

 10. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice", pulver til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32794

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Piperacillin-Tazobactam "Antibiotice"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder piperacillinnatrium svarende til 2 g piperacillin og tazobactamnatrium svarende til 0,25 g tazobactam.

Natriumindhold pr. hætteglas:108 mg natrium.

Hvert hætteglas indeholder piperacillinnatrium svarende til 4 g piperacillin og tazobactamnatrium svarende til 0,5 g tazobactam.

Natriumindhold pr. hætteglas: 216 mg natrium.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til infusionsvæske, opløsning

Hvid eller næsten hvid, løs masse eller pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice" er indiceret til behandling af følgende infektioner hos voksne, unge og børn over 2 år (se pkt. 4.2 og 5.1):

Voksne og unge

- Svær lungebetændelse, herunder hospitalserhvervet og respiratorassocieret lungebetændelse

- Komplicerede urinvejsinfektioner (herunder pyelonefritis)

- Komplicerede intraabdominale infektioner

- Komplicerede hud-/bløddelsinfektioner (herunder diabetiske fodinfektioner)

Behandling af patienter med bakteriæmi, der forekommer i forbindelse med eller mistænkes for at være associeret med enhver af de infektioner, der er anført ovenfor.

Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice" kan anvendes til behandling af neutropeniske patienter med feber, der mistænkes for at være forårsaget af en bakterieinfektion.

Bemærk: Behandling af bakteriæmi forårsaget af Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) producerende *E. Coli* og *K. Pneumonia* (ikke følsom for ceftriaxon), frarådes til voksne patienter, se pkt. 5.1.

Børn på 2 til 12 år

- Komplicerede intraabdominale infektioner.

Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice" kan anvendes til behandling af neutropeniske børn med feber, der mistænkes for at være forårsaget af en bakterieinfektion.

Behandlingen skal ske i henhold til de officielle retningslinjer for passende anvendelse af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Dosis og doseringshyppighed af Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice" afhænger af infektionens sværhedsgrad og lokalisering samt de mistænkte patogener.

Voksne og unge patienter

*Infektioner*

Den sædvanlige dosis er 4 g piperacillin/0,5 g tazobactam givet hver 8. time.

Ved nosokomiel lungebetændelse og bakterieinfektioner hos neutropeniske patienter er den anbefalede dosis 4 g piperacillin/0,5 g tazobactam administreret hver 6. time. Denne dosering kan også anvendes til behandling af patienter med andre indicerede infektioner, når disse er særligt svære.

Nedenstående tabel opsummerer doseringshyppigheden og den anbefalede dosis for voksne og unge patienter per indikation eller tilstand:

|  |  |
| --- | --- |
| **Doseringshyppighed** | **Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice" 4 g/0,5 g** |
| Hver 6. time | Svær lungebetændelse |
| Neutropeniske voksne med feber, hvor der er mistanke om, at den er forårsaget af en bakterieinfektion. |
| Hver 8. time | Komplicerede urinvejsinfektioner (herunder pyelonefritis) |
| Komplicerede intraabdominale infektioner |
| Hud-/bløddelsinfektioner (herunder diabetiske fodinfektioner) |

Nedsat nyrefunktion

Den intravenøse dosis bør justeres i forhold til graden af faktisk nedsat nyrefunktion som følger (hver patient skal overvåges nøje for tegn på stoftoksicitet, og lægemiddeldosis og interval bør justeres i overensstemmelse hermed):

|  |  |
| --- | --- |
| **Kreatininclearance (ml/min.)** | **Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice"** **(anbefalet dosis)** |
| > 40 | Dosisjustering er ikke nødvendig |
| 20-40 | Foreslået maksimal dosis: 4 g/0,5 g hver 8. time |
| < 20 | Foreslået maksimal dosis: 4 g/0,5 g hver 12. time |

Til patienter i hæmodialyse skal der administreres yderligere en dosis piperacillin/tazobactam 2 g/0,25 g efter hver dialyseperiode, da hæmodialyse fjerner 30 %-50 % piperacillin i løbet af 4 timer.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter med normal nyrefunktion eller kreatininclearanceværdier over 40 ml/min.

