

1. LEGEMIDLETS NAVN

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 2 g /0,25 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning.
Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g/0,5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder piperacillin (som natriumsalt) tilsvarende 2 g og tazobaktam (som natriumsalt) tilsvarende 0,25 g.

Hvert hetteglass inneholder 4,9 mmol (112 mg) natrium.

Hvert hetteglass inneholder piperacillin (som natriumsalt) tilsvarende 4 g og tazobaktam (som natriumsalt) tilsvarende 0,5 g.

Hvert hetteglass inneholder 9,7 mmol (224 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi er indisert til behandling av følgende infeksjoner hos voksne og barn over 2 år (se pkt. 4.2 og 5.1):

Voksne og ungdom

- Alvorlig pneumoni, inkludert sykehuservervet og respiratorrelatert pneumoni
- Urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt) med komplikasjoner
- Intraabdominale infeksjoner med komplikasjoner
- Hud- og bløtvevsinfeksjoner (inkludert diabetisk fotinfeksjon) med komplikasjoner

Behandling av pasienter med bakteriemi som opptrer i forbindelse med, eller mistenkes å være forbundet med, noen av de ovennevnte infeksjoner.

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi kan brukes ved behandling av pasienter med nøyttropeni med feber mistenkt forårsaket av en bakterieinfeksjon.

Merk: Bruk ved bakteriemi på grunn av utvidet beta-laktamase (ESBL) som produserer *E. coli* og *K. pneumoniae* (ikke-mottakelig for ceftriaxon), anbefales ikke til voksne pasienter, se pkt. 5.1.

Barn 2-12 år

- Intraabdominale infeksjoner med komplikasjoner

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi kan brukes ved behandling av barn med nøyttropeni og feber mistenkt forårsaket av en bakterieinfeksjon.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dose og doseringsfrekvens for Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi avhenger av infeksjonens alvorlighetsgrad og lokalisering samt forventede patogener.

Voksne og ungdom

Infeksjoner

Den vanlige dosen er 4 g piperacillin/0,5 g tazobaktam hver 8. time.

Ved sykehuspneumoni og bakterieinfeksjoner hos pasienter med nøytropeni, er den anbefalte dosen 4 g piperacillin/0,5 g tazobaktam hver 6. time. Dette regimet kan også være relevant for behandling av pasienter med andre indiserte infeksjoner, særlig ved alvorlige infeksjoner.

Følgende tabell oppsummerer behandlingsfrekvens og anbefalt dose for voksne og ungdom etter indikasjon eller tilstand:

Behandlingsfrekvens	Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g/0,5 g
Hver 6. time	Alvorlig pneumoni
	Voksne med nøytropeni og feber mistenkt forårsaket av en bakterieinfeksjon
Hver 8. time	Urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt) med komplikasjoner
	Intraabdominale infeksjoner med komplikasjoner
	Hud- og bløtvevsinfeksjoner (inkludert diabetisk fotinfeksjon)

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Den intravenøse dosen bør tilpasses grad av nedsatt nyrefunksjon som følger (hver pasient må overvåkes nøye for tegn på substanstoksisitet, og legemidlets dose og doseringsintervall bør tilpasses deretter):

Kreatininclearance (ml/minutt)	Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi (anbefalt dose)
> 40	Dosejustering ikke nødvendig
20-40	Foreslått maksimaldose: 4 g/0,5 g hver 8. time
< 20	Foreslått maksimaldose: 4 g/0,5 g hver 12. time

Til pasienter i hemodialyse bør det gis en tilleggsdose av piperacillin/tazobaktam 2 g/0,25 g etter hver dialyseperiode, da hemodialyse fjerner 30 % - 50 % piperacillin på 4 timer.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre med normal nyrefunksjon eller kreatininclearance over 40 ml/minutt.

Pediatrisk populasjon (2-12 år)

Infeksjoner

Følgende tabell oppsummerer behandlingsfrekvens og dose etter kroppsvekt for pediatriske pasienter på 2-12 år etter indikasjon eller tilstand:

Dose per vekt og behandlingsfrekvens	Indikasjon / tilstand
80 mg piperacillin/10 mg tazobaktam per kg kroppsvekt/hver 6. time	Barn med nøyttropeni og feber mistenkt forårsaket av bakterieinfeksjon*
100 mg piperacillin/12,5 mg tazobaktam per kg kroppsvekt/hver 8. time	Intraabdominale infeksjoner med komplikasjoner*

* Skal ikke overskride maksimalt 4 g/0,5 g per dose over 30 minutter.

