Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Acipirin 4 g/0,5 g prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 4 g piperacilina (u obliku natrijeve soli) i 0,5 g tazobaktama (u obliku natrijeve soli).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
Jedna bočica sadrži 19,02 mmol (437,5 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.
Bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Piperacilin/tazobaktam je namijenjen liječenju sljedećih infekcija, u odraslih i djece starije od 2 godine (vidjeti dijelove 4.2. i 5.1.):

Odrasli i adolescenti
- Teške pneumonije, uključujući bolnički stečenu pneumoniju i pneumonije uzrokovane mehaničkom ventilacijom
- Kompliciranе infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis)
- Kompliciranе infekcije trbušne šupljine
- Kompliciranе infekcije kože i mekih tkiva (uključujući infekcije dijabetičkog stopala).

Liječenje bolesnika s bakterijemijom koja je povezana, ili se sumnja da je povezana s gore navedenim infekcijama.

Piperacilin/tazobaktam se može koristiti u liječenju bolesnika s febrilnom neutropenijom ako se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom.

Napomena: Primjena se ne preporučuje u odraslih bolesnika za bakterijemiju uzrokovanu beta-laktamazom proširenog spektra (ESBL) koju stvara *E. coli* i *K. pneumoniae* (neosjetljive na ceftriakson), vidjeti dio 5.1.

Djeca u dobi od 2 do 12 godina
- Kompliciranе infekcije trbušne šupljine.

Piperacilin/tazobaktam se može koristiti u liječenju djece s febrilnom neutropenijom, ako se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom.

HALMED
25 - 09 - 2025
ODOBRENO

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje
Doza i učestalost primjene ovise o težini i mjestu infekcije i očekivanom patogenu.

Odrasli i adolescenti

Infekcije
Uobičajena doza je 4 g piperacilina / 0,5 g tazobaktama svakih osam sati.

Kod nozokomijalne pneumonije i bakterijskih infekcija u neutropeničnih bolesnika, preporučena doza je 4 g piperacilina / 0,5 g tazobaktama svakih 6 sati. Ovaj se režim može primijeniti i u bolesnika s ostalim, osobito teškim infekcijama.

U sljedećoj tablici je navedena učestalost liječenja i preporučena doza za odrasle i adolescente, prema indikaciji ili stanju:

Učestalost liječenja	Acipirin 4 g/0,5 g
Svakih 6 sati	Teška pneumonija
	Odrasli bolesnici s neutropeničnom vrućicom, ako se sumnja na bakterijsku infekciju
Svakih 8 sati	Komplicirane infekcije urinarnog sustava (uključujući pijelonefritis)
	Komplicirane infekcije trbušne šupljine
	Infekcije kože i mekih tkiva (uključujući infekcije dijabetičkog stopala)

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega
Intravensku dozu potrebno je prilagoditi stupanju oštećenja bubrega, kako slijedi (svaki bolesnik mora se pažljivo nadzirati zbog mogućnosti pojave znakova toksičnosti te sukladno tomu treba prilagoditi dozu i interval primjene):

Klirens kreatinina (ml/min)	**Preporučena doza piperacilina/tazobaktama**
> 40	Nije potrebna prilagodba doze
20 – 40	Najviša preporučena doza: 4 g/0,5 g svakih 8 sati
< 20	Najviša preporučena doza: 4 g/0,5 g svakih 12 sati

Budući da se hemodijalizom uklanja 30% - 50% piperacilina u 4 sata, za bolesnike na hemodijalizi potrebno je dodatno primijeniti jednu dozu od 2 g/0,25 g piperacilina/tazobaktama nakon svakog perioda hemodijalize.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre
Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2.).

Stariji bolesnici
Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili klirensom kreatinina iznad 40 ml/min.