Pædiatrisk population (2-12 år)

*Infektioner*

Nedenstående tabel opsummerer doseringshyppigheden og dosis pr. kg legemsvægt for pædiatriske patienter i alderen 2-12 år efter indikation eller tilstand:

|  |  |
| --- | --- |
| **Dosis pr. kg legemsvægt og doseringshyppighed** | **Indikation/tilstand** |
| 80 mg piperacillin/10 mg tazobactam pr. kg legemsvægt/hver 6. time | Neutropeniske børn med feber, der mistænkes for at være forårsaget af bakterieinfektioner\* |
| 100 mg piperacillin/12,5 mg tazobactam pr. kg legemsvægt/hver 8. time | Komplicerede intraabdominale infektioner\* |

\* Må ikke overstige de maksimale 4 g/0,5 g pr. dosis i løbet af 30 minutter.

*Nedsat nyrefunktion*

Den intravenøse dosis bør justeres i forhold til graden af faktisk nedsat nyrefunktion som følger (hver patient skal overvåges nøje for tegn på stoftoksicitet, og lægemiddeldosis og interval bør justeres i overensstemmelse hermed):

|  |  |
| --- | --- |
| **Kreatininclearance (ml/min.)** | **Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice"** **(anbefalet dosis)** |
| > 50 | Dosisjustering er ikke nødvendig. |
| ≤ 50 | 70 mg piperacillin/8,75 mg tazobactam/kg hver 8. time. |

Børn i hæmodialyse bør få en ekstra dosis på 40 mg piperacillin/5 mg tazobactam/kg efter hver dialyseperiode.

Anvendelse til børn under 2 år

Sikkerhed og virkning af piperacillin/tazobactam hos børn i alderen 0-2 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data fra kontrollerede kliniske forsøg.

**Behandlingsvarighed**

Den sædvanlige behandlingsvarighed for de fleste indikationer er 5-14 dage. Varigheden af behandlingen bør dog bestemmes ud fra infektionens sværhedsgrad, patogenet/patogenerne og patientens kliniske og bakteriologiske fremskridt.

**Administration**

Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice" 2 g/0,25 g administreres ved intravenøs infusion (over 30 minutter).

Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice" 4 g/0,5 g administreres ved intravenøs infusion (over 30 minutter).

For instruktioner om rekonstitution/fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer og ethvert andet penicillin-antibakterielt middel eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anamnese med akut, svær allergisk reaktion over for ethvert andet betalaktamantibiotikum (f.eks. cefalosporin, monobaktam eller carbapenem).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ved valget af piperacillin/tazobactam til behandling af den enkelte patient bør der tages hensyn til hensigtsmæssigheden af at anvende et bredspektret halvsyntetisk penicillin baseret på faktorer som infektionens sværhedsgrad og forekomsten af resistens over for andre egnede antibakterielle stoffer.

Før behandling med Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice" initieres, bør der foretages en omhyggelig undersøgelse af tidligere overfølsomhedsreaktioner over for penicilliner, andre betalaktamstoffer (f.eks. cefalosporin, monobaktam eller carbapenem) og andre allergener. Der er rapporteret om alvorlige og til tider fatale overfølsomhedsreaktioner (anafylaktiske/anafylaktoide [herunder shock]) hos patienter, der får behandling med penicilliner, herunder piperacillin/tazobactam. Der er større sandsynlighed for, at disse reaktioner forekommer hos personer med overfølsomhed over for flere allergener i anamnesen. Ved alvorlige overfølsomhedsreaktioner skal antibiotika seponeres, og det kan være nødvendigt at administrere adrenalin og træffe andre nødforanstaltninger.

Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice" kan forårsage alvorlige kutane bivirkninger, såsom Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer samt akut generaliseret eksantematøs pustulose (se pkt. 4.8). Hvis patienten udvikler hududslæt, bør denne monitoreres nøje, og hvis læsionerne udvikler sig, bør piperacillin/tazobactam seponeres.

Hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH): Der er rapporteret tilfælde af HLH hos patienter, der behandles med piperacillin/tazobactam, ofte efter behandling i mere end 10 dage. HLH er et livstruende syndrom med patologisk immunaktivering, som er karakteriseret ved kliniske tegn og symptomer på en kraftig systemisk inflammation (f.eks. feber, hepatosplenomegali, hypertriglyceridæmi, hypofibrinogenæmi, forhøjet serum-ferritin, cytopenier og hæmofagocytose). Patienter, der udvikler tidlige manifestationer af patologisk immunaktivering, bør straks vurderes. Hvis diagnosen HLH konstateres, skal behandlingen med piperacillin/tazobactam seponeres.

Antibiotika-induceret pseudomembranøs colitis kan manifestere sig ved alvorlig, vedvarende diarré, som kan være livstruende. Symptomerne på pseudomembranøs colitis kan indtræde under eller efter den antibakterielle behandling. I disse tilfælde bør Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice" seponeres.

