1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

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

Hjelpestoff med kjent effekt
2 g / 0,25 g: 108 mg (4,7 mmol) natrium
4 g / 0,5 g: 216 mg (9,4 mmol) natrium

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.
Hvitt til offwhite pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Voksne og unge
- Alvorlig pneumoni inkludert sykehuservervet og respiratorrelatert pneumoni
- Urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt) med komplikasjoner
- Intraabdominale infeksjoner med komplikasjoner
- Hud- og bløtdelsinfeksjoner (inkludert diabetes fotinfeksjoner) med komplikasjoner

Behandling av pasienter med bakteremi som opptrer i forbindelse med eller mistenkes å være forbundet med noen av infeksjonene nevnt ovenfor.

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

Barn (2 – 12 år)
- Intraabdominale infeksjoner med komplikasjoner

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering
Dose og doseringsfrekvens for Piperacillin/Tazobactam 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 nosokomial pneumoni 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 hvis de er særlig alvorlige.

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

Behandlingsfrekvens	**Piperacillin/Tazobactam 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 bløtdelsinfeksjoner (inkludert diabetes fotinfeksjoner)

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

Kreatininclearance (ml/min)	**Piperacillin/Tazobactam (anbefalt dose)**
> 40	Dosejustering ikke nødvendig
20-40	Anbefalt maksimaldose: 4 g / 0,5 g hver 8. time
< 20	Anbefalt 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.

Nedsatt leverfunksjon
Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Dose hos eldre pasienter
Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre med normal nyrefunksjon eller kreatinin clearance over 40 ml/min.

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 Tazobactam per kg kroppsvekt / hver 6. time	Barn med nøytropeni og feber mistenkt forårsaket av bakterieinfeksjon*
100 mg Piperacillin / 12,5 mg Tazobactam per kg kroppsvekt / hver 8. time	Intraabdominale infeksjoner med komplikasjoner*

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

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

Kreatininclearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam (anbefalt dose)
> 50	Dosejustering ikke nødvendig.
≤ 50	70 mg Piperacillin / 8,75 mg Tazobactam / kg hver 8. time.

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

Bruk hos barn under 2 år

Sikkerhet og effekt av Piperacillin/Tazobactam 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 2 g / 0,25 g gis ved intravenøs infusjon (i løpet av 30 minutter).

Piperacillin/Tazobactam 4 g / 0,5 g gis ved intravenøs infusjon (i løpet av 30 minutter).

For instruksjoner vedrørende rekonstituering se pkt. 6.6

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene, andre penicilliner eller overfor noen av hjelpestoffene.

Tidligere akutt, alvorlig allergisk reaksjon overfor andre betalaktamvirkestoffer (for eksempel 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 bredspektret semisyntetisk penicillin, basert på faktorer som infeksjonens alvorlighetsgrad og prevalens av resistens overfor andre egnede antibiotika.

Før oppstart av behandling med piperacillin/tazobaktam bør det foretas en grundig utspørring med hensyn til tidligere overfølsomhetsreaksjoner overfor penicilliner, andre betalaktamer (for eksempel cefalosporin, monobaktam eller karbapenem) og andre allergener. Alvorlige og av og til fatale overfølsomhetsreaksjoner (anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner [inkludert sjokk]) er rapportert hos pasienter som har fått behandling med penicilliner, inkludert Piperacillin/Tazobactam. Det er mer sannsynlig at disse reaksjonene oppstår hos personer med tidligere overfølsomhet overfor flere allergener. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner krever seponering av antibiotikumet og kan kreve administrering av adrenalin og andre akuttiltak.
Piperacillin/Tazobactam kan forårsake alvorlige kutane bivirkninger, f.eks. Stevens- Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, og akutt generalisert pustuløst utslett (se pkt. 4.8). Dersom pasienter får hudutslett, bør de overvåkes nøye og Piperacillin/Tazobactam seponeres dersom det er progresjon av lesjoner.