Pedijatrijska populacija (u dobi 2-12 godina)

Infekcije

HALMED
25 - 09 - 2025
ODOBRENO

U sljedećoj tablici sažeti su podaci o učestalosti primjene i dozi po tjelesnoj masi za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2-12 godina prema indikaciji ili stanju:

Doza prema masi i učestalost primjene	**Indikacija / stanje**
80 mg piperacilina / 10 mg tazobaktama po kg tjelesne mase / svakih 6 sati	Djeca s febrilnom neutropenijom, ako se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom*
100 mg piperacilina / 12,5 mg tazobaktama po kg tjelesne mase / svakih 8 sati	Komplicirane infekcije trbušne šupljine*

*Ne smije se prekoračiti 4 g/0,5 g po dozi tijekom 30 minuta.

Bolesnici s oštećenje funkcije bubrega
Intravensku dozu potrebno je prilagoditi obzirom na stupanj oštećenja bubrega, kako slijedi (svaki bolesnik mora se pažljivo nadzirati zbog mogućnosti pojave znakova toksičnosti te sukladno tomu treba prilagoditi dozu i intervale primjene):

Klirens kreatinina (ml/min)	**Preporučena doza piperacilina/tazobaktama**
> 50	Nije potrebna prilagodba doze
≤50	70 mg piperacilina / 8,75 mg tazobaktama po kg tjelesne mase / svakih 8 sati

Kod djece na hemodijalizi, potrebno je dodatno primijeniti jednu dozu od 40 mg piperacilina / 5 mg tazobaktama / kg nakon svakog perioda dijalize.

Primjena u djece mlađe od 2 godine
Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost Acipirina u djece u dobi 0-2 godine.
Nisu dostupni podaci iz kontroliranih kliničkih ispitivanja.

Trajanje liječenja
Uobičajeno trajanje liječenja za većinu indikacija u rasponu je od 5 do 14 dana. Međutim, trajanje liječenja ovisi o težini infekcije, patogenu ili patogenima i kliničkom i bakteriološkom napretku bolesnika.

Način primjene
Acipirin 4 g/0,5 g se primjenjuje intravenskom infuzijom (tijekom 30 minuta).
Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, neki drugi penicilinski antibiotik ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Akutne teške alergijske reakcije na bilo koje beta-laktame (npr. cefalosporin, monobaktam ili karbapenem) u anamnezi.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pri izboru piperacilina/tazobaktama za liječenje pojedinog bolesnika potrebno je uzeti u obzir prikladnost korištenja polu-sintetskih penicilina širokog spektra na osnovu čimbenika kao što su težina infekcije i pojava rezistencije drugih prikladnih antibiotika.

Prije primjene Acipirina nužno je pažljivo uzimanje anamneze kako bi se vidjelo je li ranije bilo reakcija preosjetljivosti na peniciline, druge beta-laktame (npr. cefalosporin, monobaktam ili karbapenem) ili druge alergene. Zabilježene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti (anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije uključujući šok), katkada i sa smrtnim ishodom, u bolesnika liječenih penicilinima, uključujući piperacilin/tazobaktam. Pojava tih reakcija češća je u osoba s preosjetljivošću na brojne alergene u anamnezi. Javi li se pri liječenju Acipirinom ozbiljna alergijska

HALMED
25 - 09 - 2025
ODOBRENO

reakcija, antibiotik se mora obustaviti. Pri ozbiljnim alergijskim reakcijama može biti potrebno primijeniti adrenalin i provesti druge mjere hitne medicinske skrbi.

Zabilježeni su slučajevi reakcija preosjetljivosti koje su progredirale do Kounisovog sindroma (akutni alergijski koronarni arteriospazam koji može dovesti do infarkta miokarda, vidjeti dio 4.8).

Acipirin može izazvati teške kožne nuspojave poput Stevens-Johnsonovog sindroma, toksične epidermalne nekrolize, reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima te akutne generalizirane egzantematozne pustule (vidjeti dio 4.8.). U slučaju pojave kožnog osipa, bolesnika treba pomno nadzirati te prekinuti primjenu Acipirina, ako lezije progrediraju.