Behandling med piperacillin/tazobactam kan medføre fremkomst af resistente organismer, der kan skabe superinfektioner.

Blødningsmanifestationer er forekommet hos nogle patienter, der blev behandlet med betalaktamantibiotika. Disse reaktioner er ind imellem blevet forbundet med anormale koagulationstest såsom koagulationstid, trombocytaggregation og protrombintid og er mere tilbøjelige til at forekomme hos patienter med nyresvigt. Hvis blødningsmanifestationer opstår, bør antibiotika seponeres og passende behandling iværksættes.

Leukopeni og neutropeni kan forekomme, især under langvarig behandling. Der bør derfor foretages periodisk vurdering af hæmatopoietisk funktion.

Ligesom ved behandling med andre penicilliner kan der forekomme neurologiske komplikationer i form af kramper (krampeanfald), når høje doser administreres, især hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.8).

Der kan forekomme hypokaliæmi hos patienter med lavt kaliumniveau eller hos patienter, der samtidig behandles med lægemidler, der kan sænke deres kaliumniveau. Det kan være tilrådeligt at foretage regelmæssige elektrolytbestemmelser hos sådanne patienter.

Nedsat nyrefunktion

På grund af dets potentielle nefrotoksicitet (se pkt. 4.8) bør piperacillin/tazobactam anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion eller hos hæmodialysepatienter. Intravenøse doser og administrationsintervaller bør justeres i forhold til graden af nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

I en sekundær analyse med data fra et stort randomiseret, kontrolleret multicenterforsøg, hvor glomerulær filtrationshastighed (GFR) blev undersøgt efter administration af hyppigt anvendte antibiotika hos kritisk syge patienter, var brug af piperacillin/tazobactam forbundet med en lavere reversibel GFR-forbedringsrate end andre antibiotika. Denne sekundære analyse konkluderede, at piperacillin/tazobactam var en årsag til forsinket genoprettelse af nyrefunktionen hos disse patienter.

Samtidig brug af piperacillin/tazobactam og vancomycin kan være forbundet med øget forekomst af akut nyreskade (se pkt. 4.5).

Natrium

Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice" 2 g/0,25 g indeholder ca. 108 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 5,4 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice" 4 g/0,5 g indeholder ca. 216 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 10,8 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette bør tages i betragtning for patienter, der er på en kontrolleret natriumdiæt.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia

Piperacillin har ved samtidig brug af vecuronium været medvirkende til forlængelse af vecuroniums neuromuskulære blokade. På grund af ligheden mellem virkningsmekanismerne forventes det, at den neuromuskulære blokade, der forårsages af de ikke-depolariserende muskelrelaksantia, vil kunne blive forlænget ved tilstedeværelsen af piperacillin.

Antikoagulantia

Hvor der samtidig indgives heparin, orale antikoagulerende midler og andre stoffer, der kan have indvirkning på blodets koagulationssystem, herunder trombocytfunktion, skal de relevante koagulationstest udføres hyppigere og kontrolleres regelmæssigt.

Methotrexat

Piperacillin kan reducere udskillelsen af methotrexat, og serumniveauerne for methotrexat bør derfor overvåges hos patienterne for at undgå medicinforgiftning.

Probenecid

Som med andre penicilliner giver samtidig indgivelse af probenecid og piperacillin/tazobactam en længere halveringstid og lavere nyreclearance for såvel piperacillin som tazobactam. De maksimale plasmakoncentrationer for de to lægemidler påvirkes imidlertid ikke.

Aminoglykosider

Piperacillin, både som monoterapi og i kombination med tazobactam, påvirkede ikke signifikant tobramycins farmakokinetik hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion og med let til moderat nedsat nyrefunktion. Farmakokinetikken for piperacillin, tazobactam og M1-metabolitten blev heller ikke signifikant ændret ved administration af tobramycin.

Piperacillins inaktivering af tobramycin og gentamicin er blevet påvist hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Se oplysningerne vedrørende indgift af piperacillin/tazobactam sammen med aminoglykosider i pkt. 6.2 og 6.6.

Vancomycin

I forsøg ses en øget forekomst af akut nyreskade hos patienter, som samtidig har fået piperacillin/tazobactam og vancomycin sammenlignet med vancomycin alene (se pkt. 4.4). I nogle af disse forsøg er det blevet indberettet, at interaktionen er afhængig af vancomycin-dosis.

