

 15. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

32940

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Piperacillin/Tazobactam "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas Piperacillin/Tazobactam "Stada" 2 g/0,25 g indeholder 2 g piperacillin (som natriumsalt) og 0,25 g tazobactam (som natriumsalt).

Hvert hætteglas Piperacillin/Tazobactam "Stada" 4 g/0,5 g indeholder 4 g piperacillin (som natriumsalt) og 0,5 g tazobactam (som natriumsalt).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas Piperacillin/Tazobactam "Stada" 2 g/0,25 g indeholder 108 mg (4,7 mmol) natrium.

Hvert hætteglas Piperacillin/Tazobactam "Stada" 4 g/0,5 g indeholder 216 mg (9,4 mmol) natrium

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til infusionsvæske, opløsning

Hvidt til offwhite pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Piperacillin/Tazobactam "Stada"er indiceret til behandling af følgende infektioner hos

voksne 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 infektioner i hud og bløddele (herunder diabetiske fodinfektioner)

Behandling af patienter med bakteriæmi, der forekommer samtidig med eller mistænkes for at

være relateret til enhver af de ovenfor beskrevne infektioner.

Piperacillin/Tazobactam "Stada" kan anvendes til behandling af neutropeniske patienter med

feber, der mistænkes for at være forårsaget af en bakterieinfektion.

Bemærk: Anvendelse til bakteriæmi forårsaget af udvidet spektrum beta-laktamase (ESBL) producerende *E. Coli* og *K. Pneumoni* (ikke følsom for cetriaxon), anbefales ikke til voksne patienter, se pkt. 5.1.

**Børn i alderen 2-12 år**

* Komplicerede intraabdominale infektioner

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

Der skal tages højde for officiel vejledning om passende brug af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Dosis og doseringshyppighed af piperacillin/tazobactam afhænger af sværhedsgraden og lokalisation 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 alvorlige.

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Doseringshyppighed** | **Piperacillin/Tazobactam "Stada" 4 g/0,5 g** |
| Hver 6. time | Svær lungebetændelse |
| Neutropeniske voksne med feber, der mistænkes for at være forårsaget af en bakterieinfektion |
| Hver 8. time | Komplicerede urinvejsinfektioner (herunder pyelonefritis) |
| Komplicerede intraabdominale infektioner |
| Infektioner i hud og bløddele (herunder diabetiske fodinfektioner) |

Nedsat nyrefunktion

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

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

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

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at foretage dosisjustering (se pkt. 5.2).

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre med normal nyrefunktion eller kreatin­clearance-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 til 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 en bakterieinfektion\* |
| 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.

Nedsat nyrefunktion

Den intravenøse dosis bør justeres i forhold til graden af aktuel nedsat nyrefunktion som følger (hver patient skal overvåges tæt for tegn på toksicitet over for stofferne, og lægemiddeldosis og interval bør 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 en yderligere dosis på 40 mg piperacillin/5 mg tazobactam/kg efter hver dialyseperiode.

*Brug hos børn under 2 år*

Piperacillin/Tazobactam "Stada"s sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-2 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data fra kontrollerede kliniske studier.

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 "Stada" 2 g/0,25 g indgives ved intravenøs infusion (over 30 minutter).

Piperacillin/Tazobactam "Stada" 4 g/0,5 g indgives 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, ethvert andet penicillin-baseret 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 betalaktam-antibiotikum f.eks. cephalosporin, 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 et bredspektret, semisyntetisk penicillin overvejes ud fra infektionens sværhedsgrad og prævalensen af resistens over for andre relevante antibakterielle stoffer.

Før initiering af behandling med Piperacillin/Tazobactam "Stada" bør det undersøges nøje, om der tidligere har været overfølsomhedsreaktioner over for penicilliner, andre betalaktamstoffer (f.eks. cefalosporin, monobaktam eller carbapenem) og andre allergener. Der er rapporteret om alvorlige og undertiden fatale overfølsomhedsreaktioner (anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, herunder shock) hos patienter, som blev behandlet med penicilliner, herunder piperacillin/tazobactam. Der er større sandsynlighed for, at sådanne reaktioner forekommer hos personer, som tidligere har udvist følsomhed over for flere allergener. Alvorlige overfølsomhedsreaktioner kræver seponering af antibiotikummet og kan kræve indgivelse af epinefrin og andre nødforanstaltninger.

Piperacillin/Tazobactam "Stada" kan forårsage svære kutane bivirkninger, såsom Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt. 4.8). Hvis patienter udvikler hududslæt, bør de nøje overvåges, og Piperacillin/Tazobactam "Stada" skal seponeres, hvis læsioner forværres.