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)
U bolesnika liječenih piperacilinom/tazobaktamom prijavljeni su slučajevi HLH-a, često nakon liječenja duljeg od 10 dana. HLH je sindrom patološke aktivacije imunosnog sustava koji je opasan po život i koji karakteriziraju klinički znakovi i simptomi prekomjerne sistemske upale (npr. vrućica, hepatosplenomegalija, hipertrigliceridemija, hipofibrinogenemija, visoke razine serumskog feritina, citopenije i hemofagocitoza). Bolesnika kod kojeg se razviju rani znakovi patološke aktivacije imunosnog sustava treba odmah procijeniti. Ako se dijagnosticira HLH, treba prekinuti terapiju piperacilinom/tazobaktamom.

Pri primjeni Acipirina zabilježena je rabdomioliza. Ako se uoče znakovi ili simptomi rabdomiolize, primjenu Acipirina treba prekinuti i započeti odgovarajuću terapiju.

Pseudomembranozni kolitis uzrokovan antibiotikom može se očitovati teškim ustrajnim proljevima koji mogu biti opasni po život. Nastup simptoma pseudomembranoznog kolitisa može se javiti za vrijeme ili nakon liječenja antibioticima. U tim slučajevima potrebno je prekinuti primjenu Acipirina.

Liječenje Acipirinom može rezultirati pojavom rezistentnih mikroorganizama koji mogu izazvati super-infekcije.

U nekih bolesnika liječenih beta-laktamskim antibioticima javilo se krvarenje. U nekim su slučajevima te reakcije bile povezane s poremećajima koagulacijskih testova, npr. s vremenom zgrušavanja, agregacijom trombocita i protrombinskim vremenom, te se javljaju češće u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Javi li se krvarenje, primjena antibiotika se mora obustaviti i provesti odgovarajuće liječenje.

Mogu se javiti neutropenija i leukopenija, posebno pri dugotrajnom liječenju. Stoga je pri dugotrajnom liječenju potrebna redovita procjena hematopoetske funkcije.

Kao i kod liječenja ostalim penicilinima, pri primjeni viših doza može doći do neuroloških komplikacija u obliku konvulzija, osobito u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s malim rezervama kalija ili u onih koji istodobno primaju lijekove koji snižavaju razinu kalija, može nastupiti hipokalemija. U tih bolesnika preporuča se povremeno provjeravati razine elektrolita.

Oštećenje funkcije bubrega
Zbog moguće nefrotoksičnosti (vidjeti dio 4.8.), piperacilin/tazobaktam treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili u bolesnika koji su na hemodijalizi. Intravenske doze i intervali primjene lijeka trebaju biti prilagođeni stupnju bubrežnog oštećenja (vidjeti dio 4.2.).

U sekundarnoj analizi korišteni su podaci iz velikog multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog ispitivanja gdje je ispitivana brzina glomerularne filtracije (GFR) nakon česte primjene antibiotika u bolesnika u kritičnom stanju, primjena piperacilina/tazobaktama je bila povezana s nižom brzinom

HALMED
25 - 09 - 2025
ODOBRENO

reverzibilnog GFR poboljšanja u usporedbi s drugim antibioticima. Ta druga analiza je zaključila kako je piperacilin/tazobaktam bio uzrok zakašnjelog oporavka bubrega u tih bolesnika.

Istovremena primjena piperacilin/tazobaktama i vankomicina može biti povezana s povećanom učestalošću akutnog oštećenja bubrega (vidjeti dio 4.5.).

Ovaj lijek sadrži 437,5 mg (19,02 mmol) natrija po bočici, što odgovara 22% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Probenecid
Kao i s drugim penicilinima, pri istodobnoj primjeni probenecida i piperacilina/tazobaktama produžava se poluvrijeme eliminacije i smanjuje bubrežni klirens piperacilina i tazobaktama, no to ne utječe na njihove vršne koncentracije u plazmi.

Oralni antikoagulansi
Pri istodobnoj primjeni s heparinom, oralnim antikoagulacijskim lijekovima i ostalim lijekovima koji mogu utjecati na sustav koagulacije krvi i funkciju trombocita, potrebno je češće i redovito provoditi koagulacijske testove.