Der er ikke observeret nogen farmakokinetiske interaktioner mellem piperacillin/tazobactam og vancomycin.

Indvirkning på laboratorietest

Ikke-enzymatiske metoder til måling af glucose i urinen kan medføre falsk-positive resultater som ved andre penicilliner. Det er derfor nødvendigt at anvende enzymatiske målinger af uringlukose under behandling med piperacillin/tazobactam.

En række kemiske målingsmetoder til bestemmelse af urinprotein kan give falsk-positive resultater. Bestemmelse af protein med dipstick er ikke berørt.

Den direkte antiglobulin test kan være positiv.

Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-test kan føre til falsk-positive resultater for patienter, der får piperacillin/tazobactam. Der er rapporteret om krydsreaktioner mellem ikke-*Aspergillus* polysakkarider og polyfuranoser og Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-test.

Positive testresultater for ovennævnte analyser hos patienter i behandling med piperacillin/tazobactam bør bekræftes ved hjælp af andre diagnostiske metoder.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af piperacillin/tazobactam til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist udviklingstoksicitet, men ingen tegn på teratogenicitet ved doser, som er toksiske for moderdyrene (se pkt. 5.3).

Piperacillin og tazobactam passerer placenta. Piperacillin/tazobactam bør kun anvendes under graviditet på tvingende indikation, dvs. kun hvis den forventede fordel opvejer de mulige risici for den gravide og fosteret.

Amning

Piperacillin udskilles i lave koncentrationer i human mælk. Tazobactam-koncentrationer i human mælk er ikke blevet undersøgt. Kvinder, der ammer, bør kun behandles, hvis den forventede fordel opvejer de mulige risici for kvinden og barnet.

Fertilitet

Et fertilitetsstudie hos rotter viste ingen effekt på fertilitet og parring efter intraperitoneal administration af tazobactam eller kombinationen af piperacillin/tazobactam (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke udført undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Den hyppigst rapporterede bivirkning er diarré (forekommer hos 1 ud af 10 patienter).

Blandt de mest alvorlige bivirkninger forekommer pseudo-membranøs colitis og toksisk epidermal nekrolyse hos 1 ud af 10 ud af 10 000 patienter. Hyppighederne for pancytopeni, anafylaktisk shock og Stevens-Johnsons syndrom kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

I nedenstående tabel er bivirkninger opstillet efter systemorganklasse og foretrukken term i henhold til MedDRA. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er opstillet først.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan****klasse** | **Meget almindelig**(≥ 1/10) | **Almindelig**(≥ 1/100 til < 1/10) | **Ikke almindelig**(≥ 1/1 000 til < 1/100) | **Sjælden**(≥ 1/10 000 til < 1/1 000) | **Ikke kendt** (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Candida-infektion\* |  | pseudomembranøs colitis |  |
| **Blod og lymfesystem** |  | Trombocytopeni, anæmi\*  | Leukopeni  | Agranulocytose | Pancytopeni\*, neutropeni, hæmolytisk anæmi\*, trombocytose\*, eosinofili\*  |
| **Immunsyste-met** |  |  |  |  | anafylaktoidt shock\*, anafylaktisk shock\*, anafylaktoid reaktion\*, anafylaktisk reaktion\*, overfølsomhed\* |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  | Hypokaliæmi |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | søvnløshed |  |  | delirium\* |
| **Nervesyste-met** |  | Hovedpine | krampeanfald\* |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  | Hypotension, flebitis, tromboflebitis, rødme |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  |  | epistaxis | eosinofil pneumoni |
| **Mave-tarm-kanalen** | Diarré | abdominale smerter, opkastning, obstipation, kvalme, dyspepsi |  | stomatitis |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  |  | Hepatitis\*, gulsot  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Udslæt, pruritus | Erythema multiforme\*, urticaria, makulopapuløst udslæt\* | Toksisk epidermal nekrolyse\* | Stevens-Johnsons syndrom\*, eksfoliativ dermatitis, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)\*, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)\* , bulløs dermatitis, purpura |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  | Artralgi, myalgi |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  |  |  | Nyresvigt, tubulointerstitiel nefritis\* |
| **Almene symptomer og reaktioner på administra-tionsstedet** |  | Pyreksi, reaktioner på injektionsstedet | Kulderystel-ser |  |  |
| Undersøgelser |  | øget ALAT, øget ASAT, nedsat totalprotein i blodet, nedsat blodalbumin, positiv direkte antiglobulin test, forhøjet serumkreati-nin, øget basisk fosfatase i blodet, øget serumkarba-mid, forlænget aktiveret partiel tromb-oplastintid | nedsat blodglucose, øget blodbilirubin, forlænget protrombintid |  | forlænget blødnings-tid, øget gamma-glutamyltransferase |

\* Bivirkninger identificeret efter markedsføring

Piperacillinbehandling har været forbundet med en øget forekomst af feber og udslæt hos patienter med cystisk fibrose.