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

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

Blødningsmanifestasjoner 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 blødningsmanifestasjoner bør antibiotikumet seponeres og egnet behandling startes.

Leukopeni og nøytropeni kan oppstå, spesielt ved langtidsbehandling. Regelmessige 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.

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

Nedsatt nyrefunksjon

På grunn av den potensielle nefrotoksisiteten (se pkt. 4.8) bør piperacilli/tazobactam brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller hos hemodialysepasienter. Intravenøse doser og administreringsintervaller bør justeres etter graden av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

I en sekundær analyse med data fra et stort randomisert, kontrollert multisenterforsøk der glomerulær filtreringshastighet (GFR) ble undersøkt etter administrering av hyppig brukte antibiotika hos kritisk syke pasienter, var bruken av piperacillin/tazobactam assosiert med en lavere hastighet av reversibel GFR-forbedring sammenlignet med andre antibiotika. Denne sekundære analysen slo fast at piperacillin/tazobactam var en årsak til forsinket gjenvinning av nyrefunksjon hos disse pasientene.

Kombinert bruk av piperacillin/tazobactam og vankomycin kan være assosiert med økt insidens av akutt nyreskade (se pkt. 4.5).

Hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH)
Det er rapportert tilfeller av HLH hos pasienter behandlet med piperacillin/tazobaktam, 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/tazobaktam seponeres.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 108 mg og 216 mg natrium per hetteglass av Piperacillin/Tazobactam Stragen 2 g / 0,25 g og 4 g / 0,5 g. Dette tilsvarer henholdsvis 5,4 % og 10,8 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

Den maksimale daglige dosen av dette legemidlet tilsvarer 43,2 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

Piperacillin/Tazobactam Stragen er ansett som «natriumrik». Dette bør tas spesielt i betraktning for pasienter som er på en natriumfattig diett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia.

Piperacillin brukt samtidig med vekuronium har vært involvert ved forlengelse av vekuroniums nevromuskulærblokade. På grunn av tilsvarende virkningsmekanisme forventes det at nevromuskulærblokade forårsaket av alle ikke-depolarisende muskelrelaksantia kan forlenges i nærvær av piperacillin.

Orale antikoagulantia
Ved samtidig bruk av heparin, orale antikoagulantia og andre legemidler som kan påvirke blodkoagulasjonssystemet, inkludert trombocyttfunksjon, anbefales det at relevante koagulasjonstester gjennomføres hyppigere og overvåkes regelmessig.

Metotreksat
Piperacillin kan redusere utskillelsen av metotreksat, derfor bør serumkonsentrasjoner av metotreksat måles hos pasienter for å unngå legemiddeltoksisitet.

Probenecid
Som med andre penicilliner gir samtidig bruk av probenecid og piperacillin / tazobaktam en lengre halveringstid og lavere nyreclearance for både piperacillin og tazobaktam, men legemidlenes maksimale plasmakonsentrasjoner påvirkes ikke.

Aminoglykosider
Piperacillin, enten alene eller sammen med tazobaktam, påvirket ikke signifikant farmakokinetikken til tobramycin hos pasienter med normal nyrefunksjon eller lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken til piperacillin, tazobaktam og M1-metabolitten ble heller ikke signifikant påvirket ved bruk av tobramycin.
Inaktivering av tobramycin og gentamycin på grunn av piperacillin er vist hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon.
For informasjon relatert til administrering av piperacillin /tazobaktam sammen med aminoglykosider, se pkt. 6.2 og 6.6.

Vankomycin
Studier har oppdaget en økt insidens av akutt nyreskade hos pasienter som har fått administreret piperacillin/tazobactam samtidig sammenlignet med vankomycin alene (se pkt. 4.4). Noen av disse studiene har rapportert at interaksjonen er vankomycindoseavhengig.

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

Påvirkning av laboratorietester
Ikke-enzymatiske metoder for måling av glukose i urin kan føre til falske positive resultater, som med andre penicilliner. Derfor er det nødvendig med enzymatisk måling av glukose i urin ved behandling med Piperacillin /Tazobactam.