Ne-depolarizirajući mišićni relaksansi
Kada se piperacilin primjenjuje istodobno s vekuronijem, produžava se živčano-mišićna blokada izazvana vekuronijem. Zbog sličnog mehanizma djelovanja, može se u prisutnosti piperacilina očekivati produljenje živčano-mišićne blokade izazvano bilo kojim ne-depolarizirajućim mišićnim relaksansom.

Metotreksat
Piperacilin može smanjiti izlučivanje metotreksata, stoga treba nadzirati serumske razine metotreksata, kako bi se spriječila toksičnost.

Aminoglikozidi
Piperacilin, sam ili u kombinaciji s tazobaktamom, ne mijenja značajno farmakokinetiku tobramicina u osoba s normalnom funkcijom bubrega ili s blagim do umjerenim poremećajem bubrega. Farmakokinetika piperacilina, tazobaktama i M1 metabolita ne mijenja se značajno nakon primjene tobramicina.

Inaktivacija tobramicina i gentamicina piperacilinom dokazana je u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Za podatke koji se odnose na primjenu piperacilina/tazobaktama s aminoglikozidima, vidjeti dio 6.2. i 6.6.

Vankomicin
Ispitivanja su pokazala povećanu učestalost akutnog oštećenja bubrega u bolesnika u kojih se istovremeno primjenjivao piperacilin/tazobaktam i vankomicin u odnosu na one koji su uzimali samo vankomicin (vidjeti dio 4.4.). Neka od tih ispitivanja pokazala su da su navedene interakcije ovisne o dozi.

Nisu primijećene farmakokinetičke interakcije između piperacilina/tazobaktama i vankomicina.

Utjecaj na laboratorijske nalaze
Kao i kod drugih penicilina, neenzimatske metode određivanju glukoze u urinu mogu dati lažno pozitivan rezultat. Stoga se za vrijeme terapije Acipirinom preporučuje određivanje glukoze u urinu enzimatski.

HALMED
25 - 09 - 2025
ODOBRENO

Razne kemijske metode za određivanje proteina u urinu mogu dati lažno pozitivan rezultat. Nije zabilježen utjecaj na određivanje proteina testnom trakicom.

Direktni Coombsov test može biti pozitivan.

Kod primjene Bio-Rad Laboratories *Plaelia Aspergillus* EIA testa kod bolesnika koji primaju piperacilin/tazobaktam, može doći do lažno pozitivnih rezultata. Kod primjene Bio-Rad Laboratories *Plaelia Aspergillus* EIA testa opisane su križne reakcije između polisaharida koji ne potječe od vrsta roda *Aspergillus* i polifuranoze. Stoga je pozitivne nalaze kod bolesnika koji primaju piperacilin/tazobaktam potrebno još jednom potvrditi drugim dijagnostičkim metodama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema podataka ili su podaci o primjena piperacilina/tazobaktama u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su razvojnu toksičnost, ali nema dokaza o teratogenosti pri toksičnim dozama za majku (vidjeti dio 5.3.).

Piperacilin i tazobaktam prolaze kroz posteljicu. Stoga je trudnice dopušteno liječiti Acipirinom samo ukoliko je očekivana korist veća od mogućeg rizika za trudnicu i za fetus.

Dojenje
Piperacilin se u malim koncentracijama izlučuje u majčino mlijeko; nisu provedena ispitivanja o koncentraciji tazobaktama u majčinom mlijeku. Dojilje je dopušteno liječiti Acipirinom samo ako je očekivana korist od liječenja veća od mogućeg rizika za majku i dijete.

Plodnost
Ispitivanje plodnosti u štakora nije pokazalo učinke na plodnost i parenje nakon intraperitonealne primjene tazobaktama ili kombinacije piperacilina/tazobaktama (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost vožnje i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljena nuspojava je proljev (pojavljuje se u 1 od 10 bolesnika). Neke od najtežih nuspojava, pseudomembranozni kolitis i toksična epidermalna nekroliza, pojavljuju se u 1 do 10 na 10 000 bolesnika. Učestalost pancitopenije, anafilaktičkog šoka i Stevens-Johnsonova sindroma nije moguće procijeniti na temelju trenutno dostupnih podataka.