*Betalaktam-antibiotika klasseeffekt*

Betalaktam-antibiotika, herunder piperacillin/tazobactam, kan føre til manifestationer af encefalopati og krampeanfald (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Der er efter markedsføring rapporteret om overdosering med piperacillin/tazobactam. Størstedelen af disse bivirkninger, herunder kvalme, opkastning og diarré, er også blevet rapporteret ved den sædvanlige anbefalede dosis. Patienter kan opleve neuromuskulær irritabilitet eller kramper, hvis der gives højere intravenøse doser end de anbefalede (især ved tilstedeværelse af nyresvigt).

Behandling

I tilfælde af overdosering bør behandlingen med piperacillin/tazobactam seponeres. Der findes ingen specifik antidot.

Behandlingen bør være understøttende og symptomatisk i henhold til patientens kliniske præsentation.

For høje serumkoncentrationer af enten piperacillin eller tazobactam kan reduceres ved hjælp af hæmodialyse (se pkt. 4.4).

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, kombinationer af penicilliner inkl. beta-lactamase-inhibitorer, ATC-kode: J01C R05

Virkningsmekanisme

Piperacillin, der er et bredspektret, semisyntetisk penicillin, virker bakteriedræbende ved hæmning af både septum- og cellevægssyntesen.

Tazobactam, der er et betalaktam, som strukturelt er relateret til penicilliner, er en hæmmer af mange betalaktamaser, der almindeligvis forårsager resistens over for penicilliner og cefalosporiner, men det hæmmer ikke AmpC-enzymer eller metallobetalaktamaser. Tazobactam udvider piperacillins antibiotiske spektrum til også at omfatte mange baetalaktamaseproducerende bakterier, der har erhvervet resistens over for piperacillin alene.

Farmakokinetiske/farmakodynamisk virkning

Tiden over den minimumshæmmende koncentration (T>MIC) anses for at være den væsentligste farmakodynamiske determinant for piperacillins virkning.

Resistensmekanisme

De to vigtigste mekanismer, der giver resistens over for piperacillin/tazobactam, er:

• Inaktivering af piperacillinkomponenten gennem de betalaktamaser, der ikke hæmmes af tazobactam: betalaktamaser i molekylærklasse B, C og D.

• Ændring af penicillinbindende proteiner (PBP'er), hvilket medfører reduktion af piperacillins affinitet over for det molekylære mål i bakterier.

Derudover kan ændringer i bakteriel membranpermeabilitet samt ekspression af flerstofsefflux-pumper medføre eller bidrage til bakteriel resistens over for piperacillin/tazobactam, især ved gram-negative bakterier.

*Grænseværdier*

MIC(mindste hæmmende koncentration)-grænseværdier er blevet etableret af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for piperacillin/tazobactam og er anført her:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\_en.xlsx”

Følsomhed

Forekomsten af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for bestemte arter, og lokal information om resistens er ønskelig, især ved behandling af svære infektioner. Når det er nødvendigt, bør der indhentes ekspertrådgivning, når den lokale prævalens af resistens er af en sådan karakter, at nytten af lægemidlet, i mindst nogle af infektionstyperne, er tvivlsom.

