

24. april 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

32538

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Piperacillin/Tazobactam "Qilu"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*Piperacillin/Tazobactam "Qilu" 2 g/0,25 g:*

Hvert hætteglas indeholder 2 piperacillin (som piperacillinnatrium) og 0,25 g tazobactam (som tazobactamnatrium).

*Piperacillin/Tazobactam "Qilu" 4 g/0,5 g:*

Hvert hætteglas indeholder 4 g piperacillin (som piperacillinnatrium) og 0,5 g tazobactam (som tazobactamnatrium).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

*Piperacillin/Tazobactam "Qilu" 2 g/0,25 g:*

4,69 mmol (108 mg) natrium pr. hætteglas

*Piperacillin/Tazobactam "Qilu" 4 g/0,5 g:*

9,39 mmol (216 mg) natrium pr. hætteglas

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til infusionsvæske, opløsning

Offwhite til hvid masse eller pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

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

Piperacillin/Tazobactam "Qilu" kan anvendes til behandling af neutropeniske patienter med feber, der mistænkes 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 punkt 5.1.

Børn 2 til 12 år

* Komplicerede intraabdominale infektioner

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

Opmærksomhed bør rettes mod de officielle retningslinjer for hensigtsmæssig anvendelse af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosis og doseringshyppighed af Piperacillin/Tazobactam "Qilu" afhænger af sværhedsgraden og lokaliseringen af infektionen 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 4 g / 0,5 g** |
| Hver 6. time | Svær lungebetændelse |
| Neutropeniske voksne med feber, der mistænkes at være forårsaget af en bakterieinfektion |
| Hver 8. time | Komplicerede urinvejsinfektioner (herunder pyelonefritis) |
| Komplicerede intraabdominale infektioner |
| Hud - og bløddelsinfektioner (herunder fodinfektioner hos patienter med diabetes) |

*Patienter med 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 (anbefalet dosis)** |
| > 40 | Ingen dosisjustering nødvendig |
| 20-40 | Maksimal dosis foreslået: 4 g / 0,5 g hver 8. time |
| < 20 | Maksimal dosis foreslået: 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.

*Patienter med 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

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Den intravenøse dosis bør justeres til graden af faktisk nedsat nyrefunktion i henhold til følgende

(hver patient skal overvåges nøje for tegn på stoftoksicitet; lægemiddel

dosis og interval bør justeres i overensstemmelse hermed):

|  |  |
| --- | --- |
| **Kreatininclearance (ml/min.)** | **piperacillin/tazobactam (anbefalet dosis)** |
| > 50 | Ingen dosisjustering 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 undersøgelser.

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

Til intravenøs brug efter rekonstitution/fortynding.

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

Piperacillin/Tazobactam "Qilu" 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.

Anamnese med akut, svær allergisk reaktion over for ethvert andet betalaktam antibiotikum (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 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 (anafylaktisk/anafylaktoid (herunder chok)) hos patienter, der får behandling med penicilliner, herunder piperacillin/tazobactam. Disse reaktioner er mere tilbøjelige til at forekomme hos personer med en anemnese med følsomhed over for flere allergener. Ved alvorlige overfølsomhedsreaktioner skal antibiotika seponeres og det kan være nødvendigt at administrere af adrenalin og andre nødforanstaltninger.

Piperacillin/tazobactam kan forårsage alvorlige kutane bivirkninger, såsom Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer og 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.

Antibiotika-induceret pseudomembranøs colitis kan manifestere sig ved alvorlig, vedvarende diarré, som kan være livstruende. Symptomerne på pseudomembranøse colitis kan indtræde under eller efter den antibakterielle behandling. I disse tilfælde bør piperacillin/tazobactam 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 betalaktam-antibiotika. Disse reaktioner er ind i mellem blevet forbundet med abnormale 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.

Hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH)

Der er rapporteret tilfælde af HLH hos patienter, der behandles med piperacillin/tazobactam, ofte efter behandling længere end 10 dage. HLH er et livstruende syndrom med patologisk immunaktivering, som er karakteriseret ved kliniske tegn og symptomer på 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.

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 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).

*Piperacillin/Tazobactam "Qilu" 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 til en voksen.

*Piperacillin/Tazobactam "Qilu" 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 til 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.

Antikoagulans

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 kontrolleres 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.

Aminoglycosider

Piperacillin, både som monoterapi eller i kombination med tazobactam, påvirkede ikke signifikant farmakokinetikken af tobramycin 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 indgift af piperacillin/tazobactam sammen med aminoglykosider i pkt. 6.2 og 6.6.

Vancomycin

Forsøg har påvist en øget forekomst af akut nyreskade hos patienter, der samtidig fik piperacillin/tazobactam og vancomycin sammenlignet med vancomycin alene (se pkt. 4.4). I nogle af disse forsøg rapporteres det, at interaktionen er afhængig af vancomycin-dosis.

Der er ikke observeret 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 Coombs-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* 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 bør kun anvendes under graviditet på tvingende indikation, dvs. kun hvis den forventede fordel opvejer de mulige risici for den gravide kvinde og fosteret.

Amning

Piperacillin udskilles i lave koncentrationer i modermælk. 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 i rotter viste ingen effekt 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 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 til 10 ud af 10 000 patienter. Hyppighederne for pancytopeni, anafylaktisk shock og Stevens-Johnsons syndrom kan ikke estimeres ud fra tilgængelige 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.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **System**  **Organklasse** | **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 |  | Candidiasis\* |  | Pseudo-membranøs colitis ulcerosa |  | |
| Blod og lymfesystem |  | Trombocytopenia, anæmi\* | Leukopeni | Agranulocytose | Pancytopeni\*, neutropeni, hæmolytisk anæmi\*, trombocytose\*, eosinofili\* | |
| Immunsystemet |  |  |  |  | Anafylaktoid chok\*, anafylaktisk chok\*, anafylaktoid reaktion\*, anafylaktisk reaktion\*, overfølsomhed\* | |
| Metabolisme og ernæring |  |  | Hypokaliæmi |  |  | |
| Psykiske forstyrrelser |  | Søvnløshed |  |  | Delirium\* | |
| Nervesystemet |  | Hovedpine | Krampeanfald\* |  |  | |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Hypotension, flebitis, tromboflebitis, rødmen |  |  | |
| Luftveje, thorax- og mediastinum |  |  |  | Epistaxis | Eosinofil pneumomi | |
| Mave-tarm-kanalen | Diarré | Mavesmerter, opkastning, forstoppelse, kvalme, dyspepsi |  | Stomatitis |  | |
| Lever og galdeveje |  |  |  |  | Hepatitis\*, gulsot | |
| Hud og subkutane væv |  | Udslæt, kløe | Erythema multiforme\*, urticaria, makulopapuløst udslæt\* | Toksisk epidermal nekrolyse\* | Stevens-Johnson syndrom\*, eksfoliativ dermatitis, lægemiddel-reaktion 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 administra­tionsstedet |  | Pyreksi, reaktioner på injektionsstedet | Kuldegysninger |  | |  |
| Undersøgelser |  | Øget alanin aminotransferase, øget aspartat aminotransferase, nedsat totalprotein i blodet, nedsat blodalbumin, positiv Coombs direkte test, forhøjet serumkreatinin, øget basisk fosfatase i blodet, øget serumkarbamid, forlænget aktiveret partiel trombolatintid | Nedsat blodglucose, øget blodbilirubin, forlænget protrombintid |  | | Forlænget blødningstid, øget gamma-glutamyl-transferase |

\*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 og tazobactam, kan føre til manifestationer af encefalopati og kramper (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

2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

**Symptomer**

Der er efter markedsføring rapporteret om overdosering med piperacillin/tazobactam. Størstedelen af de oplevede bivirkninger herved, 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 modgift.

