

 18. januar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

32707

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Piperacillin/Tazobactam "Kalceks"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

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

Natriumindhold pr. hætteglas: 108 mg natrium.

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

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 (pulver til infusion)

Hvidt til råhvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Piperacillin/Tazobactam "Kalceks" 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, heriblandt hospitalserhvervet og ventilatorassocieret lungebetændelse
* Komplicerede urinvejsinfektioner (heriblandt pyelonefritis)
* Komplicerede intraabdominale infektioner
* Komplicerede hud-/bløddelsinfektioner (herunder diabetiske fodinfektioner)

Behandling af patienter med bakteriæmi, der forekommer samtidig med eller formodes at være relateret til nogen af ovenstående infektioner.

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

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

**Børn i alderen 2-12 år**

* Komplicerede intraabdominale infektioner

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

Behandlingen skal ske under hensyntagen til officielle retningslinjer for korrekt anvendelse af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Dosis og doseringshyppighed af Piperacillin/Tazobactam "Kalceks" afhænger af sværhedsgraden og lokalisationen af infektionen samt de mistænkte patogener.

Voksne og unge patienter

*Infektioner*

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

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Doseringshyppighed** | **Piperacillin/tazobactam 4 g/0,5 g** |
| Hver 6. time | Svær lungebetændelse |
| Neutropeniske voksne med feber, der formodes at være forårsaget af en bakterieinfektion |
| Hver 8. time | Komplicerede urinvejsinfektioner (herunder pyelonefritis) |
| Komplicerede intraabdominale infektioner |
| Hud/bløddelsinfektioner (herunder diabetiske fodinfektioner) |

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Den intravenøse dosis skal justeres i forhold til graden af aktuel nedsat nyrefunktion som følger (hver patient skal overvåges nøje for tegn på toksicitet over for stofferne. Lægemiddeldosis og interval skal justeres i overensstemmelse hermed):

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

Patienter i hæmodialyse bør få én yderligere dosis piperacillin/tazobactam 2 g/0,25 g efter hver dialyseperiode, da hæmodialysen fjerner 30-50 % piperacillin i løbet af 4 timer.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

*Ældre patienter*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre med normal nyrefunktion eller kreatininclearance-værdier 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 formodes at være forårsaget af bakterieinfektioner\* |
| 100 mg piperacillin/12,5 mg tazobactam pr. kg legemsvægt hver 8. time | Komplicerede intraabdominale infektioner\* |

\* Må ikke overstige maksimummet på 4 g/0.5 g pr. dosis i løbet af 30 minutter.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Den intravenøse dosis skal justeres i forhold til graden af aktuel nedsat nyrefunktion som følger (hver patient skal overvåges nøje for tegn på toksicitet over for stofferne. Lægemiddeldosis og interval skal justeres i overensstemmelse hermed):

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

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

*Brug til børn under 2 år*

Piperacillin/tazobactams sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-2 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data fra kontrollerede kliniske undersøgelser.

Behandlingsvarighed

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

**Administration**

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

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

Den rekonstituerede opløsning er farveløs til gullig.

For instruktioner om rekonstituering og fortynding af lægemidlet før administration se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller ethvert andet penicillin-baseret antibakterielt middel.

Anamnese med akut, svær allergisk reaktion over for ethvert andet betalaktam-antibiotikum (fx cefalosporin, monobaktam eller carbapenem).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ved valget af piperacillin/tazobactam til behandling af den enkelte patient bør relevansen af at anvende en bredspektret, semisyntetisk penicillin overvejes ud fra infektionens sværhedsgrad og prævalensen af resistens over for andre relevante antibakterielle stoffer.