U sljedećoj tablici, nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti:
Vrlo često (≥ 1/10)
Često (≥1/100 i < 1/10)
Manje često (≥1/1000 i < 1/100)
Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
Vrlo rijetko (< 1/10 000)
Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasifikacija organskih sustava	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Rijetko**	**Nepoznato**

HALMED
25 - 09 - 2025
ODOBRENO

Infekcije i infestacije		kandidijaza*		pseudomembra-nozni kolitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija, anemija*	leukopenija	agranulocitoza	pancitopenija*, neutropenija, hemolitička anemija*, trombocitoza*, eozinofilija*
Srčani poremećaji					Kounisov sindrom*,**
Poremećaji imunološkog sustava					anafilaktoidna reakcija*, anafilaktička reakcija*, anafilaktoidni šok*, anafilaktički šok*, preosjetljivost*
Poremećaji metabolizma i prehrane			hipokalemija		
Psihijatrijski poremećaji		nesanica			delirij*
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	napadaj*		
Krvožilni poremećaji			hipotenzija, tromboflebitis, flebitis, navale crvenila		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				epistaksa	eozinofilna pneumonija
Poremećaji probavnog sustava	proljev	bol u abdomenu, povraćanje, mučnina, konstipacija, dispepsija		stomatitis	

HALMED
25 - 09 - 2025
ODOBRENO

Poremećaji jetre i žući					hepatitis*, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, pruritus	*erythema multiforme**, urtikarija, makulopapularni osip*	toksična epidermalna nekroliza*	Stevens-Johnsonov sindrom*, eksfolijativni dermatitis, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)*, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)*, bulozni dermatitis, linearne IgA dermatoze*, purpura
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			artralgija, mijalgija		rabdomioliza*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					zatajenje bubrega, tubulointersticijski nefritis*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		pireksija, reakcija na mjestu primjene injekcije	zimica		

HALMED
25 - 09 - 2025
ODOBRENO

Pretrage		povišena razina alanin aminotransferaze, povišena razina aspartat aminotransferaze, smanjene vrijednosti ukupnih proteina u krvi, smanjene vrijednosti albumina u krvi, pozitivni direktni Coombsov test, povišena razina kreatinina u krvi, povišena razina alkalne fosfataze, povišena razina ureje u krvi, produljeno aktivirano djelomično tromboplastinsko vrijeme	smanjene vrijednosti glukoze u krvi, povišena razina bilirubina u krvi, produljeno protrombinsko vrijeme		produljeno vrijeme krvarenja, povišena razina gama-glutamiltransferaze

*nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka na tržište
**akutni koronarni sindrom povezan s alergijskom reakcijom

Terapija piperacilinom povezana je s povećanom incidencijom vrućice i osipa u bolesnika s cističnom fibrozom.

Nuspojave beta-laktamskih antibiotika
Beta-laktamski antibiotici, uključujući piperacilin/tazobaktam, mogu dovesti do pojave encefalopatije i konvulzija (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Simptomi
Slučajevi predoziranja piperacilin/tazobaktamom zabilježeni su nakon stavljanja lijeka u promet. U većini slučajeva javili su se mučnina, povraćanje i proljev, dakle nuspojave koje su prijavljivane i pri primjeni lijeka u uobičajenim preporučenim dozama.
U bolesnika se može javiti pojačana neuromuskularna podražljivost ili konvulzije ako se lijek intravenski primjenjuje u dozama većim od preporučenih (osobito u prisustvu zatajenja bubrega).

Liječenje

HALMED
25 - 09 - 2025
ODOBRENO

U slučaju predoziranja treba prekinuti primjenu piperacilina/tazobaktama. Nije poznat specifičan antidot.