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: J01CR05

Virkningsmekanisme

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

Tazobactam, der er et betalaktam strukturelt relateret til penicilliner, er en hæmmer af mange beta-laktamaser, 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 har erhvervet resistens over for piperacillin alene.

Farmakokinetiske / farmakodynamiske virkninger

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. Derudover giver tazobactam ikke beskyttelse mod udvidede betalaktamaser (ESBL'er) i molekylærklasse A- og D-enzymgrupperne.
* 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

EUCAST kliniske MIC-grænseværdier for piperacillin/tazobactam (tabel over EUCAST kliniske grænseværdier, version 12.0, gyldig fra d. 1. januar 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* | <0.001/161 |
| *Staphylococcus* arter | -2 |
| *Enterococcus* arter | -3 |
| *Streptococcus* gruppe A, B, C og G | -4 |
| *Streptococcus pneumoniae* | -5 |
| Streptokokker iviridans gruppe | -6 |
| *Haemophilus influenzae* | 0.25/0.25 |
| *Moraxella catarrhalis* | -7 |
| *Bacteroides* arter | 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 |
| *Vibro* arter | 1/1 |
| Ikke-artsrelaterede (PK/PD)  grænseværdier | 8/16 |
| 1. En MIC-grænseværdi på S ≤ 0,001 mg/l er en vilkårlig grænseværdi med "off scale" (svarende til en grænseværdi med en zonediameter på "S ≥ 50 mm"), som kategoriserer vildtypeorganismer (organismer uden fænotypisk påviselige resistensmekanismer over for stoffet) som "Følsom, øget eksponering" (I). For disse orgamisme-lægemiddel-kombinationer må der aldrig rapporteres "Følsom, standarddoseringsregime" (S).  2. De fleste *S. aureus* er penicillinaseproducerende og nogle er methicillin-resistente. Begge mekanismer gør dem resistente over for benzylpenicillin, phenoxymethylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin og ticarcillin. Isolater, der tester følsomme over for benzylpenicillin og cefoxitin, kan rapporteres følsomme over for al penicillin. Isolater, der tester resistente over for benzylpenicillin, men følsomme over for cefoxitin, er følsomme over for betalaktam, betalaktamasehæmmer-kombinationer, isoxazolylpenicilliner (oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin og flucloxacillin) samt nafcillin. For lægemidler, der gives oralt, skal der udvises omhu for at opnå tilstrækkelig eksponering på infektionsstedet. Isolater, der tester resistente over for cefoxitin, er resistente over for al penicillin.  De fleste stafylokokker er penicillinaseproducerende, og nogle er methicillin-resistente. Begge mekanismer gør dem resistente over for benzylpenicillin, phenoxymethylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin og ticarcillin. Ingen aktuelt tilgængelig metode kan pålideligt påvise penicillinasedannelse hos alle arter af stafylokokker, men methicillin-resistens kan påvises med cefoxitin som beskrevet.  Ampicillin- følsomme *S. saprophyticus* er *mecA-*negativeog følsomme for ampicillin, amoxicillin og piperacillin (med eller uden en betalaktamasehæmmer).  3. Følsomhed over for ampicillin, amoxicillin og piperacillin (med og uden betalaktamase-inhibitor) kan udledes ud fra ampicillin. Ampicillin-resistens er ikke almindelig i *E. faecalis* (bekræftes med MIC), men almindelig i *E. faecium*.  4. Streptokokkernes gruppe A, B, C og G's følsomme for penicilliner udledes af benzylpenicillinfølsomheden (andre indikationer end meningitis) med undtagelse af phenoxymethylpenicillin og isoxazolylpenicilliner for streptokokker gruppe B. Tilsætning af en betalaktamasehæmmer giver ingen yderligere klinisk fordel.  5. Oxacillin 1 μg disk-diffusions-screeningstest eller en benzylpenicillin MIC-test skal anvendes til at udelukke resistensmekanismer over for betalaktam. Når screening er negativ (oxacillin hæmningszone ≥20 mm eller benzylpenicillin MIC ≤0,06 mg/l), kan alle betalaktam-stoffer, for hvilke der foreligger kliniske grænseværdier, herunder dem med "Bemærk", rapporteres som følsomme uden yderligere testning, undtagen cefaclor, som ved rapportering skal rapporteres som "følsom, øget eksponering" (I). *Streptococcus pneumoniae* producerer ikke betalaktamase. Tilsætningen af en betalaktamaseinhibitor giver ingen yderligere klinisk fordel. Følsomheden er udledt ud fra ampicillin (andre indikationer end meningitis).  6. Benzylpenicillin (MIC eller diskdiffusion) kan bruges til at screene for betalaktamresistens i streptokokker i viridansgruppen. Isolater kategoriseret som screen-negative kan rapporteres følsomme over for betalaktamstoffer, for hvilke kliniske grænseværdier er angivet (herunder dem med "bemærk"). Isolater, der er kategoriseret som screen-positive, bør testes for følsomhed for individuelle stoffer eller rapporteres resistente. For benzylpenicillin-screen-negative isolater (hæmningszone ≥18 mm eller MIC ≤0,25 mg/l) kan følsomheden udledes af benzylpenicillin eller ampicillin. For benzylpenicillin-screen-positive isolater (hæmningszone <18 mm eller MIC >0,25 mg/l) udledes følsomhed ud fra ampicillin. Tilsætningen af en betalaktamase inhibitor tilføjer ingen yderligere klinisk fordel.  7. Følsomhed kan udledes ud fra amoxicillin-clavulansyre. | |