|  |
| --- |
| **Inddeling af relevante arter i forhold til piperacillin-/tazobactamfølsomhed** |
| **ALMINDELIGT FØLSOMME ARTER** |
| Aerobe gram-positive mikroorganismer |
| *Enterococcus faecalis* (kun ampicillin- eller penicillinfølsomme isolater) |
| *Listeria monocytogenes* |
| *Staphylococcus aureus* (kunmethicillinfølsomme isolater) |
| *Staphylococcus-*arter*, koagulasenegativ* (kunmethicillinfølsomme isolater) |
| *Streptococcus agalactiae* (Gruppe B streptokokker)† |
| *Streptococcus pyogenes* (Gruppe A streptokokker)† |
| Aerobe gram-negative mikroorganismer |
| *Citrobacter koseri* |
| *Haemophilus influenza* |
| *Moraxella catarrhalis* |
| *Proteus mirabilis* |
| Anaerobe gram-positive mikroorganismer |
| *Clostridium-*arter |
| *Eubacterium-*arter |
| Anaerobe gram-positive kokker†† |
| Anaerobe gram-negative mikroorganismer |
| *Bacteroides fragilis-*gruppe |
| *Fusobacterium-*arter |
| *Porphyromonas-*arter |
| *Prevotella-*arter |
| **ARTER, HVOR ERHVERVET RESISTENS KAN VÆRE ET PROBLEM** |
| Aerobe gram-positive mikroorganismer |
| *Enterococcus faecium* |
| *Streptococcus pneumoniae*† |
| *Streptococcus viridans-gruppe*† |
| Aerobe gram-negative mikroorganismer |
| *Acinetobacter baumannii* |
| *Citrobacter freundii* |
| *Enterobacter-*arter |
| *Escherichia coli* |
| *Klebsiella pneumoniae* |
| *Morganella morganii* |
| *Proteus vulgaris* |
| *Providencia ssp.* |
| *Pseudomonas aeruginosa* |
| *Serratia-*arter |
| **ORGANISMER MED ERHVERVET RESISTENS** |
| Aerobe gram-positive mikroorganismer |
| *Corynebacterium jeikeium* |
| Aerobe gram-negative mikroorganismer |
| *Burkholderia cepacia* |
| *Legionella-*arter |
| *Ochrobactrum anthropi* |
| *Stenotrophomonas maltophilia* |
| Andre mikroorganismer |
| *Chlamydophilia pneumoniae* |
| *Mycoplasma pneumoniae* |
| † Streptokokker er ikke-β-lactamaseproducerende bakterier. Resistens hos disse organismer skyldes forandringer i penicillin-bindende proteiner (PBP) og derfor er følsomme isolater kun følsomme over for piperacillin. Der er ikke indberettet pencillin-resistens i *S. pyogenes*.†† Heriblandt *Anaerococcus*, *Finegoldia*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus*, og *Peptostreptococcus* spp. |

Merino-forsøget (infektioner i blodet på grund af ESBL-producerende bakterier)

I et prospektivt, non-inferioritet, parallel-gruppe, publiceret randomiseret klinisk forsøg med målrettet (dvs. baseret på *in-vitro*-bekræftet følsomhed) behandling med piperacillin/tazobactam sammenlignet med meropenem opnåede ikke non-inferioritet med hensyn til 30 dages mortalitet hos voksne patienter med ikke-ceftriaxon-følsom infektion med *E-coli* eller *Klebsiella pneumoniae* i blodet.

I alt 23 ud af 187 patienter (12,3%), der var randomiseret til piperacillin/tazobactam, nåede det primære endepunkt; mortalitet ved 30 dage sammenlignet med 7 ud af 191 (3,7%) randomiseret til meropenem (risikoforskel, 8,6% [ensidet 97,5% CI − ∞ til 14,5%]; P = 0.90 for non-inferioritet). Forskellen nåede ikke non-inferioritetsgrænsen på 5%.

Tilsvarende virkninger ses i en analyse af per protokolpopulationen, med 18 ud af 170 patienter (10,6%), der nåede det primære endepunkt i piperacillin/tazobactam-gruppen sammenlignet med 7 ud af 186 (3,8%) i meropenem-gruppen (risikoforskel, 6,8% [ensidet 97,5% CI, - ∞ til 12,8%]; P = 0,76 for non-inferioritet).

Klinisk og mikrobiologisk normalisering (sekundære endepunkter) ved dag 4 blev set hos 121 ud af 177 patienter (68,4%) i piperacillin/tazobactam-gruppen sammenlignet med 138 ud af 185 (74,6%), randomiseret til meropenem (risikoforskel, 6,2% [95% CI −15,5 til 3,1%]; P = 0.19). For de sekundære endepunkter anses de 2-sidede statistiske tests med P < 0,05 at være signifikante.

I dette forsøg ses en ubalance i mortalitet mellem forsøgsgrupperne. Det formodes, at dødsfaldene i piperacillin/tazobactam-gruppen skyldes underliggende sygdomme fremfor selve infektionen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

De højeste piperacillin- og tazobactamkoncentrationer, der er set efter 4 g/0,5 g administreret over 30 minutter ved intravenøs infusion, er henholdsvis 298 µg/ml og 34 µg/ml.