Pseudomembranøs colitis, fremkaldt af antibiotika, kan manifestere sig i alvorlig vedvarende diarré, som kan være livstruende. Symptomerne på pseudomembranøs colitis kan indtræde under eller efter den antibakterielle behandling. I sådanne tilfælde skal Piperacillin/Tazobactam "Stada" seponeres.

Behandling med Piperacillin/Tazobactam "Stada" kan medføre fremkomst af resistente organismer, der kan skabe superinfektioner.

Der er forekommet blødningsmanifestationer hos nogle patienter i behandling med betalaktam-antibiotika. Disse reaktioner er ind imellem blevet forbundet med abnormiteter i koagulationstests som for eksempel koagulationstid, trombocytaggregation og protrombintid, og der er større risiko for, at det opstår hos patienter med nyresvigt. Hvis blødningsmanifestationer opstår, skal indgivelse af antibiotikum seponeres og en passende behandling iværksættes.

Leukopeni og neutropeni kan forekomme, især under længerevarende behandling. Der bør derfor foretages regelmæssig vurdering af den hæmatopoietiske funktion.

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

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 (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, bør behandlingen med piperacillin/tazobactam seponeres.

Piperacillin/Tazobactam "Stada" 2 g/0,25 g 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 "Stada" 4 g/0,5 g indeholder 216 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 10,8 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Der kan forekomme hypokaliæmi hos patienter med lavt kaliumniveau eller hos patienter, som samtidigt behandles med lægemidler, der kan sænke kaliumniveauerne. Det kan være tilrådeligt at udføre periodiske elektrolytbestemmelser hos disse 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 doseringsintervaller 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 en øget forekomst af akut nyreskade (se pkt. 4.5)

**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**

Ved samtidig administration af heparin, perorale antikoagulantia og andre lægemidler, som kan påvirke blodkoagulationen, herunder trombocytfunktionen, skal de relevante koagulationstests foretages oftere og monitoreres regelmæssigt.

**Methotrexat**

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

**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 imidlertid 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/tazobacam med aminoglycosider i pkt. 6.2 og 6.6.

**Vancomycin**

Studier har påvist en øget forekomst af akut nyreskade hos patienter, som modtog samtidig behandling med piperacillin/tazobactam og vancomycin sammenlignet med vancomycin som monoterapi (se pkt. 4.4). I nogle af disse studier er det blevet rapporteret 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 glukose 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 målemetoder til bestemmelse af urinprotein kan give falsk-positive resultater. Bestemmelse af protein med dipstick er ikke berørt.

Den direkte Coomb-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 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 "Stada" bør bekræftes ved hjælp af andre diagnostiske metoder.

**4.6 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 på tvingende indikation under graviditet, dvs. kun hvis den forventede fordel opvejer de mulige risici for den gravide kvinde og fostret.

Amning

Piperacillin udskilles i lave koncentrationer i human mælk. Koncentrationerne af tazobactam i human mælk er ikke undersøgt. Ammende kvinder bør kun behandles, hvis de forventede fordele 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 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Den hyppigst rapporterede 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 opstilles bivirkningerne efter systemorganklasse og foretrukken term i henhold til MedDRA. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført 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** | **Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånd- værende data)** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Candida-infektion\* |  | Pseudo-membranøs colitis |  |
| **Blod og lymfesystem** |  | Trombocyto-peni, 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 | Anfald (kramper)\* |  |  |
| **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, makulopapu-løst udslæt\* | Toksisk epidermal nekrolyse\* | Stevens-Johnsons syndrom\*, eksfoliativ dermatitis, lægemiddelreak-tion 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 påadministrations-stedet** |  | Pyreksi, reaktion på injektions-stedet | Kulderystelser |  |  |
| **Undersøgelser** |  | Øget ALAT, øget ASAT, nedsat totalprotein, nedsat blodalbumin, positiv direkte Coombs test, forhøjet blodkreatinin, øget basisk fosfatase i blodet, øget urinstof i blodet, forlænget aktiveret partiel tromboplastintid | Nedsat blodglucose, øget blodbilirubin, forlænget protrombintid |  | Forlænget blødningstid, øget gamma-glutamyltransferase |

\*Bivirkning identificeret efter markedsføring

Behandling med piperacillin er blevet forbundet med en øget forekomst af feber og udslæt hos patienter med cystisk fibrose.