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* (kun methicillin-følsomme isolater)  *Staphylococcus* arter*, coagulase negative* (kun methicillin-følsomme isolater)  *Streptococcus agalactiae* (gruppe B streptokokker)†  *Streptococcus pyogenes* (gruppe A streptokokker)† |
| Aerobe gram-negative mikroorganismer  *Citrobacter koseri*  *Haemophilus influenzae*  *Moraxella catarrhalis*  *Proteus mirabilis* |
| Anaerobe gram-positive mikroorganismer  *Clostridioides* arter  *Eubacterium* arter  Anaerobe gram-positive cocci†† |
| 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 maltofili*  Andre mikroorganismer  *Chlamydophila pneumoniae*  *Mycoplasma pneumoniae* |
| † Streptokokker er ikke betalaktamaseproducerende bakterier; resistens i disse organismer skyldes ændringer i penicillinbindende proteiner (PBP) og følsomme isolater er derfor kun følsomme over for piperacillin. Penicillinresistens er ikke rapporteret ved *S. pyogenes*.  †† Herunder *Anaerococcus, Finegoldia, Parvimonas, Peptoniphilus og Peptostreptococcus* spp. |

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

I et prospektivt, non-inferioritet, parallelgruppe, publiceret randomiseret klinisk forsøg, med målrettet (dvs. baseret på følsomhed bekræftet *in-vitro*) behandling med piperacillin/tazobactam sammenlignet med meropenem nåede ikke non-inferioritet med hensyn til 30-dages mortalitet hos voksne patienter med ikke-ceftriaxon-følsom infektion med *E. coli*- eller *K. 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 opfyldte ikke non-inferioritetsmargenen 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 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 de sekundære endepunkter anses de 2-sidede statistiske tests med en P <0,05 at være signifikante.

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

De højeste piperacillin- og tazobactam-koncentrationer 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. Tazobactam-metabolitten 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 - 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 desethylpiperacillin 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 piperacillin farmakokinetik på grund af tazobactam. Piperacillin synes at reducere clearance af tazobactam en smule.

Særlige populationer

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

Halveringstiden for både 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 30-50 % af piperacillin/tazobactam, og yderligere 5 % af tazobactam-dosis fjernes som tazobactam -metabolit. Peritonealdialyse fjerner henholdsvis ca. 6% og 21% af piperacillin- og tazobactam-doserne, og op til 18% af tazobactam-dosis 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 hos ældre var henholdsvis 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.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle forsøg af toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet. Der er ikke udført forsøg af karcinogeniciteten for 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.