Før påbegyndelse af behandling med piperacillin/tazobactam skal det undersøges nøje, om der tidligere har været overfølsomhedsreaktioner over for penicilliner, andre betalaktamstoffer (fx cefalosporin, monobaktam eller carbapenem) og andre allergener. Der er indberettet alvorlige overfølsomhedsreaktioner (anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, herunder chok), der i enkelte tilfælde har været med dødeligt udfald, hos patienter, der fik penicillinbehandling, herunder med piperacillin/tazobactam. Der er større risiko for, at disse reaktioner forekommer hos personer med følsomhed over for flere allergener i anamnesen. Alvorlige overfølsomhedsreaktioner kræver seponering af antibiotikummet og kan kræve administration af epinefrin og andre nødforanstaltninger.

Piperacillin/tazobactam kan forårsage svære kutane bivirkninger som Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer samt akut generaliseret eksantematøs pustulose (se pkt. 4.8). Hvis der udvikles hududslæt, skal patienten overvåges nøje, og piperacillin/tazobactam skal seponeres, hvis hudlæsionen udvikler sig.

Hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH)

Der er indberettet 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 kendetegnet ved kliniske tegn og symptomer på kraftig systemisk inflammation (fx feber, hepatosplenomegali, hypertriglyceridæmi, hypofibrinogenæmi, forhøjet serum-ferritin, cytopenier og hæmofagocytose). Patienter, der udvikler tidlige manifestationer af patologisk immunaktivering, bør straks evalueres. Hvis diagnosen HLH konstateres, skal behandlingen med piperacillin/tazobactam seponeres.

Psudomembranøs colitis fremkaldt af antibiotika kan manifestere sig som svær vedvarende diarré, som kan være livstruende. Symptomerne på pseudomembranøs colitis kan indtræde under eller efter den antibakterielle behandling. I sådanne tilfælde skal piperacillin/tazobactam seponeres.

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

Der er forekommet blødningsmanifestationer hos patienter, der blev behandlet med betalaktam-antibiotika. Disse reaktioner er ind imellem blevet forbundet med anormale koagulationstest såsom koagulationstid, trombocytaggregation og protrombintid og opstår oftere hos patienter med nyresvigt. Hvis der opstår blødningsmanifestationer, skal antibiotikummet seponeres og der skal iværksættes passende behandling.

Leukopeni og neutropeni kan forekomme, især ved langvarig behandling. Den hæmatopoietiske funktion skal derfor vurderes regelmæssigt.

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

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

Nedsat nyrefunktion

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

I en sekundær analyse med data fra et stort, multicenter, randomiseret, kontrolleret forsøg, 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 "Kalceks" 2 g/0,25 g*

Dette lægemiddel indeholder 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 "Kalceks" 4 g/0,5 g*

Dette lægemiddel indeholder 216 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 10,8 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**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 tilstedeværelse 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 foretages hyppigere og kontrolleres regelmæssigt.

Methotrexat

Piperacillin kan nedsætte udskillelsen af methotrexat, og serumniveauerne for methotrexat skal derfor kontrolleres hos patienterne for at undgå lægemiddelforgiftning.

Probenecid

Som ved andre penicilliner bevirker samtidig administration af probenecid og piperacillin/tazobactam en længere halveringstid og lavere nyreclearance for såvel piperacillin som tazobactam. De højeste plasmakoncentrationer for de to lægemidler påvirkes dog ikke.

Aminoglykosider

Piperacillin, både som monoterapi og i kombination med tazobactam, påvirkede ikke signifikant tobramycins farmakokinetik hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion og med mildt 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 administration af piperacillin/tazobactam sammen med aminoglykosider i pkt. 6.2.

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 uringlucose under behandling med piperacillin/tazobactam.

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

Den direkte Coombs-test kan være positiv.

Bio-Rad Laboratories’ *Platelia Aspergillus*-EIA-test kan føre til falsk-positive resultater for patienter, der er i behandling med piperacillin/tazobactam. Der er indberettet krydsreaktioner mellem ikke-*Aspergillus*-polysaccharider og polyfuranoser og Bio-Rad Laboratories’ *Platelia Aspergillus*-EIA-test.