Nedsatt nyrefunksjon

Den intravenøse dosen bør tilpasses følgende grad av nedsatt nyrefunksjon (hver pasient må overvåkes nøye for tegn på substans toksisitet, og legemiddeldose og doseringsintervall bør tilpasses deretter):

Kreatininclearance (ml/minutt)	Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi (anbefalt dose)
> 50	Dosejustering ikke nødvendig.
□ 50	70 mg piperacillin/8,75 mg tazobaktam/kg hver 8. time.

Til barn i hemodialyse bør det gis en tilleggsdose på 40 mg piperacillin/5 mg tazobaktam/kg etter hver dialyseperiode.

Bruk hos barn under 2 år

Sikkerhet og effekt av Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi hos barn på 0-2 år er ikke fastsatt. Det finnes ingen tilgjengelige data fra kontrollerte kliniske studier.

Behandlingstid

Vanlig behandlingstid ved de fleste indikasjoner er 5-14 dager. Behandlingstiden avhenger imidlertid av infeksjonens alvorlighetsgrad, patogen(er) og pasientens kliniske og bakteriologiske utvikling.

Administrasjonsmåte

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 2 g/0,25 g administreres som intravenøs infusjon (over 30 minutter).

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g/0,5 g administreres som intravenøs infusjon (over 30 minutter).

For instruksjoner vedrørende rekonstituering/fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene, andre penicilliner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Tidligere akutt, alvorlig allergisk reaksjon overfor andre betalaktam-virkestoffer (f.eks. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved valg av piperacillin/tazobaktam til behandling av den enkelte pasient bør det tas hensyn til egnethet av bredspektrert semisyntetisk penicillin, basert på faktorer som infeksjonens alvorlighetsgrad og prevalens av resistens overfor andre egnede antibakterielle midler.

Før oppstart av behandling med Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi, bør det undersøkes nøye

med hensyn til tidligere overfølsomhetsreaksjoner overfor penicilliner, andre betalaktamer (f.eks. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem) og andre allergener. Alvorlige og av og til fatale overfølsomhetsreaksjoner (anafylaktiske/anafylaktoide (inkludert sjokk)) er rapportert hos pasienter som har fått behandling med penicilliner, inkludert piperacillin / tazobaktam. Det er mer sannsynlig at disse reaksjonene oppstår hos personer med tidligere følsomhet for flere allergener. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner krever seponering av antibiotikumet, og kan kreve bruk av adrenalin og andre akutttiltak.

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi kan forårsake alvorlige kutane bivirkninger, slik som Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer og akutt generalisert eksantematøs pustulose (se pkt. 4.8). Dersom pasientene utvikler hudutslett skal de overvåkes nøye, og Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi skal seponeres dersom lesjonene forverres.

Antibiotikainduisert pseudomembranøs kolitt kan manifesteres ved alvorlig, vedvarende diaré som kan være livstruende. Symptomer på pseudomembranøs kolitt kan oppstå under eller etter antibakteriell behandling. I slike tilfeller bør Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi seponeres.

Behandling med Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi kan gi opphav til resistente organismer, som kan medføre superinfeksjoner.

Blødninger har forekommet hos enkelte pasienter som får betalaktamantibiotika. Disse reaksjonene har av og til vært forbundet med unormale koagulasjonstester, som koagulasjonstid, blodplateaggregasjon og protrombintid, og det er mer sannsynlig at de oppstår hos pasienter med nyresvikt. Ved blødning bør antibiotikumet seponeres og egnet behandling startes.

Hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH)

Det er rapportert tilfeller av HLH hos pasienter behandlet med Piperacillin/Tazobactam, ofte etter behandling som varer lenger enn 10 dager. HLH er et livstruende syndrom av patologisk immunaktivering kjennetegnet av kliniske tegn og symptomer på en overdreven systemisk inflammasjon (f.eks. feber, hepatosplenomegali, hypertriglyseridemi, hypofibrinogenemi, høy serumferritin, cytopenier og hemofagocytose). Pasienter som utvikler tidlige tegn på patologisk immunaktivering bør evalueres umiddelbart. Dersom diagnosen HLH etableres bør behandling med Piperacillin/Tazobactam seponeres.

Leukopeni og nøytropeni kan oppstå, spesielt ved langtidsbehandling. Regelmessig vurdering av hematopoetisk funksjon bør derfor foretas.

Som ved behandling med andre penicilliner, kan det oppstå nevrologiske komplikasjoner i form av kramper ved bruk av høye doser, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.8).