Liječenje treba biti simptomatsko i suportivno, primjereno kliničkom stanju bolesnika.

Prekomjerne koncentracije piperacilina ili tazobaktama u krvi mogu se smanjiti hemodijalizom (vidjeti dio 4.4.).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu; kombinacije penicilina (uključujući inhibitore beta-laktamaza); ATK oznaka: J01CR05

Mehanizam djelovanja
Piperacilin je polusintetski penicilin širokog spektra s baktericidnim djelovanjem koje se zasniva na inhibiciji sinteze stanične stijenke i septuma.

Tazobaktam, srodan penicilinima po beta-laktamskoj strukturi, inhibitor je mnogih beta-laktamaza koje su česti uzrok rezistencije na peniciline i cefalosporine, ali ne inhibira AmpC enzime ili metalo beta-laktamaze. Tazobaktam proširuje antibiotski spektar piperacilina na brojne bakterije koje stvaraju beta-laktamaze, a koje su stekle rezistenciju na sam piperacilin.

Farmakokinetičko-farmakodinamički odnos
Vrijeme iznad minimalne inhibitorne koncentracije (T>MIK) smatra se najvažnijom farmakodinamičkom odrednicom učinkovitosti piperacilina.

Mehanizam rezistencije
Dva osnovna mehanizma rezistencije na piperacilin/tazobaktam su:
- inaktivacija piperacilinske komponente onim beta-laktamazama koje nisu inhibirane tazobaktamom: beta-laktamaze u molekularnoj klasi B, C i D.
- promjena proteina koji vežu penicilin (engl. *penicillin-binding proteins*, PBP), što rezultira smanjenjem afiniteta piperacilina prema ciljanoj molekuli u bakteriji.

Nadalje, promjena propusnosti membrane bakterija, kao i ekspresija efluks-pumpe, može uzrokovati ili doprinijeti rezistenciji na piperacilin/tazobaktam, osobito kod Gram-negativnih bakterija.

Granične vrijednosti pri ispitivanju osjetljivosti
Kriterije za tumačenje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) pri ispitivanju osjetljivosti utvrdio je *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) za piperacilin/tazobaktam, a navedeni su ovdje: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic- breakpoints_en.xlsx.

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije za odabrane vrste može se razlikovati geografski i vremenski te je poželjno imati lokalne podatke o rezistenciji, osobito kod liječenja teških infekcija. Po potrebi treba potražiti savjet stručnjaka kad je lokalna prevalencija rezistencije takva da je upitna korisnost primjene određenog lijeka u nekim novim tipovima infekcija.

HALMED
25 - 09 - 2025
ODOBRENO

Grupiranje značajnih vrsta prema osjetljivosti na piperacilin / tazobaktam
UOBIČAJENO OSJETLJIVE VRSTE
Gram-pozitivni aerobi *Enterococcus faecalis* (samo izolati osjetljivi na ampicilin ili penicilin) *Listeria monocytogenes* *Staphylococcus aureus* (samo izolati osjetljivi na meticilin) *Staphylococcus* vrste, *koagulaza negativni* (samo izolati osjetljivi na meticilin) *Streptococcus agalactiae* (streptokoki skupine B)† *Streptococcus pyogenes* (streptokoki skupine A)†
Gram-negativni aerobi *Citrobacter koseri* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Proteus mirabilis*
Gram-pozitivni anaerobi *Clostridium* vrste *Eubacterium* vrste anaerobni gram-pozitivni koki††
Gram-negativni anaerobi *Bacteroides fragilis* skupina *Fusobacterium* vrste *Porphyromonas* vrste *Prevotella* vrste
VRSTE KOD KOJIH STEČENA REZISTENCIJA MOŽE PREDSTAVLJATI PROBLEM
Gram-pozitivni aerobi *Enterococcus faecium* *Streptococcus pneumoniae*† *Streptococcus viridans* skupina† Gram-negativni aerobi *Acinetobacter baumannii* *Citrobacter freundii* *Enterobacter* vrste *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Morganella morganii* *Proteus vulgaris* *Providencia ssp.* *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia* vrste
INHERENTNO REZISTENTNI ORGANIZMI
Gram-positivni aerobi *Corynebacterium jeikeium* Gram-negativni aerobi *Burkholderia cepacia* *Legionella* vrste *Ochrobactrum anthropi* *Stenotrophomonas maltophilia* Drugi mikroorganizmi *Chlamydophilia pneumonia* *Mycoplasma pneumonia*
† Streptokoki nisu bakterije koje proizvode beta-laktamazu; kod ovih organizama, rezistentnost je rezultat promjena na proteinima koji vežu penicilin (engl. *PBPs - penicillin-binding proteins*), stoga su osjetljivi izolati isključivo osjetljivi na piperacilin. Kod *S. pyogenes* nije zabilježena rezistencija na penicilin.