Teratogenicitetsforsøg 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 nævnt under pkt. 6.6.

Når Piperacillin/Tazobactam "Qilu" anvendes samtidig med et andet antibiotikum

(f.eks. aminoglykosider), skal lægemidlerne indgives separat. Blanding af betalaktam-antibiotika med et aminoglykosid *in vitro* kan resultere i betydelig inaktivering af aminoglykosidet.

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

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

Piperacillin/Tazobactam "Qilu" er ikke kompatibel med Ringer-lactat opløsning, Ringer-acetat opløsning, Ringers acetat/malatopløsning og Hartmann-opløsning.

Piperacillin/Tazobactam "Qilu" bør ikke tilsættes blodprodukter eller albumin-hydrolysater.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

Rekonstitueret opløsning i hætteglas

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er blevet påvist i op til 48 timer, når den opbevares i køleskab ved 2-8 °C, og i 5 timer når opløsningen opbevares ved 20-25 °C, når den rekonstitueres med et af de forligelige opløsningsmidler til rekonstitution (se pkt. 6.6).

Fortyndet opløsning til infusionsvæske

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er blevet påvist i op til 48 timer, når opløsningen opbevares i køleskab ved 2-8 °C, og i 6 timer, når opløsningen opbevares ved 20-25 °C, hvis der er anvendt en af de forligelige opløsninger ved de foreslåede fortyndingsvolumener (se pkt. 6.6).

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/fortynding (osv.) har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

*Piperacillin/Tazobactam "Qilu" 2 g/0,25 g:*

30 ml hætteglas af glas med brombutylgummiprop og kombineret hætte af aluminiumplast.

*Piperacillin/Tazobactam "Qilu" 4 g/0,5 g:*

50 ml hætteglas af glas med brombutylgummiprop og kombineret hætte af aluminiumplast.

Pakningsstørrelser: 1, 5, 10, 12, 25 eller 50 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.

**Fremstilling af opløsningen til infusion**

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hætteglassets indhold** | **Mængde opløsningsmiddel\***  **der skal tilsættes hætteglasset** | **Omtrentlig**  **koncentration efter rekonstitution** |
| 2 g/0,25 g  (2 g piperacillin og 0,25 g tazobactam) | 10 ml | 193,2 mg/ml (indeholdende 171,7 mg/ml piperacillin og 21,5 mg/ml tazobactam) |
| 4 g/0,5 g  (4 g piperacillin og 0,5 g tazobactam) | 20 ml | 193,2 mg/ml (indeholdende 171,7 mg/ml piperacillin og 21,5 mg/ml tazobactam) |

\* Forligelige opløsningsmidler til rekonstituering:

* Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning
* Sterilt vand til injektionsvæsker (1)
* Glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning

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

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

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

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

- Glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning

- Dextran 60 mg/ml (6 %) i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning

Samtidig administration med aminoglykosider

På grund af *in- vitro*-inaktiveringen af aminoglykosidet forårsaget af betalaktamantibiotika anbefales separat administration af Piperacillin/Tazobactam "Qilu" og aminoglykosid. Piperacillin/Tazobactam "Qilu" og aminoglykosidet skal rekonstitueres og fortyndes separat, når samtidig behandling med aminoglykosider er indiceret.

Se afsnit 6.2 vedrørende uforeneligheder.

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

Kun til engangsbrug. Kassér eventuelt ubrugt opløsning.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

QILU PHARMA SPAIN S.L.

Paseo de la Castellana 40, Planta 8

28046 Madrid

Spanien

**Repræsentant**

EQL Pharma

Stortorget 1

222 23 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

2,0 g/0,25 g: 66244

4,0 g/0,5 g: 66246

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. april 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-