Hypokalemi kan oppstå hos pasienter med små kaliumreserver og hos de som får samtidige legemidler som kan redusere kaliumnivået. Regelmessige elektrolyttmålinger kan være tilrådelig hos slike pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

På grunn av potensiell nefrotoksisitet (se avsnitt 4.8), må piperacillin/tazobactam brukes med forsiktighet i pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller i hemodialysepasienter. Intravenøse doser og administrasjonsintervaller bør justeres til graden av redusert nyrefunksjon (se avsnitt 4.2).

I en sekundær analyse der data fra en stor multisenter, randomisert-kontrollert studie hvor glomerulær filtreringshastighet (GFR) ble undersøkt etter administrering av hyppig anvendte antibiotika hos kritisk syke pasienter, ble bruken av piperacillin/tazobactam assosiert med en lavere andel av reversibel GFR forbedring sammenlignet med de andre antibiotika. Denne sekundær analysen konkluderte med at piperacillin/tazobactam var en årsak til forsinket renal bedring i disse pasientene.

Kombinert bruk av piperacillin/tazobactam og vankomycin kan være assosiert med økt insidens av

akutt nyreskade (se pkt. 4.5).

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 2 g/0,25 g

Dette legemidlet inneholder 112 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 5,6% av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g/0,5 g

Dette legemidlet inneholder 224 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 11,2% av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette må tas med i betraktning for pasienter som går på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia

Piperacillin brukt sammen med vecuronium har hatt innvirkning på forlengelsen av vecuroniums nevromuskulærblokade. Grunnet tilsvarende virkningsmekanismer forventes det at nevromuskulærblokade forårsaket av ikke-depolariserende muskelrelaksantia kan forlenges i nærvær av piperacillin.

Antikoagulantia

Ved samtidig bruk av heparin, orale antikoagulantia og andre substanser som kan påvirke blodkoagulasjonssystemet, inkludert trombocytffunksjon, bør det tas relevante koagulasjonstester hyppigere og overvåkes regelmessig.

Metotreksat

Piperacillin kan redusere utskillelsen av metotreksat, og derfor bør serumnivå av metotreksat overvåkes hos pasienter for å unngå substanstoksisitet.

Probenecid

Som med andre penicilliner, gir samtidig bruk av probenecid og piperacillin/tazobaktam lengre halveringstid og lavere nyreclearance for både piperacillin og tazobaktam, men maksimale plasmakonsentrasjon til substansene påvirkes ikke.

Aminoglykosider

Piperacillin, alene eller sammen med tazobaktam, påvirker ikke farmakokinetikken til tobramycin signifikant hos personer med normal nyrefunksjon eller lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken til piperacillin, tazobaktam og M1-metabolitten ble heller ikke signifikant påvirket av tobramycin.

Piperacillin er vist å inaktivere tobramycin og gentamicin hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

For informasjon relatert til administrasjon av piperacillin/tazobaktam sammen med aminoglykosider, se punkt 6.2 og 6.6.

Vankomycin

Studier har vist en økt forekomst av akutt nyreskade hos pasienter som fikk samtidig behandling med piperacillin/tazobaktam og vankomycin, sammenlignet med pasienter som fikk kun vankomycin (se punkt 4.4). Noen av disse studiene har rapportert at interaksjonen er vankomycin doseavhengig.

Ingen farmakokinetiske interaksjoner er observert mellom piperacillin/tazobaktam og vankomycin.

Påvirkning av laboratorietester

Ikke-enzymatiske metoder for måling av glukose i urin kan gi falsk-positive resultater, som for andre

penicilliner. Derfor anbefales enzymatisk måling av glukose i urin ved behandling med piperacillin/tazobaktam.

En rekke kjemiske målemetoder for protein i urin kan gi falsk-positive resultater. Proteinmåling med dip-sticks påvirkes ikke.

Direkte Coombs test kan bli positiv.

Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-tester kan gi falsk-positive resultater hos pasienter som får piperacillin/tazobaktam. Kryssreaksjoner med ikke-*Aspergillus* polysakkarider og polyfuranoser med Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-test er rapportert.

Positive prøveresultater ved de ovennevnte testene hos pasienter som får piperacillin/tazobaktam bør bekreftes ved andre diagnostiske metoder.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av piperacillin/tazobaktam hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist utviklingstoksisitet, men ingen holdepunkter for teratogenitet, ved doser som er maternell toksiske (se pkt. 5.3).

Piperacillin og tazobaktam passerer placenta. Piperacillin/tazobaktam skal kun brukes under graviditet hvis klart indisert, dvs. kun hvis forventet nytte oppveier mulig risiko for den gravide kvinnen og fosteret.