HALMED
25 - 09 - 2025
ODOBRENO

†† uključujući *Anaerococcus, Finegoldia, Parvimonas, Peptoniphilus* i *Peptostreptococcus* spp.

Ispitivanje Merino (infekcije krvotoka uzrokovane bakterijama koje proizvode ESBL)
U prospektivnom, paralelnom, randomiziranom kliničkom ispitivanju procjene neinferiornosti definitivno (tj. na temelju osjetljivosti potvrđene *in vitro*) liječenje piperacilinom/tazobaktamom, u usporedbi s meropenemom, nije rezultiralo neinferiornim 30-dnevnim mortalitetom u odraslih bolesnika s infekcijama krvotoka uzrokovanim *E. coli* ili *K. pneumoniae* neosjetljivim na ceftriakson.

Ukupno 23 od 187 pacijenata (12,3%) randomiziranih u skupinu koja je primala piperacilin/tazobaktam ostvarilo je primarni ishod smrtnosti nakon 30 dana u usporedbi sa 7 od 191 (3,7%) randomiziranih u skupinu koja je primala meropenem (razlika u riziku, 8,6% [jednostrani 97,5% CI − ∞ do 14,5%]; P = 0,90 za neinferiornost). Razlika nije zadovoljila marginu neinferiornosti od 5%.

Učinci su bili dosljedni u analizi populacije po protokolu, pri čemu je 18 od 170 pacijenata (10,6%) postiglo primarni ishod u skupini koja je primala piperacilin/tazobaktam u usporedbi sa 7 od 186 (3,8%) u skupini koja je primala meropenem (razlika u riziku, 6,8 % [jednostrani 97,5% CI, - ∞ do 12,8%]; P = 0,76 za neinferiornost).

Klinička i mikrobiološka rezolucija (sekundarni ishodi) do 4. dana dogodila se u 121 od 177 bolesnika (68,4%) u skupini koja je primala piperacilin/tazobaktam u usporedbi sa 138 od 185 (74,6%), randomiziranih u skupinu koja je primala meropenem (razlika u riziku, 6,2% [95% CI − 15,5 do 3,1%]; P = 0,19). Za sekundarne ishode, statistički testovi bili su dvostrani, s P <0,05 koji se smatra značajnim.

U ovom ispitivanju utvrđeno je postojanje neravnoteže u mortalitetu između ispitivanih skupina. Pretpostavlja se da su smrtni slučajevi u skupini koja je primala piperacilin/tazobaktam bili povezani s osnovnim bolestima, a ne s istodobnom infekcijom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Vršne koncentracije nakon intravenske infuzije 4 g / 0,5 g primijenjene tijekom 30 minuta su 298 µg/ml piperacilina i 34 µg/ml tazobaktama.

Distribucija
Obje djelatne tvari, piperacilin i tazobaktam, vežu se s oko 30% na proteine plazme. Vezivanje piperacilina ili tazobaktama na proteine neovisno je o prisutnosti bilo koje od komponenti. Vezivanje metabolita tazobaktama je zanemarivo.