Positive testresultater for ovennævnte prøver 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, der er toksiske for moderdyrene (se pkt. 5.3).

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

Amning

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

Fertilitet

I et fertilitetsstudie hos rotter blev der ikke påvist nogen virkning på fertilitet og parring efter intraperitoneal administration af tazobactam eller kombinationen piperacillin/tazobactam (se pkt. 5.3).

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

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

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

Blandt de alvorligste bivirkninger forekommer pseudo-membranøs colitis og toksisk epidermal nekrolyse hos 1 til 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 bivirkningerne anført efter systemorganklasse og foretrukken term i henhold til MedDRA. Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

| **Systemorganklasse** | **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 forhånden-værende data)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | candida-infektion\* |  | pseudomembranøs colitis |  |
| Blod og lymfesystem |  | trombocytopeni, anæmi\* | leukopeni | agranulocytose | pancytopeni\*, neutropeni, hæmolytisk anæmi\* trombocytose\*, eosinofili\* |
| Immunsystemet |  |  |  |  | anafylaktoidt shock\*, anafylaktisk shock\*, anafylaktoid reaktion\*, anafylaktisk reaktion\*, overfølsomhed\* |
| Metabolisme og ernæring |  |  | hypokaliæmi |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | insomni |  |  | delirium\* |
| Nervesystemet |  | hovedpine | krampeanfald\* |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  | hypotension, flebitis, tromboflebitis, rødmen |  |  |
| 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, tubulo-interstitiel nefritis\* |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | pyreksi, reaktion på injektionsstedet | kulderystelser |  |  |
| Undersøgelser |  | øget ALAT, øget ASAT, nedsat totalprotein i blodet, nedsat blodalbumin, positiv direkte Coombs test, forhøjet serumkreatinin, øget basisk fosfatase i blodet, øget serum-karbamid, forlænget aktiveret partiel trombo-plastintid | nedsat blodglucose, øget blodbilirubin, forlænget protrombintid |  | forlænget blødnings-tid, øget gamma-glutamyltransferase |

\*Bivirkning identificeret efter markedsføring

Piperacillinbehandling er blevet 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:
LægemiddelstyrelsenAxel Heides Gade 1DK-2300 København SWebsted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Efter markedsføring er der rapporteret om overdosering med piperacillin/tazobactam. Størstedelen af de oplevede bivirkninger herved, herunder kvalme, opkastning og diarré, er også blevet indberettet med den sædvanlige anbefalede dosis. Patienterne kan opleve neuromuskulær irritabilitet eller krampeanfald, hvis der gives højere intravenøse doser end anbefalet (især ved tilstedeværelse af nyresvigt).

Behandling

I tilfælde af en overdosis skal behandling med piperacillin/tazobactam seponeres. Der kendes ingen specifik antidot.

Behandlingen skal være understøttende og symptomatisk i overensstemmelse med 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, kombination af penicilliner, inklusive beta-lactamase inhibitorer, ATC-kode: J01CR05.

Virkningsmekanisme

Piperacillin, der er en bredspektret, semisyntetisk penicillin, virker bakteriedræbende ved at hæmme både septum- og cellevægssyntesen.

Tazobactam, der er et betalaktam, som er strukturelt 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 betalaktamaseproducerende bakterier, der er blevet resistente over for piperacillin alene.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold

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, hvilket medfører reduktion af piperacillins affinitet over for det molekylære mål i bakterier.

Derudover kan ændringer i bakteriel membranpermeabilitet samt ekspression af flerstofseffluxpumper medføre eller bidrage til bakteriel resistens over for piperacillin/tazobactam, især ved gramnegative bakterier.