En rekke kjemiske målemetoder for protein i urin kan føre til falske positive resultater. Proteinmåling med dipstick påvirkes ikke.

Direkte Coombs test kan bli positiv.

Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-tester kan føre til falske positive resultater hos pasienter som behandles med piperacillin/tazobactam. Kryssreaksjoner med ikke-*Aspergillus*-polysakkarider og -polyfuranoser med Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-test er rapportert.

Positive prøveresultater for de ovenfor nevnte testene hos pasienter som får Piperacillin/Tazobactam bør bekreftes med andre diagnostiske metoder.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det er ingen eller begrenset mengde data fra bruk av Piperacillin/Tazobactam hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist utviklingstoksisitet, men ingen holdepunkter for teratogenitet ved doser som er toksiske for mordyret (se pkt. 5.3).

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

Amming
Piperacillin utskilles i lave konsentrasjoner i morsmelk, tazobaktam-konsentrasjoner i morsmelk er ikke undersøkt. Kvinner som ammer bør bare behandles hvis forventet nytte oppveier mulig risiko for kvinnen og barnet.

Fertilitet
En fertilitetsstudie hos rotter viste ingen effekt på fertilitet og paring etter intraperitoneal administrering 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 eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

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

Blant de mest alvorlige bivirkningene forekommer pseudomembranøs kolitt og toksisk epidermal nekrolyse hos 1 til 10 av 10 000 pasienter. Frekvensene for pancytopeni, anafylaktisk sjokk og Stevens-Johnsons syndrom kan ikke anslås ut fra aktuelt tilgjengelige data.

I følgende tabell er bivirkninger presentert etter organklassesystem og foretrukket MedDRA-terminologi. Innen hver frekvensgruppe 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)	**Frekvens ikke kjent** (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		candida-infeksjon*		pseudomembranøs kolitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		trombocytopeni, anemi*	leukopeni	agranulocytose	pancytopeni*, hemolytisk anemi*, trombocytose*, eosinofili*
Forstyrrelser i immunsyste-met					anafylaktoid sjokk* anafylaktisk sjokk* anafylaktoid reaksjon* anafylaktisk reaksjon* overfølsom-het*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			hypokalemi		
Psykiatriske lidelser		insomni			
Nevrologiske sykdommer		Hodepine,			
Karsykdom-mer			hypotensjon, tromboflebitt, flebitt, rødme		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				epistakse	eosinofil pneumoni
Gastrointesti-nale sykdommer	diaré	abdominale smerter,oppkast, kvalme, forstoppelse, dyspepsi		stomatitt	
Sykdommer i lever og galleveier					hepatitt*, gulsott

Hud- og underhudssykdommer		utslett, kløe	erythema multiforme*, urtikaria, makulopapulart utslett	toksisk epidermal nekrolyse*	Stevens-Johnson syndrom*, eksfoliativ dermatitt, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemisk syndrom (DRESS)*, akutt generalisert pustuløst utslett (AGEP)*, bulløs dermatitt, purpura
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			artralgi, myalgi		
Sykdommer i nyre og urinveier					nyresvikt, tubulær interstitiell nefritt*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		feber, reaksjon på injeksjonsstedet	frysninger		
Undersøkelser		økt alaninamino-transferase, økt aspartataminotransferase, redusert totalprotein, redusert blodalbumin, positiv direkte Coombs-test, økt blodkreatinin, økt blodalkalinfosfa-tase, økt blodurea, forlenget aktivert partiell tromboplastintid	redusert blodglukose, økt blodbilirubin, forlenget protrombintid		forlenget blødningstid, økt gammaglutamyltransferase

*ADR identifisert etter markedsføring

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

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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer
Det har vært rapporter om overdosering med Piperacillin/Tazobactam etter markedsføring. De fleste symptomene, inkludert kvalme, oppkast og diaré er også rapportert ved vanlig anbefalt dose. Pasienter kan få nevromuskulær eksitabilitet eller kramper dersom det gis høyere doser intravenøst enn det som er anbefalt (spesielt ved nyresvikt).

