

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Piperacillin/Tazobactam B. Braun 4 g/0,5 g pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tvåkammarpåse innehåller piperacillin (som natriumsalt) motsvarande 4 g och tazobaktam (som natriumsalt) motsvarande 0,5 g.

Efter beredning innehåller lösningen 40 mg piperacillin och 5 mg tazobaktam per ml.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Den totala mängden natrium per tvåkammarpåse är 459,7 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning.

Före beredning innehåller tvåkammarpåsen ett vitt till benvitt pulver och en klar och färglös lösning. Efter beredning är den klara och färglösa lösningen isoosmotisk och har ett pH mellan 5,0 och 7,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Piperacillin/Tazobactam B. Braun är indicerat för behandling av följande infektioner hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 2 år och äldre (se avsnitt 4.2 och 5.1):

Vuxna och ungdomar

- Svår pneumoni, inklusive sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni
- Komlicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
- Komlicerade intraabdominella infektioner
- Komlicerade infektioner i hud och mjukdelar (inklusive fotinfektioner hos diabetiker)

Behandling av patienter med bakteriemi som uppstår i samband med, eller misstänks ha ett samband med, någon av de ovanstående infektionerna.

Piperacillin/Tazobactam B. Braun kan användas för 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 åldern 2 till 12 år

- Komlicerade intraabdominella infektioner

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

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosen och frekvensen av Piperacillin/Tazobactam B. Braun 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 följande tabell sammanfattas behandlingsfrekvens och rekommenderad dos för vuxna och ungdomar per indikation eller tillstånd:

Behandlingsfrekvens	Piperacillin/Tazobactam B. Braun
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
	Infektioner i hud och mjukdelar (inklusive fotinfektioner hos diabetiker)

Nedsatt njurfunktion

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

Kreatininclearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam B. Braun
> 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 piperacillin på 4 timmar.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter

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

Pediatrik population (2 till 12 års ålder)

Infektioner

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

Användning hos barn under 2 år

Säkerhet och effekt för Piperacillin/Tazobactam B. Braun för barn i åldern 0 till 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 till 14 dagar. Behandlingslängden ska dock anpassas efter infektionens svårighetsgrad, patogen(er) och patientens kliniska och bakteriologiska förlopp.

Administreringssätt

Piperacillin/Tazobactam B. Braun administreras som intravenös infusion (under 30 minuter).

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

4.3 Kontraindikationer

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

Akut svår allergisk reaktion mot någon annan betalaktamantibiotika (t.ex. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem) i anamnesen.

4.4 Varningar och försiktighet

Valet av piperacillin/tazobaktam för behandling av enskild patient ska övervägas med hänsyn till lämplighet att använda ett semisyntetiskt bredspektrumpenicillin baserat på faktorer som infektionens svårighetsgrad och prevalens av resistens mot andra lämpliga antibiotika.

Innan behandling inleds med Piperacillin/Tazobactam B. Braun ska noggrann förfrågan göras om tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, andra betalaktampreparat (t.ex. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem) och andra allergener.

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska/anafylaktoida [inklusive chock]) har rapporterats hos patienter som fått behandling 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 antibiotikumet och kan kräva administrering av epinefrin och andra akutåtgärder.

Piperacillin/Tazobactam B. Braun kan orsaka svåra hudbiverkningar (SCAR) såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.8). Om patienten utvecklar hudutslag bör de övervakas noga och behandlingen med Piperacillin/Tazobactam B. Braun avbrytas om hudförändringarna förvärras.

Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH)

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

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 B. Braun sättas ut.

Behandling med Piperacillin/Tazobactam B. Braun kan leda till utveckling av resistenta organismer som 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 mera sannolikt att de förekommer hos patienter med njursvikt. 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 utföras.

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 4.8).

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

Nedsatt njurfunktion

På grund av den potentiella njurtoxiciteten (se avsnitt 4.8) 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 4.2).

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 4.5).

Varningar/försiktighet gällande hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 459,7 mg natrium per påse, motsvarande 22,98 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta bör beaktas för patienter som ordinerats natriumfattig (saltfattig) kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Icke-depolariserande muskelrelaxerande medel

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

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 dock inte för någon av de båda substanserna.