Amming

Piperacillin utskilles i lave konsentrasjoner i morsmelk hos mennesker, konsentrasjoner av tazobaktam i morsmelk hos mennesker er ikke undersøkt. Kvinner som ammer bør kun behandles hvis forventet nytte oppveier mulig risiko for kvinnen og barnet.

Fertilitet

I en fertilitetsstudie hos rotter ble det ikke påvist noen virkning på fertilitet og paring etter intraperitoneal administrasjon av tazobaktam eller kombinasjonen piperacillin/tazobaktam (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligste rapporterte bivirkningene er diaré (som forekommer hos 1 av 10 pasienter).

Blant de mest alvorlige bivirkningene forekom pseudomembranøs kolitt og toksisk epidermal nekrolyse hos 1 til 10 pasienter av 10 000. Hyppigheten av pancytopeni, anafylaktisk sjokk og Stevens-Johnsons syndrom kan ikke anslås utifra tilgjengelige data.

I følgende tabell er bivirkninger presentert etter organklasser og foretrukket MedDRA-terminologi. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse-system	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		candida infeksjon*		Pseudo-membranøs kolitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		trombocytopeni, anemi*	leukopeni	agranulocytose	Pancytopeni*, nøytropeni, hemolytisk anemi*, trombocytose*, eosinofili*
Forstyrrelser i immunsystemet					anafylaktoid sjokk*, anafylaktisk sjokk*, anafylaktoid reaksjon*, anafylaktisk reaksjon*, overfølsomhet*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			hypokalemi		
Psykiatriske lidelser		søvnløshet			delirium*
Nevrologiske sykdommer		hodepine	anfall*		
Karsykdommer			hypotensjon, flebitt, tromboflebit, rødming		
Respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				neseblødning	eosinofil pneumoni
Gastrointestinale sykdommer	diaré	abdominal-smerter, oppkast, forstoppelse, kvalme, dyspepsi		Stomatitt	

Sykdommer i lever og galleveier					Hepatitt*, gulsott
Hud- og underhudssykdommer		utslett, pruritus	erythema multiforme*, urtikaria, makulopapuløst utslett*	toksisk epidermal nekrolyse*	Stevens-Johnsons syndrom*, eksfoliativ dermatitt, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)*, akutt generalisert eksantematøs
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			artralgi, myalgi		
Sykdommer i nyre og urinveier					nyresvikt, tubulær interstitiell
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		pyreksi, reaksjon på injeksjons-stedet	frysninger		
Undersøkelser		økt alanin-aminotransferase, økt aspartat-aminotransferase, redusert totalprotein, redusert albumin i blod, positiv direkte Coombs test, økt kreatinin i blod, økt alkaliske fosfataser i blodet, økt urea i blod, forlenget aktivert partiell tromboplastintid	redusert blodsukker, økt bilirubin i blod, forlenget protrombintid		forlenget blødningstid, økt gammaglutamyl-transferase

*Bivirkning rapportert etter markedsføring

Piperacillinbehandling har vært forbundet med økt insidens av feber og utslett hos pasienter med cystisk fibrose.

Betalaktamantibiotika klasse effekter

Betalaktamantibiotika, inkludert piperacillin/tazobaktam, kan føre til manifestasjoner av encefalopati og kramper (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det har vært rapporter etter markedsføring om overdosering med piperacillin/tazobaktam. De fleste symptomene, inkludert kvalme, oppkast og diaré, er også rapportert ved vanlig, anbefalt dose. Pasienter kan få nevrologisk stimulering eller kramper hvis det gis høyere doser intravenøst enn anbefalt (spesielt ved nyresvikt).

Behandling

Ved en overdosering bør behandling med piperacillin/tazobaktam seponeres. Det finnes intet kjent, spesifikt antidot.

Behandling bør være støttende og symptomatisk i samsvar med pasientens kliniske tilstand. Høye serumkonsentrasjoner av piperacillin eller tazobaktam kan reduseres ved hemodialyse (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, kombinasjon av penicilliner, inkl. betalaktamasehemmere, ATC-kode: J01CR05.

Virkningsmekanisme

Piperacillin, et bredspektret, semisyntetisk penicillin, hvor baktericid effekt skjer ved hemming av både septum- og celleveggsyntese.

Tazobaktam, et betalaktam strukturelt beslektet med penicilliner, er en hemmer av mange betalaktamaser, som ofte forårsaker resistens overfor penicilliner og cefalosporiner, men det hemmer ikke AmpC-enzymet eller metalloβ-laktamaser. Tazobaktam utvider piperacillins antibiotiske spekter til å omfatte mange betalaktamaseproduserende bakterier som har ervervet resistens overfor piperacillin alene.