Fordeling

Både piperacillin og tazobactam bindes for ca. 30 % vedkommende til plasmaproteiner. Hverken piperacillins eller tazobactams proteinbinding påvirkes ved tilstedeværelsen af det andet stof. Tazobactammetabolittens proteinbinding er ubetydelig.

Piperacillin/tazobactam fordeles i stor udstrækning i væv og kropsvæsker, herunder tarmslimhinde, galdeblære, lunger, galde og knogler. Den gennemsnitlige koncentration i vævet er generelt 50 til 100 % af plasmakoncentrationen. Fordelingen i cerebrospinalvæsken er lav hos forsøgspersoner med ikke-betændt meninges som ved andre penicilliner.

Biotransformation

Piperacillin metaboliseres til en mindre mikrobiologisk aktiv desetylmetabolit. Tazobactam metaboliseres til en enkelt metabolit, der har vist sig at være mikrobiologisk inaktiv.

Elimination

Piperacillin og tazobactam elimineres via nyrerne ved glomerulær filtrering og tubular sekretion.

Piperacillin udskilles hurtigt i uændret form, hvor 68 % af den administrerede dosis genfindes i urinen. Tazobactam og dets metabolit elimineres primært ved renal ekskretion, og 80 % af den administrerede dosis genfindes i uændret form og resten som metabolit. Piperacillin, tazobactam og desetyl-piperacillin udskilles også i galden.

Efter enkelte eller flere doser piperacillin/tazobactam til raske forsøgspersoner varierede plasmahalveringstiden for piperacillin og tazobactam fra 0,7 til 1,2 timer og var upåvirket af dosis eller infusionsvarighed. Eliminationshalveringstiden for både piperacillin og tazobactam øges med faldende renal clearance.

Der er ingen signifikante ændringer i piperacillins farmakokinetik på grund af tazobactam. Piperacillin synes at reducere clearance af tazobactam.

Særlige populationer

Halveringstiden for piperacillin og tazobactam øges med henholdsvis ca. 25 % og 18 % hos patienter med levercirrose sammenlignet med raske forsøgspersoner.

Halveringstiden for piperacillin og tazobactam øges ved nedsat kreatininclearance. Stigningen i halveringstid er henholdsvis fordoblet og firdoblet for henholdsvis piperacillin og tazobactam ved en kreatininclearance under 20 ml/min. sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion.

Hæmodialyse fjerner 30 % til 50 % af piperacillin/tazobactam og yderligere 5 % af tazobactamdosis fjernes som tazobactam-metabolit. Peritonealdialyse fjerner henholdsvis ca. 6 % og 21 % af piperacillin- og tazobactamdoserne, og op til 18 % af tazobactamdosis fjernes som tazobactammetabolit.

*Pædiatrisk population*

I en farmakokinetisk populationsanalyse var den skønnede clearance hos patienter på 9 måneder- 12 år sammenlignelig med clearance hos voksne, og den gennemsnitlige værdi for populationen (SE) var 5,64 (0,34) ml/min./kg. Estimatet for piperacillinclearance er 80 % af denne værdi for pædiatriske patienter på 2-9 måneder. Populationsgennemsnittet (SE) for piperacillins fordelingsvolumen er 0,243 (0,011) l/kg og er uafhængigt af alder.

*Ældre patienter*

Den gennemsnitlige halveringstid for piperacillin og tazobactam hos ældre var 32 % og 55 % længere end hos yngre forsøgspersoner. Denne forskel kan skyldes aldersrelaterede forandringer i kreatininclearance.

*Race*

Der blev ikke observeret nogen forskel i piperacillins eller tazobactams farmakokinetik mellem asiatiske (n=9) og kaukasiske (n=9) raske frivillige forsøgspersoner, der fik en enkelt dosis på 4 g/0,5 g doser.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser samt genotoksicitet. Der er ikke udført studier af karcinogeniciteten med piperacillin/tazobactam.

I et fertilitets- og generelt reproduktionsforsøg i rotter, hvor der blev anvendt intraperitoneal administration af tazobactam eller kombinationen piperacillin/tazobactam, blev der rapporteret et fald i kuldstørrelsen og et øget antal fostre med forsinket knogledannelse og ribbensvariationer sideløbende med maternel toksicitet. F1-generationens fertilitet og F2-generationens embryonale udvikling var ikke påvirket.

Teratogenicitetsstudier med intravenøs administration af tazobactam eller kombinationen piperacillin/tazobactam i mus og rotter resulterede i let nedsat fødselsvægt i rotter ved doser, der var toksiske hos moderdyrene, men viste ikke nogen teratogene virkninger.