Aminoglykosider

Piperacillin, antingen som monoterapi eller tillsammans med tazobaktam, ändrade inte signifikant farmakokinetiken för tobramycin hos patienter med normal njurfunktion och med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. 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 (se avsnitt 6.2 och 6.6).

Vankomycin

Studier har påvisat en ökad incidens av akut njursvikt hos patienter som samtidigt fick piperacillin/tazobaktam och vankomycin jämfört med enbart vankomycin (se avsnitt 4.4). 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 B. Braun.

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 får Piperacillin/Tazobactam B. Braun. 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/Tazobactam B. Braun ska bekräftas med andra diagnostiska metoder.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av Piperacillin/Tazobactam B. Braun hos 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 avseende förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

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

Bland de allvarligaste biverkningarna är pseudomembranös kolit och toxisk epidermal nekrolys som förekommer hos 1 till 10 av 10 000 patienter. 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 (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		candidainfektion*		pseudomembranös kolit	

Blodet och lymfsystemet		trombocytopeni, anemi*	leukopeni	agranulocytos	pancytopeni*, neutropeni, hemolytisk anemi*, trombocytos*, eosinofili*
Immunsystemet					anafylaktoid chock*, anafylaktisk chock*, anafylaktoid reaktion*, anafylaktisk reaktion*, överkänslighet*
Metabolism och nutrition			hypokalemi		
Psykiatriska tillstånd		sömnlöshet			delirium*
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk	krampanfall*		
Blodkärl			hypotoni, flebit, tromboflebit, blodvallning		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				näsblödning	eosinofil pneumoni
Magtarmkanalen	diarré	buksmärta, kräkningar, förstoppning, illamående, dyspepsi		stomatit	
Lever och gallvägar					hepatit*, gulsot
Hud och subkutan vävnad		hudutslag, klåda	erythema multiforme*, urtikaria, makulopapul ösa 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		feber, reaktion vid injektionsstället	frossa		
Undersökningar och provtagningar		ökat alaninaminotransferas, ökat aspartataminotransferas, minskat totalprotein, minskat albumin i blodet, positivt direkt Coombs test, ökat kreatinin i blodet, ökat alkaliskt fosfat i blodet, ökat blodurea, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid	sänkt blodglukos, ökat bilirubin i blodet, förlängd protrombintid		förlängd blödningstid, ökad gammaglutamyltransferas

*Biverkningar identifierade efter godkännandet för försäljning.

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

Klasseffekter av betalaktamantibiotika

Betalaktamantibiotika, inklusive piperacillin/tazobaktam, kan orsaka 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-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

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

Behandlingen ska vara understödjande och symtomatisk enligt patientens kliniska bild.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

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

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmande koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) för piperacillin/tazobaktam och listas här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Känslighet

Prevalens av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov bör sakkunnig rådgivning sökas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet åtminstone vid vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

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)

Staphylococcus-arter, koagulasnegativa (endast meticillinkänsliga isolat)

Streptococcus agalactiae (Grupp B-streptokocker)†

Streptococcus pyogenes (Grupp A-streptokocker)†

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

Citrobacter koseri

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

Anaeroba grampositiva mikroorganismer

Clostridium-arter

Eubacterium-arter

Anaeroba grampositiva kocker††

Anaeroba gramnegativa mikroorganismer

Bacteroides fragilis-gruppen

Fusobacterium-arter

Porphyromonas-arter

Prevotella-arter

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Enterococcus faecium

Streptococcus pneumoniae†

Streptococcus viridans-gruppen†

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter-arter

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Providencia ssp.

Pseudomonas aeruginosa

Serratia-arter

Naturligt resistenta arter

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Corynebacterium jeikeium

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

Burkholderia cepacia

Legionella-arter

Ochrobactrum anthropi

Stenotrophomonas maltophilia

Andra mikroorganismer

Chlamydophila pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae

† 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 *S. pyogenes*.

†† Inklusive *Anaerococcus*, *Finnegoldia*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus* och *Peptostreptococcus* spp.

Merino-studien (infektioner i blodbanan på grund av ESBL-producenter)

I en prospektiv, non-inferiority, parallellgrupperad, publicerad randomiserad klinisk studie påvisades ej non-inferiority vid behandling med piperacillin/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 meropenem-gruppen (skillnaden i risk, 6,8 % [ensidig 97,5 % KI - ∞ till 12,8 %]; P = 0,76 för non-inferiority).