Behandling
Ved en overdosering bør behandling med Piperacillin/Tazobactam seponeres.
Intet spesifikt antidot er kjent.
Behandlingen bør være støttende og symptomatisk i samsvar med pasientens kliniske tilstand.

Høye serumkonsentrasjoner av enten 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, inkludert betalaktamasehemmere, ATC-kode: J01C R05

Virkningsmekanisme:
Piperacillin, et bredspektret, semisyntetisk penicillin, utøver baktericid aktivitet ved hemming av både septum- og celleveggsyntese.
Tazobaktam, et betalaktam strukturelt relatert til penicilliner, er en hemmer av mange betalaktamaser som ofte forårsaker resistens overfor penicilliner og cefalosporiner, men det hemmer ikke AmpC enzymer eller metallobetalaktamaser. Tazobaktam utvider det antibiotiske spekteret til piperacillin til å omfatte mange betalaktamase-produserende bakterier som har ervervet resistens overfor piperacillin alene.

Farmakokinetikk/farmakodynamikkforhold

Tid over minste hemmende konsentrasjon (T>MIC) anses å være viktigste farmakodynamiske determinant 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 penicillin-bindende proteiner (PBP) som medfører reduksjon av piperacillins affinitet til molekylærmålet i bakterier.

I tillegg kan endringer i bakteriemembranens permeabilitet og uttrykk av pumper for utpumping av multiple legemidler forårsake eller bidra til bakterieresistens overfor piperacillin/tazobaktam, spesielt i Gram-negative bakterier.

Grenseverdier

EUCAST kliniske MIC grenseverdier for Piperacillin/Tazobactam (tabell over EUCAST kliniske grenseverdier versjon 10.0, gjelder fra 2020 – 01- 01).
For følsomhetstesting er konsentrasjonen av Tazobactam satt til 4 mg/l.

Patogen	**Artsrelaterte grenseverdier (S≤/R>), mg/l piperacillin**
Enterobacterales (tidligere Enterobakterier)	8/16
Pseudomonas aeruginosa	<0,001/16[1]
Staphylococcus-arter	_ [2]
Enterococcus-arter	_ [3]
Streptococcus-gruppe A, B, C og G	_ [4]
Streptococcus pneumoniae	_ [5]
Streptokokker fra viridans-gruppen	_ [6]
Haemophilus influenzae	0,25/0,25
Moraxella catarrhalis	_ [7]
Grampositive anaerobe anaerobe (unntatt *Clostridioides difficile*)	8/16
Gramnegative anaerobe	8/16
Ikke-artsrelaterte grenseverdier (PK/PD)	4/16