Grænseværdier

**EUCASTs kliniske MIC-grænseværdier for piperacillin/tazobactam (EUCAST Clinical Breakpoint Table Version 12.0, gældende fra 01-01-2022).**

**Med henblik på test af følsomhed er koncentrationen af tazobactam fastsat til 4 mg/l**

|  |  |
| --- | --- |
| **Patogen** | **Artsrelaterede grænseværdier (S≤/R>), mg/l piperacillin** |
| *Enterobacterales* (tidligere *Enterobacteriaceae*) | 8/8 |
| *Pseudomonas aeruginosa* | <0,001/16a |
| *Staphylococcus* arter | b |
| *Enterococcus* arter | c |
| *Streptococcus* gruppe A, B, C og G | d |
| *Streptococcus pneumoniae* | e |
| *Viridans* gruppe streptococci | f |
| *Haemophilus influenzae* | 0,25/0,25 |
| *Moraxella catarrhalis* | g |
| *Bacteroides* arter (undtagen *B.thetaiotaomicron*) | 8/8 |
| *Prevotella* arter | 0,5/0,5 |
| *Fusobacterium necrophorum* | 0,5/0,5 |
| *Clostridium perfringens* | 0,5/0,5 |
| *Cutibacterium acnes* | 0,25/0,25 |
| *Achromobacter xylosoxidans* | 4/4 |
| *Vibrio* arter | 1/1 |
| Ikke-artsrelaterede (PK/PD) grænseværdier | 8/16 |
| 1. EUCAST har for adskillige stoffer introduceret grænseværdier, som kategoriserer vildtype-organismer (organismer uden fænotypisk detekterbare erhvervede resistensmekanismer over for stoffet) som "Følsom, øget eksponering" (I) i stedet for "Følsom, standard dosisregime" (S). Følsomhedsgrænseværdierne for disse organisme-stof-kombinationer er anført som arbitrære ”off-scale” grænseværdier på S≤0,001 mg/l.
2. De fleste stafylokokker er penicillinasedannende, og nogle er methicillinresistente. Begge mekanismer gør dem resistente over for benzylpenicillin, phenoxymethylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin og ticarcillin. Stafylokokker, der testes følsomme over for benzylpenicillin og cefoxitin, kan rapporteres som følsomme over for al penicillin. Stafylokokker, der testes resistente over for benzylpenicillin, men følsomme over for cefoxitin, er følsomme over for β-lactamase-hæmmerkombinationer, isoxazolylpenicillin (oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin og flucloxacillin) samt nafcillin. Der skal udvises omhu ved stoffer, der gives oralt, for at opnå tilstrækkelig eksponering på infektionsstedet. Stafylokokker, der testes resistente over for cefoxitin, er resistente over for al penicillin. Ampicillin-følsomme *S. saprophyticus* er *mecA-*negative og følsomme for ampicillin, amoxicillin og piperacillin (uden eller med en β-lactamasehæmmer).
3. Følsomhed over for ampicillin, amoxicillin og piperacillin (med og uden betalaktamase-hæmmer) kan udledes ud fra ampicillin. Ampicillinresistens er ikke almindelig hos *E. faecalis* (bekræftes med MIC) men almindelig hos *E. faecium*.
4. Følsomheden af *Streptococcus* gruppe A, B, C og G over for penicillin er udledt ud fra benzylpenicillinfølsomheden med undtagelse af phenoxymethylpenicillin og isoxazolylpenicillin for *Streptococcus* gruppe B. *Streptococcus* gruppe A, B, C og G producerer ikke betalactamase. Tilsætning af en betalactamase-hæmmer giver ingen yderligere klinisk fordel.
5. Der skal anvendes en oxacillin 1 µg diskscreeningstest eller en benzylpenicillin MIC-test for at udelukke resistensmekanismer over for betalactam. Når screening er negativ (oxacillinhæmningszone ≥ 20 mm eller benzylpenicillin MIC ≤ 0,06 mg/l), kan alle beta-lactamstoffer, for hvilke der findes kliniske grænseværdier, herunder dem med "Bemærk", rapporteres som følsomme uden yderligere testning, med undtagelse af cefaclor, som ved rapportering skal rapporteres som "følsom, øget eksponering" (I). *Streptococcus pneumoniae* producerer ikke beta-lactamase. Tilsætning af en betalactamase-hæmmer giver ingen yderligere klinisk fordel. Følsomheden er udledt ud fra ampicillin (MIC eller zonediameter).
6. For isolater, der er følsomme over for benzylpenicillin, kan følsomheden udledes ud fra benzylpenicillin eller ampicillin. For isolater, der er resistente overfor benzylpenicillin, udledes følsomheden ud fra ampicillin.
7. Følsomhed kan udledes ud fra amoxicillin-clavulansyre.
 |