Farmakokinetikk/farmakodynamikkforhold

Tid over minste hemmende konsentrasjon (T>MIC) anses å være viktigste farmakodynamikkfaktor med hensyn til piperacillins effekt.

Resistensmekanisme

De to viktigste resistensmekanismene overfor piperacillin/tazobaktam er:

- ☐ Inaktivering av piperacillinkomponenten forårsaket av betalaktamaser som ikke hemmes av tazobaktam: betalaktamaser i molekylærklasse B, C og D. I tillegg gir ikke tazobaktam

beskyttelse mot betalaktamaser med utvidet spekter (ESBL) i molekylærklasse A- og D-enzymgrupper.

- Endring av penicillinbindende proteiner (PBP), som medfører reduksjon av piperacillins affinitet til molekylærmålet hos bakterier.

I tillegg kan endringer i bakteriemembranpermeabilitet, samt efflukspumpemekanismer av multiple legemidler, forårsake eller bidra til bakterieresistens overfor piperacillin/tazobaktam, spesielt hos gramnegative bakterier.

Grenseverdier

EUCAST kliniske MIC-grenseverdier for piperacillin/tazobaktam (EUCAST kliniske grenseverditabell v. 10.0, gyldig fra 2020-01-01).

For følsomhetstesting er konsentrasjonen av tazobaktam satt til 4 mg/L

Patogen	Artsrelaterte grenseverdier (S≤/R>) mg/L av piperacillin
Enterobacteriaceales (tidligere enterobakterier)	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0,001/16 ¹
<i>Staphylococcus</i> arter	-2
<i>Enterococcus</i> arter	-3
<i>Streptococcus</i> gruppene A, B, C og G	-4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-5
Viridans gruppe streptokokker	-6
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.25/0.25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	-7
Gram-positive anaerobe (unntatt <i>Clostridioides difficile</i>)	8/16
Gram-negative anaerobe	8/16
Ikke-artsrelaterte (PK/PD) grenseverdier	4/16

¹ For flere midler har EUCAST introdusert grenseverdier som kategoriserer vill-type organismer (organismer uten fenotypisk påvisbar ervervet resistensmekanisme mot midlet) som "Følsom, økt eksponering (I)" i stedet for "Følsom, standard doseringsregime (S)". Følsomme grenseverdier for disse organisme-middel kombinasjonene er oppført som vilkårlige "off-skala" grenseverdier på $S \leq 0,001$ mg/L.

² De fleste stafylokokker produserer penicillinase, og noen er meticillinresistente. Begge mekanismene gjør dem motstandsdyktige mot benzylpenicillin, fenoksymetylpenicillin, ampicillin, amoksisicillin, piperacillin og ticarcillin. Stafylokokker som er testet følsomme for benzylpenicillin og cefoxitin kan rapporteres som følsomme for alle penicilliner. Stafylokokker som er testet resistente mot benzylpenicillin, men følsomme for cefoxitin, er følsomme for kombinasjoner av β -laktamase-hemmere, isoksazolylnicilliner (oksacillin, kloksacillin, dikloksacillin og flukloksacillin) og nafcillin. For midler gitt peroralt, bør det utvises forsiktighet for å oppnå tilstrekkelig eksponering på infeksjonsstedet. Stafylokokker som er testet resistente mot cefoxitin, er resistente mot alle penicilliner. Ampicillin følsomme *S. saprophyticus* er *mecA*-negativ og følsom for ampicillin, amoksisicillin og piperacillin (uten eller med en betalaktamasehemmer).

³ Følsomheten for ampicillin, amoksisicillin og piperacillin (med og uten betalaktamasehemmer) kan utledes fra ampicillin. Resistens mot ampicillin er uvanlig hos *E. faecalis* (bekreft med MIC), men vanlig hos *E. faecium*.

⁴ Følsomheten til *Streptococcus* gruppene A, B, C og G for penicilliner er utledet fra benzylpenicillin følsomhet med unntak av fenoksymetylpenicillin og isoksazolylnicilliner for *Streptococcus* gruppe B. *Streptococcus* gruppene A, B, C og G produserer ikke betalaktamase. Tilsetningen av en betalaktamasehemmer gir ikke klinisk fordel.