[1] For flere agens har EUCAST innført grenseverdier som kategoriserer villtype-organismer (organismer uten fenotypisk påvisbare erververde resistensmekanismer mot agenset) som "Følsom, økt eksponering (I)" i stedet for "Følsom, standard doseringsregime (S)". Grenseverdier for følsomhet for disse kombinasjonene av organisme/agens, er oppført i vilkårlig rekkefølge, som grenseverdier "utenfor skala" på S ≤ 0,001 mg/l.
[2] De fleste stafylokokker produserer penicillinase, og noen er meticillinresistente. Begge mekanismene gjør dem resistente mot benzylpenicillin, fenoksymetylpenicillin, ampicillin, amoksicillin, piperacillin og tikarcillin. Stafylokokker som får testresultatet følsomt overfor benzylpenicillin og cefoksitin, kan rapporteres som følsomt for alle penicilliner. Stafylokokker som får testresultatet resistent mot benzylpenicillin, men følsomt for cefoksitin, er følsomme for kombinasjoner av β-laktamasehemmere, isoksazolylpenicilliner (oksacillin, kloksacillin, dikloksacillin og flukloksacillin) og nafcillin. For agenser som gis oralt, må det utvises forsiktighet for å oppnå tilstrekkelig eksponering på infeksjonsstedet. Stafylokokker som får testresultatet resistent mot cefoksitin, er resistente mot alle penicilliner. *S. saprophyticus* som er følsomt for ampicillin, er *mecA*-negativ og følsomt for ampicillin, amoksicillin og piperacillin (med eller uten en betalaktamasehemmer).
[3] Følsomhet for ampicillin, amoksicillin og piperacillin (med og uten betalaktamasehemmere) kan utledes fra ampicillin. Ampicillinresistens er ikke vanlig for *E. faecalis* (bekreft med MIC), men vanlig for *E. faecium*.
[4] Følsomheten til streptokokkgruppe A, B, C og G for penicilliner er utledet fra benzylpenicillinfølsomheten, med unntak av fenoksymetylpenicillin og isoksazolylpenicilliner for streptokokkgruppe B. Streptokokkgruppe A, B, C og G produserer ikke betalaktamase. Tillegg av en betalaktamasehemmer gir ikke klinisk nytte.
[5] Screening-testen med en skive oksacillin 1 µg eller MIC-test for benzylpenicillin skal brukes for å utelukke resistensmekanismer for betalaktam. Når screeningen er negativ (hemmingssone for oksacillin ≥20 mm eller benzylpenicillin MIC ≤0,06 mg/l), kan alle betalaktamagenser med tilgjengelige kliniske

grenseverdier, inkludert de med "Merknad", rapporteres som følsomme uten videre testing, unntatt cefaklor, som skal rapporteres som "følsomt, økt eksponering" (I) dersom det rapporteres. *Streptococcus pneumoniae* produserer ikke betalaktamase. Tillegg av en betalaktamasehemmer gir ikke klinisk nytte. 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 amoksicillin-klavulansyre.

Følsomhet

Prevalens av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, særlig ved behandling av alvorlige infeksjoner. Om nødvendig bør det søkes råd hos eksperter når den lokale prevalensen for resistens er slik at nytten av legemidlet i det minste for noen typer infeksjoner er tvilsom.

Gruppering av relevante arter i forhold til følsomhet overfor piperacillin / tazobactam
ARTER SOM VANLIGVIS ER FØLSOMME
Aerobe Grampositive mikroorganismer *Enterococcus faecalis* (kun ampicillin- eller penicillin-følsomme isolater) *Listeria monocytogenes* *Staphylococcus aureus* (kun meticillin-følsomme isolater) *Staphylococcus* species, *koagulase negative* (kun methicillin-følsomme 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* species *Eubacterium* species. Anaerobe grampositive kokker††
Anaerobe Gramnegative mikroorganismer *Bacteroides fragilis* gruppen *Fusobacterium* species *Porphyromonas* species *Prevotella* species
ARTER HVOR ERVERVET RESISTENS KAN VÆRE ET PROBLEM
Aerobe Grampositive mikroorganismer *Enterococcus faecium*+ *Streptococcus pneumonia*† *Streptococcus viridans gruppen*†

Aerobe Gramnegative mikroorganismer *Acinetobacter baumannii* *Citrobacter freundii* *Enterobacter* species. *Escherichia coli* *Klebsiella pneumonia* *Morganella morganii* *Proteus vulgaris* *Providencia* ssp. *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia* species
OPPRINNELIG RESISTENTE ORGANISMER
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 β-laktamaseproduserende bakterier. Resistens i disse organismene skyldes endringer i penicillinbindende proteiner (PBP), og følgelig er følsomme isolater følsomme for kun piperacillin. Penicillinresistens er ikke rapportert for *S. pyogenes*. †† Inkludert *Anaerococcus, Finegoldia, Parvimonas, Peptoniphilus* og *Peptostreptococcus spp.*

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimale konsentrasjoner av piperacillin og tazobaktam etter at 4 g / 0, 5 g er gitt som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter er henholdsvis 298 µg/ml og 34 µg/ml.