Følsomhed

Forekomsten af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte arter, og lokal information om resistens er ønskelig, specielt ved behandling af alvorlige infektioner. Råd fra eksperter skal om nødvendigt indhentes, når den lokale forekomst 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 grampositive mikroorganismer |
|  *Enterococcus faecalis (kun ampicillin- eller penicillinfølsomme isolater)* |
|  *Listeria monocytogenes* |
|  *Staphylococcus aureus* (kun methicillinfølsomme isolater) |
|  *Staphylococcus* arter,koagulasenegativ (kun methicillinfølsomme isolater) |
|  *Streptococcus agalactiae* (Gruppe B streptokokker)† |
|  *Streptococcus pyogenes* (Gruppe A streptokokker)† |
| Aerobe gramnegative mikroorganismer |
|  *Citrobacter koseri* |
|  *Haemophilus influenzae* |
|  *Moraxella catarrhalis* |
|  *Proteus mirabilis* |
| Anaerobe grampositive mikroorganismer |
|  *Clostridium*arter |
|  *Eubacterium*arter |
| Anaerobe gram-positive kokker†† |
| Anaerobe gramnegative mikroorganismer |
|  *Bacteroides fragilis* gruppen |
|  *Fusobacterium* arter |
|  *Porphyromonas*arter |
|  *Prevotella*arter |
| **ARTER, HVOR ERHVERVET RESISTENS KAN VÆRE ET PROBLEM**  |
| Aerobe grampositive mikroorganismer |
|  *Enterococcus faecium* |
|  *Streptococcus pneumoniae*† |
|  *Streptococcus viridans* gruppe† |
| Aerobe gramnegative 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 grampositive mikroorganismer |
|  *Corynebacterium jeikeium* |
| Aerobe gramnegative mikroorganismer |
|  *Burkholderia cepacia* |
|  *Legionella* arter |
|  *Ochrobactrum anthropi* |
|  *Stenotrophomonas maltophilia* |
| Andre mikroorganismer |
|  *Chlamydophilia pneumonia* |
|  *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-inferiørt, parallelgruppe, publiceret randomiseret klinisk forsøg resulterede definitiv (dvs. baseret på følsomhed bekræftet *in-vitro*) behandling med piperacillin/tazobactam, sammenlignet med meropenem, ikke i en non-inferiør 30 dages mortalitet hos voksne patienter med ceftriaxon-ikke-følsom *E.coli* eller *K. pneumonia* infektioner i blodet.

I alt 23 ud af 187 patienter (12,3 %) der var randomiseret til piperacillin/tazobactam nåede det primære udfald; 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-inferiørt). Forskellen nåede ikke non-inferiør-marginen på 5 %.

Virkningerne var konsistente i en analyse af populationen per-protokol, hvor 18 ud af 170 patienter (10,6 %) mødte det primære udfald i en piperacillin/tazobactam-gruppe 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-inferiørt).

Klinisk og mikrobiologisk resolution (sekundært udfald) ved dag 4 forekom 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 sekundære udfald anses de 2-sidede statistiske tests med P < 0,05 at være signifikante.