⁵ Oksacillin 1 μ g disc screen test eller en MIC-test av benzylpenicillin skal brukes for å utelukke mekanismer for resistens mot betalaktam. Når screeningen er negativ (oksacillin inhiberingssone ≥ 20 mm, eller benzylpenicillin MIC $\leq 0,06$ mg/L), kan alle betalaktam midler der kliniske grenseverdier er tilgjengelige, inkludert de med "Merknad", rapporteres følsomme uten ytterligere testing, unntatt fra cefaclor, som hvis rapportert, skal rapporteres som "følsom, økt eksponering" (I). *Streptococcus pneumoniae* produserer ikke betalaktamase. Tilsetningen av en betalaktamasehemmer gir ikke klinisk fordel. Følsomhet utledet fra ampicillin (MIC eller sonediameter).

⁶ For isolater som er følsomme for benzylpenicillin, kan følsomhet utledes fra benzylpenicillin eller ampicillin. For isolater som er resistente mot benzylpenicillin, utledes følsomhet fra ampicillin.

⁷ Følsomhet kan utledes fra amoksisicillin-klavulansyre.

Følsomhet

Prevalensen av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter, og lokal resistensinformasjon er ønskelig, særlig ved behandling av alvorlige infeksjoner. Ved behov bør det innhentes ekspertråd når lokal resistensprevalens er slik at legemidlets nytteverdi hos noen infeksjonstyper er usikker.

Gruppering av relevante arter ut fra piperacillin /tazobaktamfølsomhet
Arter som vanligvis er følsomme
<u>Aerobe grampositive mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (kun ampicillin- eller penicillin-følsomme isolater) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (kun meticillinfølsomme isolater) <i>Staphylococcus</i> -arter, koagulasenegative, (kun meticillinfølsomme isolater) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Streptococci, gruppe B) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (Streptococci, gruppe A) [†]
<u>Aerobe gramnegative mikroorganismer</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>

<u>Anaerobe grampositive mikroorganismer</u> <i>Clostridium</i> -arter <i>Eubacterium</i> -arter Anaerobe grampositive kokker ^{††}
<u>Anaerobe gramnegative mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -gruppen <i>Fusobakterium</i> -arter <i>Porphyromonas</i> -arter <i>Prevotella</i> -arter
Arter hvor ervervet resistens kan være et problem
<u>Aerobe grampositive mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] <i>Streptococcus viridans</i> -gruppen [†] <u>Aerobe gramnegative mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> -arter <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> -arter
Opprinnelige resistente mikroorganismer
<u>Aerobe grampositive mikroorganismer</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Aerobe gramnegative mikroorganismer</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> -arter <i>Ochrobactrum anthropic</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Andre mikroorganismer</u>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[†] Streptokokker er ikke β -laktamase produserende bakterier; resistens i disse organismer skyldes endringer i penicillinbindende proteiner (PBP), og derfor er følsomme isolater utsatt for kun piperacillin. Penicillinresistens er ikke rapportert hos <i>S. pyogenes</i> ^{††} Inkludert <i>Anaerococcus</i> , <i>Fingoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> , og <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Merino studie (blodstrøminfeksjoner på grunn av ESBL-produsenter)

I en prospektiv, ikke-inferioritet, publisert, randomisert klinisk studie med parallellgruppe, resulterte ikke definitiv (dvs. basert på følsomhet bekreftet in vitro) behandling med piperacillin/tazobactam, sammenlignet med meropenem, i en ikke-inferior 30-dagers dødelighet hos voksne pasienter med ceftriakson-ikke-følsomme *E. coli* eller *K. pneumoniae* blodstrøminfeksjoner.

Totalt 23 av 187 pasienter (12,3 %) randomisert til piperacillin/tazobactam møtte det primære utfallet av dødelighet etter 30 dager sammenlignet med 7 av 191 (3,7 %) randomisert til meropenem (risikoforskjell, 8,6 % [ensidig 97,5 % KI) – ∞ til 14,5 %]; $P = 0,90$ for ikke-inferioritet). Forskjellen oppfylte ikke ikke-inferioritets marginen på 5 %.

Effektene var konsistente i en analyse av per-protokoll populasjonen, med 18 av 170 pasienter (10,6 %) som møtte det primære resultatet i en piperacillin/tazobactam-gruppe sammenlignet med 7 av 186 (3,8 %) i meropenemgruppen (risikoforskjell, 6,8 % [ensidig 97,5 % KI, - ∞ til 12,8 %]; P = 0,76 for ikke-inferioritet).