Distribusjon

Både piperacillin og tazobaktam bindes ca. 30 % til plasmaproteiner. Proteinbindingen av både piperacillin og tazobaktam er upåvirket av nærværet av hverandre. Proteinbinding av tazobaktam-metabolitten er ubetydelig.

Piperacillin/Tazobactam distribueres i stor grad til vev og kroppsvæsker inkludert tarmslimhinner, galleblære, lunger, galle og skjelett. Gjennomsnittlig vevskonsentrasjoner er vanligvis 50 til 100 % av plasmakonsentrasjoner. Distribusjon inn i cerebrospinalvæske er lav hos personer uten hjernehinnebetennelse, som med andre penicilliner.

Biotransformasjon
Piperacillin metaboliseres til en mindre mikrobiologisk aktiv desetylmetabolitt. Tazobaktam metaboliseres til én enkelt 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 urinen. Tazobaktam og dets metabolitt elimineres hovedsakelig ved renal ekskresjon, med 80 % av

administrert dose som uendret substans og resten som den ene metabolitten. Piperacillin, tazobaktam og desetylpiperacillin utskilles også i gallen.

Etter enkle eller gjentatte doser med piperacillin/Tazobaktam til friske forsøkspersoner varierte plasmahalveringstiden for piperacillin og tazobaktam fra 0,7 til 1,2 timer og var upåvirket av dose eller varighet av infusjonen. Eliminasjonshalveringstiden for både piperacillin og tazobaktam øker med fallende renal clearance.

Det er ingen signifikante endringer i farmakokinetikken til piperacillin på grunn av tazobaktam. Piperacillin synes å redusere eliminasjonshastigheten av tazobaktam.

Spesielle populasjoner
Halveringstiden for piperacillin og tazobaktam øker med henholdsvis ca. 25 % og 18 % hos pasienter med levercirrhose sammenlignet med friske forsøkspersoner.

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

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

Pediatrisk populasjon
I en populasjons – PK- analyse var estimert clearance for pasienter i alderen 9 måneder til 12 år sammenlignbare med den hos voksne, med en gjennomsnittsverdi for populasjonen (SE) på 5,64 (0,34) ml/min/kg. Piperacillinclearance er estimert til 80 % av denne verdien for pediatriske pasienter i alderen 2-9 måneder. Gjennomsnittet i populasjonen (SE) for distribusjonsvolumet av piperacillin er 0,243 (0,011) l/kg og er uavhengig av alder.

Eldre pasienter
Gjennomsnittlig halveringstid for piperacillin og tazobaktam var henholdsvis 32 % og 55 % lenger hos eldre sammenlignet med yngre individer. Denne forskjellen kan skyldes aldersrelatert endringer i kreatinin clearance.

Rase
Ingen forskjell i farmakokinetikk av piperacillin eller tazobaktam ble observert mellom asiatiske (n=9) og kaukasiske (n=9) friske forsøkspersoner som fikk enkeltdoser med 4 g /0,5 g.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet. Karsinogenitetsstudier er ikke utført med Piperacillin/Tazobactam.

En fertilitet- og generell reproduksjonsstudie hos rotter ved bruk av intraperitoneal administrering av tazobaktam eller kombinasjonen med Piperacillin/Tazobactam viste en redusert kullstørrelse og en økning i antall fostre med forsinket ossifisering og ribbeinsvariasjoner, samtidig med maternell toksisitet. Fertilitet i F1 generasjonen og embryonal utvikling av F2 generasjonen var ikke påvirket.

Teratogenstudier ved bruk av intravenøs administrering av tazobaktam eller kombinasjonen piperacillin/tazobaktam hos mus og rotter resulterte i små reduksjoner i fostervekt hos rotte ved maternelle toksiske doser, men viste ikke teratogene effekter.