*Beta-laktam antibiotika klasseeffekt:*

Beta-laktam antiobiotika, 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 rapporteret om overdosering med piperacillin/tazobactam efter markedsføringen. De fleste af de herved opståede bivirkninger, herunder kvalme, opkastning og diarré er også blevet rapporteret med den sædvanlige anbefalede dosis. Patienterne kan opleve neuromuskulær irritabilitet eller kramper, hvis der intravenøst administreres højere doser end de anbefalede (især ved tilstedeværelse af nyresvigt).

Behandling

I tilfælde af en overdosis bør behandlingen med piperacillin/tazobactam seponeres.

Der findes intet specifikt antidot.

Behandlingen bør 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**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: J 01 CR 05. Penicillinkombinationer med β-laktamasehæmmere.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme:

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

Tazobactam, der er et betalaktam 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 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. Derudover yder tazobactam ikke beskyttelse mod betalaktamaser med udvidet spektrum i molekylærklassen A- og D-enzymgrupperne.
* 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 11.0, gældende fra 2021-01-01). Med henblik på test af følsomhed er koncentrationen af tazobactam fastsat til 4 mg/l*

|  |  |
| --- | --- |
| **Patogen**  | **Artsrelaterede grænseværdier (S≤/R>), mg/l af 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 |
| Viridans gruppe streptococci | - 6 |
| *Haemophilus influenzae* | 0,25/0,25 |
| *Moraxella catarrhalis* | - 7 |
| Gram positive anaerober (undtagen *Clostridioides difficile*) | 8/16  |
| Gram negative anaerober | 8/16 |
| *Achromobacter xylosoxidans* | 4/4 |
| Ikke-artsrelaterede (PK/PD) grænseværdier  | 8/16  |
| 1 For en række lægemidler har EUCAST indført grænseværdier, som kategoriserer vildtypeorganismer (organismer uden fænotypisk detekterbare erhvervede resistensmekanismer over for stoffet) som ”Følsom, øget eksponering (I)” i stedet for ”Følsom, standard doseringsregime (S)”. Grænseværdierne for følsomhed for disse kombinationer af organismer og lægemidler er anført som arbitrære grænseværdier uden for skalaen på S ≤ 0,001 mg/l.2 De fleste *S. aureus* producerer penicillinase, og nogle er methicillinresistente. Hver mekanisme gør dem resistente over for benzylpenicillin, phenoxymethylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin og ticarcillin. Isolater, der tester følsom over for benzylpenicillin og cefoxitin, kan rapporteres som følsom over for alle penicilliner. Isolater, der tester resistente over for benzylpenicillin, men følsom over for cefoxitin, er følsom over for kombinationer af beta-laktamasehæmmere, isoxazolylpenicilliner (oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin og flucloxacillin) og nafcillin. For lægemidler, der gives oralt, skal det omhyggeligt sikres, at der opnås tilstrækkelig eksponering på infektionsstedet. Isolater, der tester resistente over for cefoxitin, er resistente over for alle penicilliner. De fleste koagulase-negative stafylokokker er penicillinaseproducerende, og nogle er methicillin-resistente. Begge mekanismer gør dem resistente over for benzylpenicillin, phenoxymethylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin og ticarcillin. De nuværende tilgængelige metoder kan ikke på pålidelig vis påvise penicillinase produktion i koagulase-negative stafylokokker, men methicillinresistens kan påvises med cefoxitin som beskrevet. Ampicillinfølsom *S. saprophyticus* er *mecA-*negativ og følsom over for ampicillin, amoxicillin og piperacillin (uden eller med beta-laktamasehæmmer).3 Følsomhed over for ampicillin, amoxicillin og piperacillin (med og uden beta-laktamasehæmmer) kan udledes ud fra ampicillin. Ampicillinresistens er ualmindelig i *E. faecalis* (bekræftet med MIC), men almindelig i *E. faecium.*4 Følsomheden af *Streptococcus*-gruppe A, B, C og G over for penicilliner udledes ud fra benzylpenicillinfølsomheden med undtagelse af phenoxymethylpenicillin og isoxazolylpenicilliner for *Streptococcus*-gruppe B. *Streptococcus-*gruppe A, B, C og G producerer ikke beta-laktamase. Tilføjelsen af en beta-laktamasehæmmer giver ingen yderligere klinisk fordel.5 Der skal anvendes en oxacillin 1 μg disk screen test eller en benzylpenicillin MIC test til at udelukke resistensmekanismer for beta-laktam. Når screeningen er negativ (oxacillin inhiberingszone ≥20 mm eller benzylpenicillin MIC ≤0,06 mg/l), kan alle beta-laktamlægemidler, for hvilke der foreligger kliniske grænseværdier, herunder lægemidler med ”Note”, rapporteres som følsomme uden yderligere test, med undtagelse af cefaclor, der, hvis det rapporteres, skal rapporteres som ”Følsom, øget eksponering (I)”. *Streptococcus pneumoniae* producerer ikke beta-laktamase. Tilføjelsen af en beta-laktamasehæmmer giver ingen yderligere klinisk fordel. Følsomhed udledt af ampicillin (MIC eller zonediameter).6 Benzylpenicillin (MIC eller disk diffusion) kan bruges til at screene for betalaktam resistens hos viridans gruppe streptokokker. Isolater, der er kategoriseret som screen-negative, kan rapporteres som følsom over for betalaktam lægemidler, for hvilke der er angivet kliniske grænseværdier (inklusive dem med "Note"). Isolater, der er kategoriseret som screen-positive, bør testes for følsomhed over for individuelle lægemidler. Tilføjelse af en beta-lactamasehæmmer giver ingen yderligere klinisk fordel. For isolater, der er benzylpenicillin screen-negative (inhiberingszone ≥18 mm eller MIC ≤0,25 mg/l), kan følsomhed udledes ud fra benzylpenicillin eller ampicillin. For isolater, der er benzylpenicillin screen-positive (inhiberingszone <18 mm eller MIC >0,25 mg/l) kan følsomhed udledes ud fra ampicillin.7 Følsomhed kan udledes ud fra amoxicillin-clavulansyre. |