Peri-/postnatal udvikling var hæmmet (reduceret fødselsvægt, stigning i dødfødsler, øget dødelighed blandt afkommet) sideløbende med toksicitet hos moderdyrene efter intraperitoneal administration af tazobactam eller kombinationen piperacillin/tazobactam i rotter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ingen

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Når Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice"anvendes samtidig med et andet antibiotikum (f.eks. aminoglykosider), skal lægemidlerne indgives separat. Blanding af betalaktamantibiotika med et aminoglykosid *in vitro* kan resultere i betydelig inaktivering af aminoglykosidet.

Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice" bør ikke blandes med andre stoffer i en sprøjte eller infusionsflaske, da forligeligheden ikke er fastlagt.

Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice" skal administreres med et infusionssæt, som er separat fra andre lægemidler, medmindre forligelighed er dokumenteret.

På grund af kemisk ustabilitet bør Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice" ikke anvendes i opløsninger, der kun indeholder natriumbikarbonat.

Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice" er ikke forligeligt med Ringers laktatopløsning (Hartmann-opløsning) og til samtidig indgift via et Y-site.

Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice" bør ikke tilsættes blodprodukter eller albuminhydrolysater.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas: 3 år.

Efter rekonstitution

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i op til 24 timer ved 25 °C og i 48 timer ved 2-8 °C efter rekonstitution med et af de forligelige opløsningsmidler.

Efter fortynding

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i op til 24 timer ved 25 °C og i 48 timer ved 2-8 °C efter fortynding med et af de forligelige opløsningsmidler.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerede og fortyndede opløsning anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er brugsopbevaringstider og brugsbetingelser brugerens ansvar og bør sædvanligvis ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, medmindre rekonstitution og fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice" 2 g/0,25 g

Type III-hætteglas i glas med bromobutylgummiprop og flip-off-hætte.

Piperacillin/Tazobactam "Antibiotice" 4 g/0,5 g

Type I-hætteglas i glas med bromobutylgummiprop og flip-off-hætte.

Pakningsstørrelser: 1 og 10 hætteglas pr. æske

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Rekonstitution og fortynding skal foretages under aseptiske forhold. Opløsningen skal undersøges visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Opløsningen bør kun anvendes, hvis opløsningen er klar og fri for partikler.

Intravenøs anvendelse

Pulveret i hvert hætteglas skal rekonstitueres med den mængde opløsningsmiddel, der er anvist i tabellen nedenfor, idet der anvendes et af de forligelige opløsningsmidler til rekonstitution. Omryst hætteglasset, indtil pulveret er opløst. Ved konstant rysten sker rekonstitutionen typisk inden for 5-10 minutter (oplysninger vedrørende håndtering er angivet nedenfor).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Hætteglassets indhold** | **Mængde opløsningsmiddel\*, der skal tilsættes hætteglasset** | **Forskydningsvolumen** | **Omtrentlig koncentration pr. ml** |
| 2 g/0,25 g (2 g piperacillin og 0,25 g tazobactam) | 10 ml | 1,6 ml | Piperacillin: 172,4 mg/mlTazobactam: 21,5 mg/ml |
| 4 g/0,5 g (4 g piperacillin og 0,5 g tazobactam) | 20 ml | 3 ml | Piperacillin: 173,9 mg/mlTazobactam: 21,7 mg/ml |

\* Forligelige opløsningsmidler til rekonstitution

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning

- Sterilt vand til injektionsvæske(1)

- Glucose 5 %

(1) Den anbefalede maksimale mængde sterilt vand til injektionsvæske pr. dosis er 50 ml.

De rekonstituerede opløsninger bør udtrækkes af hætteglasset med en sprøjte. Når rekonstitutionen er gennemført som anvist, vil det udtrukne indhold i sprøjten indeholde den mærkede mængde piperacillin og tazobactam.

De rekonstituerede opløsninger kan fortyndes yderligere til den ønskede mængde (f.eks. 50 ml til 150 ml) med et af følgende forligelige opløsningsmidler

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning

- Glucose 5 %

- Dextran 6 % i 0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorid

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Kun til engangsbrug. Ubrugt opløsning skal kasseres.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Antibiotice SA

1 Valea Lupului Street

707410 Iasi

Rumænien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

2 g/0,25 g: 67119

4 g/0,5 g: 67124

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. oktober 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

10. februar 2025