I dette forsøg blev der fundet en mortalitetsubalance mellem undersøgelsesgrupperne. Det blev antaget, at dødsfald, der forekom i piperacillin/tazobactam-gruppen var relateret til underliggende sygdomme snarere end til den samtidige infektion.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

De højeste piperacillin- og tazobactam-koncentrationer, der er set efter 4 g/0,5 g indgivet over 30 minutter ved intravenøs infusion, er hhv. 298 µg/ml og 34 µg/ml.

Fordeling

Både piperacillin og tazobactam bindes ca. 30 % til plasmaproteiner. Hverken piperacillins eller tazobactams proteinbinding er påvirket ved tilstedeværelsen af det andet stof. Tazobactam-metabolittens proteinbinding er ubetydelig.

Piperacillin/tazobactam fordeles i stor udstrækning i væv og kropsvæsker, heriblandt tarmslimhinder, galdeblære, lunger, galde og knogler. Den gennemsnitlige koncentration i væv er generelt 50-100 % af plasmakoncentrationen. Fordelingen i cerebrospinalvæsken er lav hos forsøgspersoner med ikke-betændte 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 gennem nyrerne via glomerulær filtration og tubulær sekretion.

Piperacillin udskilles hurtigt i uforandret form, og 68 % af den administrerede dosis genfindes i urinen. Tazobactam og dets metabolit elimineres primært gennem renal ekskretion, og 80 % af den administrerede dosis genfindes i uforandret form og resten som metabolit. Piperacillin, tazobactam og desetylpiperacillin udskilles også i galden.

Efter indgift af en eller flere doser af piperacillin/tazobactam hos raske forsøgspersoner varierede plasmahalveringstiden for piperacillin og tazobactam fra 0,7 til 1,2 timer, og den var ikke påvirket af hverken dosis eller infusionsvarighed. Eliminationshalveringstiden for både piperacillin og tazobactam øges ved nedsat renal clearance.

Der er ingen signifikant ændring i piperacillins farmakokinetik på grund af tazobactam. Piperacillin synes at reducere clearance af tazobactam en smule.

Særlige populationer

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

Eliminationshalveringstiden for både piperacillin og tazobactam øges ved nedsat kreatininclearance. Stigningen i halveringstid er dobbelt for piperacillin og firdobbelt for tazobactam ved en kreatininclearance på under 20 ml/min sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion.

Hæmodialyse fjerner 30-50 % af piperacillin/tazobactam, og yderligere 5 % af tazobactam-dosen fjernes som tazobactam-metabolit. Peritonealdialyse fjerner henholdsvis ca. 6 % og 21 % af piperacillin- og tazobactam-doserne, og 18 % af tazobactam-dosen fjernes som tazobactam-metabolit.

*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 uafhængig af alder.

*Ældre patienter*

Den gennemsnitlige halveringstid for piperacillin og tazobactam var hos ældre hhv. 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 og tazobactams farmakokinetik mellem asiatiske (n= 9) og kaukasiske (n = 9) raske frivillige forsøgspersoner, der fik en enkelt 4 g/0,5 g-dosis.

**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 undersøgelser af karcinogeniciteten for piperacillin/tazobactam.

I et fertilitets- og generelt reproduktionsstudie hos rotter, hvor der blev anvendt intraperitoneal administration af tazobactam eller kombinationen piperacillin/tazobactam, blev der indberettet et fald i kuldstørrelse 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, hvor der blev anvendt intravenøs administration af tazobactam eller kombinationen piperacillin/tazobactam hos mus og rotter, medførte let nedsat fødselsvægt hos rotter ved doser, der var toksiske hos moderdyrene, men viste ikke nogen teratogene virkninger.

Den peri/postnatale udvikling var hæmmet (reduceret fødselsvægt, øget antal dødfødsler, øget dødelighed blandt afkommet) sideløbende med toksicitet hos moderdyrerne efter intraperitoneal administration af tazobactam eller kombinationen piperacillin/tazobactam hos rotter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ingen

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke anvendes samtidig med andre lægemidler med undtagelse af dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

Når piperacillin/tazobactam bruges sammen med et andet antibiotikum (fx aminoglykosider), skal lægemidlerne administreres separat. Hvis betalaktam-antibiotika anvendes sammen med et aminoglykosid *in vitro*, kan det medføre inaktivering af aminoglykosidet i betydelig grad.