Følsomhed

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for bestemte arter, og lokal information vedrørende resistens er ønskelig, især ved behandling af svære infektioner. Råd fra eksperter skal om nødvendigt indhentes, 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/tazobactam-følsomhed** |
| **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* arterAnaerobe 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 pneumonia†**Streptococcus viridans* gruppen†***Aerobe gramnegative mikroorganismer****Acinetobacter* *baumannii**Citrobacter freundii**Enterobacter* arter*Escherichia coli**Klebsiella pneumonia**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 pneumonia* |
| † Streptokokker er ikke beta-laktamaseproducerende bakterier. Disse organismers resistens skyldes ændringer i penicillinbindende proteiner (PBP'er), og følsomme isolater er derfor kun følsomme over for piperacillin. Penicillinresistens er ikke blevet rapporteret for *S. pyogenes.*†† Herunder *Anaerococcus, Finegoldia, Parvimonas, Peptoniphilus* og *Peptostreptococcus spp.* |

**Merino-studiet (infektioner i blodbanen på grund af ESBL-producenter)**

I et prospektivt, non-inferiørt, parallelgruppe, publiceret randomiseret klinisk studie, 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-følsomme E.coli eller K. pneumoniae blodbaneinfektioner.

I alt 23 ud af 187 patienter (12,3 %) randomiseret til piperacillin/tazobactam mødte det primære udfald af mortalitet efter 30 dage sammenlignet med 7 ud af 191 (3,7 %) randomiseret til meropenem (risikoforskel, 8,6 % [ensidet 97,5 % KI − ∞ til 14,5 %]; P = 0,90 for ikke-inferiørt). Forskellen opfyldte ikke non-inferiørmarginen på 5 %.

Virkningerne var konsekvente i en analyse af per-protokol-populationen, med 18 ud af 170 patienter (10,6 %) som mødte det primære udfald i en piperacillin/tazobactam-gruppe sammenlignet med 7 ud af 186 (3,8 %) i meropenem-gruppen (risikoforskel, 6,8 % [ensidig 97,5 % KI, - ∞ til 12,8 %]; P = 0,76 for ikke-inferiørt).

Klinisk og mikrobiologisk resolution (sekundære 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 % KI − 15,5 til 3,1 %]; P = 0,19). For sekundære udfald var de statistiske test 2-sidet med en P <0,05 betragtet som signifikant.

I dette studie blev der konstateret en ubalance i dødeligheden mellem studiegrupper. Det blev antaget at dødsfald som indtraf i piperacillin/tazobactam-gruppen var relateret til underliggende sygdomme snarere end til den samtidige infektion.

**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 har en plasmaproteinbinding på ca. 30 %. Hverken piperacillins eller tazobactams proteinbinding påvirkes af tilstedeværelsen af det andet stof. Tazobactam-metabolittens proteinbinding er ubetydelig.