Klinisk och mikrobiologisk tillbakagång (sekundära utfall) på dag 4 inträffade hos 121 av 177 patienter (68,4 %) i piperacillin/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 tvåsidiga, med ett P < 0,05 ansett som signifikant.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Piperacillin/tazobaktam distribueras i stor utsträckning i vävnader och kroppsvätskor inklusive tarmslemhinna, gallblåsa, lunga, galla och skelett. Genomsnittliga vävnadskoncentrationer är i

allmänhet 50 till 100 % av koncentrationerna i plasma. Distributionen till cerebrospinalvätska är låg hos patienter med icke-inflammerade meninger liksom för andra penicilliner.

Metabolism

Piperacillin metaboliseras till en obetydligt mikrobiologiskt aktiv desetylmetabolit. Tazobaktam metaboliseras till en enda metabolit som har visats 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 enstaka eller upprepade doser av piperacillin/tazobaktam till friska försökspersoner varierade halveringstiden i plasma för piperacillin och tazobaktam mellan 0,7 och 1,2 timmar och den påverkades inte av dos eller infusionstid. Elimineringshalveringstiden för både piperacillin och tazobaktam ökar med minskande njurclearance.

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

Särskilda populationer

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

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

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

Pediatrik population

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

Äldre patienter

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

Etniskt ursprung

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vätska

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Pulver

Natriumcitratdihydrat

Dinatriumedetatdihydrat

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

När Piperacillin/Tazobactam B. Braun används samtidigt med andra antibiotika (t.ex. aminoglykosider) måste substanserna administreras var för sig. Om betalaktamantibiotika blandas med en aminoglykosid *in vitro* kan det leda till väsentlig inaktivering av aminoglykosiden.

Piperacillin/Tazobactam B. Braun ska varken blandas eller administreras med andra substanser i en spruta, en infusion via Y-koppling, en infusionsflaska eller en tvåkammarpåse eftersom kompatibilitet inte har fastställts.

Piperacillin/Tazobactam B. Braun ska inte tillsättas till blodprodukter eller albuminhydrolysater.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet före beredning

2 år

Hållbarhet efter beredning

Det färdigberedda läkemedlet är endast avsett för engångsbruk.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 24 timmar vid 25 °C eller 7 dagar vid 2-8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte metoden för öppnande och beredning utesluter risken för mikrobiell kontamination. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar.

Hållbarhet efter första öppnande

Öppnad tvåkammarpåse ska användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Färdigberedd lösning får inte frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Piperacillin/Tazobactam B. Braun tillhandahålls i färglösa tvåkammarpåsar av flerskiktsplast av PET/Al/polypropen-sampolymer/SEBS (styrenetylenbutylstyren)-termoelast och med en infusionsport. Den ena sidan är ogenomskinlig, den andra sidan är genomskinlig.

Kammaren med spädningsmedel innehåller 100 ml steril natriumkloridlösning (4,5 mg/ml dvs. 0,45 %).

Tvåkammarpåsarna är förpackade i kartonger med 24 enheter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Täck inte över någon del av folieremsan med patientetikett.

Använd inte i seriekoppling.

Kassera enheten om folieremsan på påsen är skadad.

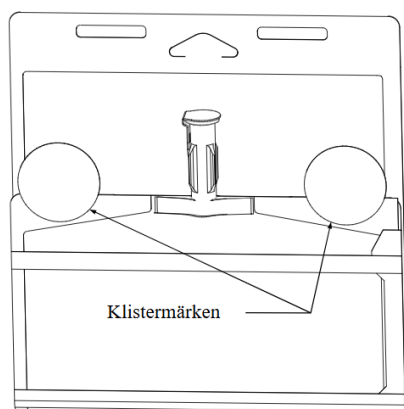
Riv av folieremsan först när produkten är klar för användning.

Inspektera läkemedlet visuellt före beredning. Lösningen ska endast användas om den är klar, färglös och praktiskt taget fri från partiklar.