Klinisk og mikrobiologisk oppløsning (sekundære utfall) innen dag 4 forekom hos 121 av 177 pasienter (68,4 %) i piperacillin/tazobactam-gruppen sammenlignet med 138 av 185 (74,6 %), randomisert til meropenem (risikoforskjell, 6,2 % [95 % KI) - 15,5 til 3,1 %]; P = 0,19). For sekundære utfall var statistiske tester tosidige, med en P < 0,05 ansett som signifikant.

I denne studien ble det funnet en dødelighetsubalanse mellom studiegruppene. Det ble antatt at dødsfall som skjedde i piperacillin/tazobactam-gruppen var relatert til underliggende sykdommer snarere enn til den samtidige infeksjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal konsentrasjoner av piperacillin og tazobaktam etter at 4 g/0,5 g er gitt over 30 minutters intravenøs infusjon er henholdsvis 298 µg/ml og 34 µg/ml.

Distribusjon

Piperacillin og tazobaktam er ca. 30 % bundet til plasmaproteiner. Proteinbinding av piperacillin og tazobaktam påvirkes ikke av hverandres nærvær. Proteinbinding av tazobaktams metabolitt er ubetydelig.

Piperacillin/tazobaktam distribueres i stor utstrekning til vev og kroppsvæsker, inkludert tarmslimhinne, galleblære, lunge, galle og skjelett. Gjennomsnittlig vevskonsentrasjon er vanligvis 50-100 % av plasmakonsentrasjonen. Distribusjon til cerebrospinalvæske er lav hos individer uten hjernehinnebetennelse, som med andre penicilliner.

Biotransformasjon

Piperacillin metaboliseres til en mindre mikrobiologisk aktiv desetylmetabolitt. Tazobaktam metaboliseres til én metabolitt, som er funnet å være mikrobiologisk inaktiv.

Eliminasjon

Piperacillin og tazobaktam elimineres via nyrene ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Piperacillin utskilles raskt som uendret substans og 68 % av administrert dose gjenfinnes i urin.

Tazobaktam og dets metabolitt elimineres hovedsakelig ved nyreutskillelse og 80 % av administrert dose gjenfinnes som uendret substans og resten som den ene metabolitten. Piperacillin, tazobaktam og desetylpiperacillin utskilles også i galle.

Etter enkle og gjentatte doser av piperacillin/tazobaktam til friske forsøkspersoner varierte plasmahalveringstiden til piperacillin og tazobaktam fra 0,7-1,2 timer, og den ble ikke påvirket av dose eller infusjonstid. Eliminasjonshalveringstiden til både piperacillin og tazobaktam øker med avtakende nyreclearance.

Tazobaktam medfører ingen signifikante endringer i piperacillins farmakokinetikk. Piperacillin synes å redusere tazobaktams clearance noe.

Spesielle populasjoner

Halveringstiden til piperacillin og tazobaktam er økt med henholdsvis ca. 25 % og 18 % hos pasienter med levercirrhose sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Halveringstiden til piperacillin og tazobaktam øker med fallende kreatininclearance. Økningen i halveringstid er to og fire ganger for henholdsvis piperacillin og tazobaktam ved kreatininclearance under 20 ml/minutt sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

Hemodialyse fjerner 30 % - 50 % av piperacillin/tazobaktam, og ytterligere 5 % av tazobaktamdosen fjernes i form av tazobaktammetabolitten. Peritonealdialyse fjerner henholdsvis ca. 6 % og 21 % av piperacillin- og tazobaktamdosen, og inntil 18 % av tazobaktamdosen fjernes i form av tazobaktammetabolitten.

Pediatrisk populasjon

I en populasjons-PK-analyse var anslått clearance for pasienter på 9 måneder til 12 år sammenlignbar med den hos voksne, med et populasjonsgjennomsnitt (SE) på 5,64 (0,34) ml/minutt/kg.

Piperacillinclearance er anslått til 80 % av denne verdien for pediatriske pasienter på 2-9 måneder. Populasjonsgjennomsnitt (SE) for piperacillins distribusjonsvolum er 0,243 (0,011) l/kg og uavhengig av alder.

Eldre pasienter

Gjennomsnittlig halveringstid for piperacillin og tazobaktam var henholdsvis 32 % og 55 % lengre hos eldre sammenlignet med yngre individer. Denne forskjellen kan skyldes aldersrelaterte endringer i kreatininclearance.

Rase

Det ble ikke observert forskjeller i piperacillins eller tazobaktams farmakokinetikk mellom asiatiske (n=9) og kaukasiske (n=9) friske forsøkspersoner som fikk 4 g/0,5 g enkeltdoser.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet. Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med piperacillin/tazobaktam.

