Sandoz och aminoglykosidpreparatet administreras var för sig. Piperacillin/Tazobactam Sandoz och aminoglykosidpreparatet ska beredas och spädas var för sig, om samtidig behandling med ett aminoglykosidpreparat är indicerad.

I fall där samtidig administrering rekommenderas kan Piperacillin/Tazobactam Sandoz administreras som en infusion via en Y-koppling endast med följande aminoglykosider under följande omständigheter:

Aminoglykosid	Piperacillin /tazobaktam-dos	Piperacillin /tazobaktam, spädningsvätskans volym (ml)	Aminoglykosidens koncentrationsintervall* (mg/ml)	Godkända spädningsvätskor
Amikacin	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75–7,5	9 mg/ml NaCl eller 50 mg/ml glukos
Gentamicin	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7–3,32	9 mg/ml NaCl eller 50 mg/ml glukos

* Aminoglykosiddosen ska baseras på patientens vikt, infektionsstatus (allvarlig eller livshotande) samt njurfunktion (kreatininclearance).

Piperacillin/tazobaktams kompatibilitet med andra aminoglykosider har inte fastställts. Amikacin och gentamicin har konstaterats vara kompatibla för samtidig administrering med angiven dos av piperacillin/tazobaktam via en Y-koppling endast vid de koncentrationer och med de spädningsvätskor som anges i tabellen ovan. Samtidig administrering via en Y-koppling på något annat sätt som helst än vad som anges ovan kan leda till att aminoglykosiden inaktiveras av piperacillin/tazobaktam.

Se avsnitt Blandbarhet beträffande inkompatibiliteter.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Endast för engångsbruk. Kassera eventuell oanvänd lösning.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt till gulvitt pulver.

Förpackningsinformation

Pulver till infusionsvätska, lösning 2 g/0,25 g Vitt till gulvitt pulver.

10 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare

Pulver till infusionsvätska, lösning 4 g/0,5 g Vitt till gulvitt pulver.

10 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare

10 styck flaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*