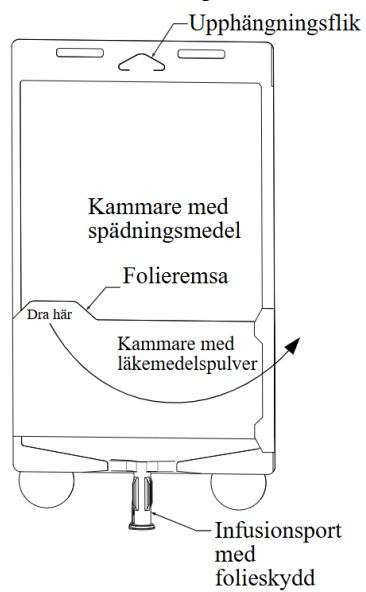
Instruktioner för beredning av Piperacillin/Tazobactam B. Braun tvåkammarpåse

1. Riv av klistermärken halvvägs och vik ut påsen.
2. Riv av folieremsan för kammaren med läkemedelspulvret.
3. Vik påsen alldeles under fogen för spädningsvätskan och tryck tills förseglingen mellan spädningsvätskan och pulvret öppnas.
4. Skaka blandningen av spädningsvätska och pulver tills läkemedelspulvret är helt upplöst.
5. Kontrollera visuellt den färdigberedda lösningen med avseende på partiklar. Använd inte lösningen om den inte är klar, färglös och praktiskt taget fri från partiklar.
6. Tryck på den vikta påsen alldeles under fogen för lösningen för att öppna den andra förseglingen och släppa in vätska i porten.
7. Avlägsna folieskyddet från infusionsporten och fäst sterilt administreringsset. Häng påsen på droppställningen för att administrera hela dosen eller en del av den (t.ex. till barn).

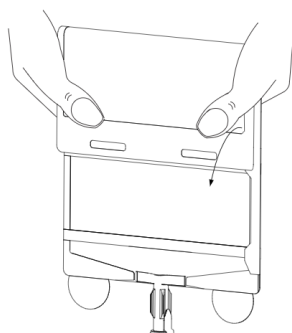
1. Riv av klistermärken halvvägs och vik ut påsen.



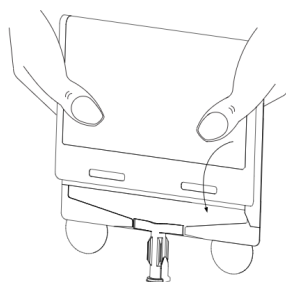
2. Riv av folieremsan för kammaren med pulver.



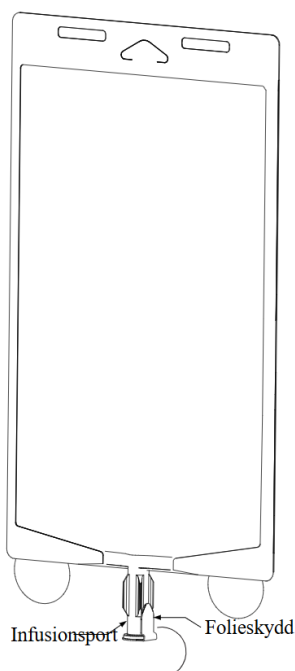
3. Vik påsen för att öppna den första förseglingen.



6. Tryck på den vikta påsen för öppna den andra förseglingen.



7. Avlägsna folieskyddet från infusionsporten.



Samtidig användning med aminoglykosider

Eftersom betalaktamantibiotika inaktiverar aminoglykosider *in vitro* rekommenderas att Piperacillin/Tazobactam B. Braun och aminoglykosidpreparatet administreras var för sig.

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

Aminoglykosid	Piperacillin- och tazobaktamdos	Piperacillin och tazobaktam, spädningsvätskans volym	Aminoglykosidens koncentrationsintervall	Godkända spädningsvätskor för aminoglykosider
Amikacin	4,5 g	100 ml	1,75–7,5 mg/ml	9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukos
Gentamicin	4,5 g	100 ml	0,7–3,32 mg/ml	9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukos

Lösningar blandade med amikacin kan vara stabila i upp till 4 timmar när de förvaras vid 25 °C, medan lösningar blandade med gentamicin kan vara stabila i upp till 60 minuter när de förvaras vid 25 °C.

Se avsnitt 6.2 beträffande inkompatibiliteter.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Endast för engångsbruk. Kassera eventuell oanvänd lösning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

67500

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-02-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-12