På grund af kemisk ustabilitet må piperacillin/tazobactam ikke anvendes i opløsninger, der kun indeholder natriumbicarbonat.

Ringer-laktat (Hartmann’s) er ikke forligeligt med piperacillin/tazobactam.

Piperacillin/tazobactam må ikke tilsættes blodprodukter eller albuminhydrolysater.

**6.3 Opbevaringstid**

18 måneder.

Holdbarhed efter rekonstituering i hætteglas

Kemisk og fysisk stabilitet er påvist i 12 timer ved 25 °C og 48 timer ved 2 til 8 °C, når der er rekonstitueret med en af de forligelige opløsninger til rekonstitution (se pkt. 6.6).

Holdbarhed efter fortynding af rekonstitueret opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet af den fortyndede, rekonstituerede opløsning er påvist i 12 timer ved 25 °C og 48 timer ved 2 til 8 °C, når der fortyndes med Ringer-acetat opløsning, 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid, 50 mg/ml (5 %) glukose eller 50 mg/ml (5 %) glukose i 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning ved den foreslåede fortyndingsvolumen til yderligere fortynding (se pkt. 6.6).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal det fortyndede præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 12 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstitutionen/fortyndingen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Se pkt. 6.3 for oplysninger om opbevaringsforhold efter rekonstituering/fortynding af lægemidlet.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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

Farveløst hætteglas (glas) med gummiprop af brombutyl og aluminiumsforsegling med blå flip-off plastikhætte.

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

Farveløst hætteglas (glas) med gummiprop af brombutyl og aluminiumsforsegling med orange flip-off plastikhætte.

Hætteglassene er pakket i yderkartoner.

Pakningsstørrelser: 1 og 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

Rekonstitutionen og fortyndingen skal udføres under aseptiske betingelser. Al ubrugt opløsning skal bortskaffes.

Intravenøs anvendelse

Hvert hætteglas skal rekonstitueres med den mængde solvens, der er angivet i nedenstående tabel, idet der anvendes en af de forligelige solvenser til rekonstituering. Omrystes, indtil pulveret er opløst. Ved konstant omrysten sker rekonstitueringen typisk inden for 2 minutter (oplysninger vedrørende håndtering er angivet nedenfor). Den rekonstituerede opløsning er farveløs til gullig.

|  |  |
| --- | --- |
| **Hætteglassets indhold** | **Mængde af solvens\*, der skal tilsættes hætteglasset** |
| 2 g/0,25 g (2 g piperacillin og 0,25 g tazobactam)  | 10 ml |
| 4 g/0,5 g (4 g piperacillin og 0,5 g tazobactam)  | 20 ml |

\* Forligelige solvenser til rekonstituering:

* 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning
* 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning
* 50 mg/ml (5 %) glucose i 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning
* vand til injektionsvæsker(1)

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

De rekonstituerede opløsninger skal trækkes ud af hætteglasset med en sprøjte. Når rekonstitueringen er gennemført som beskrevet, vil det udtrukne indhold i sprøjten indeholde den mærkede mængde piperacillin og tazobactam.

Den rekonstituerede opløsning kan fortyndes til den ønskede mængde (fx 50 ml til 150 ml) med et af følgende forligelige solvenser:

* 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning
* 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning
* 50 mg/ml (5 %) glucose i 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning
* Ringer-acetatopløsning

Undersøg opløsningen visuelt før anvendelse. Der må kun anvendes klare opløsninger, der er fri for partikler.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AS Kalceks

Krustpils iela 71E

1057 Riga

Letland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

2 g/0,25 g: 66879

4 g/0,5 g: 66880

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. januar 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-