Peri/postnatal utvikling var påvirket (nedsatt vekt hos avkom, økt antall dødfødsler, økt mortalitet hos avkom) samtidig med maternell toksisitet etter intraperitoneal administrering av tazobaktam eller kombinasjonen piperacillin/tazobaktam til rotte.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Ingen

6.2 Uforlikeligheter

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

Dersom Piperacillin/Tazobactam brukes samtidig med andre antibiotika (for eksempel aminoglykosider) skal legemidlene administreres hver for seg. Blanding av Piperacillin/Tazobactam med et aminoglykosid in vitro kan føre til betydelig deaktivering av aminoglykosidet.

Piperacillin/Tazobactam skal ikke blandes med andre stoffer i en sprøyte eller infusjonsflaske da kompatibilitet ikke er fastslått.

Piperacillin/Tazobactam skal administreres i et infusjonssett adskilt fra ande legemidler med mindre kompatibilitet er påvist.

På grunn av kjemisk ustabilitet skal Piperacillin/Tazobactam ikke brukes sammen med løsninger som inneholder natriumhydrogenkarbonat.

Ringers laktatoppløsning er ikke kompatibel med Piperacillin/Tazobactam.

Piperacillin/Tazobactam må ikke tilsettes blodprodukter eller albuminhydrolysater.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet: 2 år.

Etter rekonstituering
Etter rekonstituering er kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk vist for 24 timer ved oppbevaring i kjøleskap ved 2 – 8 °C

Etter rekonstituering og fortynning:
Etter rekonstituering og fortynning er kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk vist for 48 timer ved oppbevaring i kjøleskap ved 2 – 8 °C

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes straks etter åpning. Dersom det ikke brukes straks er oppbevaringstid ved bruk og forholdene før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 – 8 °C, med mindre oppløsning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert/fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av type I glass (20 ml) med brombutyl gummipropp og aluminiumslukning med polypropylen flip-off system.

Hetteglass av type II glass (50 ml) med brombutyl gummipropp og aluminiumslukning med polypropylen flip-off system.

Pakningsstørrelser: 1x1 hetteglass, 5x1 hetteglass, 10 x1 hetteglass, 12 x 1 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 må inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Oppløsningen skal bare brukes hvis oppløsningen er klar og fri for partikler.

Intravenøs bruk:

Rekonstituer hvert hetteglass med det volum av oppløsningsmiddel som angis i tabellen nedenfor, ved å bruke et av de kompatible oppløsningsmidlene for rekonstitusjonen.
Utfør rekonstituering ved å banke lett på hetteglasset for å løsne pulveret fra bunnen og sidene. Fukt alle de innvendige flatene i hetteglasset med oppløsningsmiddel under kontinuerlig risting. Rist til pulveret er oppløst. Rekonstituering skjer vanligvis i løpet av 5 til 10 minutter (for detaljer om håndtering, se nedenfor).

Innhold i hetteglass	**Volum oppløsningsmiddel* 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 and 0,5 g tazobaktam)	20 ml

* Kompatible oppløsningsmidler for rekonstituering:
- 0.9 % (9 mg/ml) natriumkloridoppløsning til injeksjon
- Vann til injeksjonsvæsker[(1)]

[(1)] Maksimalt anbefalt volum vann til injeksjonsvæsker per dose er 50 ml.

De rekonstituerte løsningene bør trekkes ut av hetteglasset med sprøyte. Når løsningen rekonstitueres i henhold til anvisningene, vil innholdet i hetteglasset trukket ut med sprøyte gi den deklarerte mengden piperacillin og tazobactam.

Rekonstituert oppløsning kan videre fortynnes til ønsket volum (for eksempel 50 ml til 150 ml) med et av følgende kompatible oppløsningsmidler:
- vann til injeksjonsvæsker[(1)]
- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridoppløsning til injeksjon
- dekstrose 5 %

Kun til engangsbruk. Destruér ubrukt oppløsning.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C,
3400 Hillerød
Danmark
Tel: +45 48 10 88 10
email: Info@stragen.dk

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2 g/0,25 g: 06-4649
4 g/0,5 g: 06-4650

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

23.10.2008/13.09.2013

10. OPPDATERINGSDATO

22.12.2021