En studie av fertilitet og generell reproduksjon hos rotter ved intraperitoneal administrasjon av tazobaktam eller kombinasjonen piperacillin/tazobaktam viste redusert kullstørrelse og økt antall fostre med forsinket forbening og ribbensvariasjoner samtidig med maternal toksisitet. Fertilitet i F1-generasjonen og embryoutvikling i F2-generasjon ble ikke svekket.

Teratogenitetsstudier med intravenøs administrasjon av tazobaktam eller kombinasjonen piperacillin/tazobaktam hos mus og rotter viste lett redusert fostervekt hos rotter ved maternale toksiske doser, men viste ingen teratogene effekter.

Peri-/postnatal utvikling ble påvirket (redusert vekt hos avkom, økt antall dødfødsler, økt mortalitet hos avkom) samtidig med maternal toksisitet etter intraperitoneal administrasjon av tazobaktam eller kombinasjonen piperacillin/tazobaktam hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Når piperacillin/tazobaktam brukes samtidig med andre antibiotika (f.eks. aminoglykosider), må legemidlene gis separat. Blanding av piperacillin/tazobaktam med et aminoglykosid in vitro kan medføre betydelig inaktivering av aminoglykosidet.

Piperacillin/tazobaktam bør ikke blandes med andre substanser i sprøyte eller infusjonsflaske da kompatibilitet ikke er utredet.

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi skal administreres via et infusjonssett som er atskilt fra andre legemidler, med mindre det er påvist forlikelighet.

På grunn av kjemisk ustabilitet bør piperacillin/tazobaktam ikke brukes i oppløsninger inneholdende natriumbikarbonat.

Ringer-laktat (Hartmanns) oppløsning er ikke forlikelig med piperacillin/tazobaktam.

Piperacillin/tazobaktam bør ikke tilsettes blodprodukter eller albuminhydrolysater.

6.3 Holdbarhet

Sterilt pulver til injeksjon pakket for salg: 3 år.

Rekonstituert/fortynnet Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi: Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i inntil 24 timer ved 2-8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk.

Ubrukt oppløsning skal kasseres.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering/fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 2 g /0,25:

Fargeløst hetteglass (type II) 15 ml hetteglass lukket med halobutylgummipropp.

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 hetteglass.

Fargeløst hetteglass (type II) 50 ml hetteglass lukket med halobutylgummipropp.

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 hetteglass.

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g /0,5:

Fargeløst hetteglass (type II) 50 ml hetteglass lukket med halobutylgummipropp.

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering og fortynning skal utføres under aseptiske forhold. Oppløsningen skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Oppløsningen skal kun brukes hvis den er klar og partikkelfri.

Intravenøs bruk

Rekonstituer hvert hetteglass med væskevolumet angitt i tabellen under, og en av de kompatible væskene til rekonstituering. Rist hetteglasset til pulveret er oppløst. Ved konstant risting løses det vanligvis opp innen 5-10 minutter (for detaljer vedrørende håndtering, se nedenfor).

Hetteglassets innhold	Volum av væske* som skal tilsettes hetteglasset
2 g/0,25 g (2 g piperacillin og 0,25 g tazobaktam)	10 ml
4 g/0,5 g (4 g piperacillin og 0,5 g tazobaktam)	20 ml

* Kompatible væsker til rekonstituering:

- Natriumklorid 9 % (9 mg/ml) injeksjonsvæske, oppløsning
- Sterilt vann til injeksjonsvæsker⁽¹⁾

⁽¹⁾ Maksimalt anbefalt volum av sterilt vann til injeksjonsvæsker per dose er 50 ml.

Rekonstituert oppløsning trekkes opp av hetteglasset med en sprøyte. Ved rekonstituering som anvist vil hetteglassets innhold trukket opp med sprøyte gi deklart mengde piperacillin og tazobaktam.

Rekonstituert oppløsning kan fortynnes til ønsket volum (f.eks. 50 ml til 150 ml) med en av følgende kompatible væsker:

- Natriumklorid 0,9 % (9 mg/ml) injeksjonsvæske, oppløsning
- Glukose 5 % (50 mg/ml)
- Dekstran 6 % i 0,9 % natriumklorid

Se pkt. 6.2 Uforlikeligheter.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Til engangsbruk. Kast ubrukt oppløsning.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS
Postboks 4646 Nydalen
0405 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 2 g/0,25 g: 07-5070
Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g/0,5 g: 07-5071

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30.07.2009

Dato for siste fornyelse: 22.06.2013

10. OPPDATERINGSDATO

01.03.2024