Piperacillin/tazobactam fordeles i stort omfang i væv og kropsvæsker, herunder 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 desethyl-metabolit. 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 via nyrerne og 80 % af den administrerede dosis genfindes i uforandret form og resten som metabolitten. Piperacillin, tazobactam og desethyl-piperacillin udskilles også i galden.

Efter administration af en eller flere doser piperacillin/tazobactam hos raske forsøgspersoner lå plasmahalveringstiden for piperacillin og tazobactam i intervallet 0,7-1,2 timer, og den var ikke påvirket af hverken dosis eller infusionsvarigheden.

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 tazobactams en smule.

Særlige populationer

Halveringstiden for piperacillin og tazobactam stiger 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 dobbelt for piperacillin og firedobbelt 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 op til 18 % af tazobactam-dosen fjernes som tazobactam-metabolit.

*Pædiatrisk population*

I en farmakokinetisk populationsanalyse var den skønnede clearance hos patienter på 9 måneder til 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 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 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 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

I et fertilitets- og generelt reproduktionsstudie med rotter, hvor der blev anvendt intraperitoneal administration af tazobactam eller kombinationen piperacillin/tazobactam, blev der rapporteret et fald i kuldstørrelse og et øget antal fostre med forsinket knogledannelse og ribbensvariationer sideløbende med maternal toksicitet. Fertiliteten hos F1-generationen og fosterudviklingen hos F2-generationen blev 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 mortalitet blandt afkommet) sideløbende med toksicitet hos moderdyrene 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 blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

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

Piperacillin/Tazobactam "Stada" må ikke blandes med andre lægemidler i en sprøjte eller infusionsflaske, da der ikke er konstateret forligelighed.

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

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

Piperacillin/tazobactam må ikke tilsættes blodprodukter eller albuminhydrolysater.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas: 3 år

Rekonstitueret opløsning i hætteglas

Efter rekonstituering med en af de forligelige solvenser er der påvist kemisk og fysisk stabilitet ved brug i op til 12 timer ved 2-8 °C (se pkt. 6.6).

Fortyndet rekonstitueret opløsning, til infusion

Den fortyndede rekonstituerede opløsning skal anvendes med det samme.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede og fortyndede blanding anvendes med det samme efter åbning. Anvendes blandingen ikke straks, er opbevaringstid og betingelser før anvendelse brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Uåbnet hætteglas: Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

2 g/0,25 g:

Farveløst hætteglas (20 ml) lukket med brombutylgummiprop og forseglet med en afrivningshætte af aluminium.

Pakningsstørrelser: 1, 10 og 50 hætteglas.

4 g/0,50 g:

Farveløst hætteglas (50 ml) lukket med brombutylgummiprop og forseglet med en afrivningshætte af aluminium.

Pakningsstørrelser: 1, 10 og 50 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Rekonstituering og fortynding skal foregå under aseptiske forhold. Opløsningen skal visuelt undersøges for synlige partikler eller misfarvning inden indgift. Opløsningen må kun bruges, hvis den er klar og ikke indeholder partikler.

**Intravenøs anvendelse**

Rekonstituér hvert hætteglas med den mængde solvens, der er angivet i tabellen nedenfor, idet der anvendes en af de forligelige solvenser til rekonstituering. Omrystes, indtil pulveret er opløst. Ved konstant rysten sker rekonstitueringen typisk inden for 5-10 minutter (oplysninger vedrørende håndtering er angivet nedenfor).

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

\* Forligelige solvenser til rekonstituering:

* 0.9 % (9 mg/ml) natriumchlorid-injektionsvæske, opløsning
* Sterilt vand til injektionsvæsker(1)
* Glucose 5 % injektionsvæske, opløsning

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

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

* 0.9 % (9 mg/ml) natriumchlorid-injektionsvæske, opløsning
* Glucose 5 %
* Dextran 6 % i 0.9 % natriumchlorid

**Samtidig administration med aminoglykosider**

På grund af betalaktam-antibiotikas inaktivering af aminoglykosider *in vitro*, anbefales det at piperazillin/tazobactam og aminoglykosider administreres separat. Piperazillin/tazobactam og aminoglykosider skal rekonstitueres og fortyndes separat, når samtidig behandling med aminoglykosider er indikeret.

Se pkt. 6.2 vedr. uforligeligheder.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

Kun til engangsbrug. Kassér eventuelt ubrugt opløsning.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

Stada Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

2 g/0,25 g: 67609

4 g/0,5 g: 67610

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. september 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

15. oktober 2024