I piperacilin i tazobaktam se široko distribuira po tkivima i tjelesnim tekućinama, uključujući sluznicu crijeva, žučni mjehur, pluća, žuč i kosti. Srednje koncentracije u tkivima iznose između 50-100% onih u plazmi. Raspodjela piperacilina i tazobaktama u cerebrospinalnoj tekućini kod bolesnika s upalno nepromijenjenim moždanim ovojnicama je zanemariva, kao i kod drugih penicilina.

Biotransformacija
Piperacilin se metabolizira u mikrobiološki slabo aktivan dezetil-metabolit.
Tazobaktam se metabolizira u jedan metabolit koji je mikrobiološki inaktivan.

Eliminacija
I piperacilin i tazobaktam se eliminiraju bubrezima, glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom.

Piperacilin se izlučuje brzo u nepromijenjenu obliku u urinu pri čemu se izluči 68% primijenjene doze. Tazobaktam i njegov metabolit eliminiraju se prvenstveno putem bubrega, pri čemu se 80%

HALMED
25 - 09 - 2025
ODOBRENO

primijenjene doze izluči u nepromijenjenom obliku, a ostatak u obliku metabolita. Piperacilin, tazobaktam i dezetil-piperacilin se također izlučuju u žuči.

Poluvrijeme eliminacije iz plazme zdravih dobrovoljaca je 0,7 do 1,2 sata nakon jednokratne i nakon višekratnih doza, i na njega ne utječu ni veličina doze ni trajanje infuzije. Poluvrijeme eliminacije i piperacilina i tazobaktama povećava se sa smanjenjem bubrežnog klirensa.

Nema značajnijih promjena u farmakokinetici piperacilina, obzirom na prisustvo tazobaktama. Smatra se da piperacilin neznatno smanjuje klirens tazobaktama.

Posebne populacije

Poluvrijeme eliminacije piperacilina i tazobaktama produžuje se u bolesnika s cirozom jetre za oko 25%, odnosno 18% u odnosu na zdrave osobe.

Poluvrijeme eliminacije piperacilina i tazobaktama raste s padajućim vrijednostima klirensa kreatinina. Kod klirensa kreatinina manjeg od 20 ml/min, udvostručuje se vrijeme polueliminacije piperacilina, dok je poluvrijeme eliminacije tazobaktama četiri puta duže u usporedbi s osobama s normalnom funkcijom bubrega.

Hemodijalizom se uklanja 30% do 50% jedne doze piperacilina/tazobaktama te daljnjih 5% doze tazobaktama u obliku metabolita. Peritonejskom dijalizom uklanja se oko 6% doze piperacilina i oko 21% doze tazobaktama, od čega do 18% u obliku metabolita tazobaktama.

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetičkom analizom populacije u dobi od 9 mjeseci do 12 godina, procijenjeni klirens bio je usporediv s onim u odraslih osoba, sa srednjom vrijednosti 5,64 (0,34) ml/min/kg. Procijenjeni klirens piperacilina je 80% od te vrijednosti za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2-9 mjeseci. Srednji volumen distribucije je 0,243 (0,011) l/kg te je ovisan o dobi.

Starije osobe
Srednje poluvrijeme eliminacije u starijih bolesnika bilo je za piperacilin 32% dulje, a za tazobaktam 55% dulje, u odnosu na mlađe osobe. Ove razlike se mogu pripisati promjenama u klirensu kreatinina povezanim s životnom dobi.

Rasa
Nije uočena razlika u farmakokinetici između zdravih dobrovoljaca azijskog podrijetla (N=9) i pripadnika bijele rase (N=9), koji su primili jednokratnu dozu od 4 g/ 0,5 g.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci iz konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Nisu provedena ispitivanja kancerogenog potencijala piperacilin/tazobaktama.

U ispitivanju plodnosti i opće reprodukcije pri primjeni tazobaktama ili kombinacije piperacilina/tazobaktama primjenom u trbušnu šupljinu štakora zabilježeno je smanjenje u veličini legla i povećanje broja fetusa sa zakašnjelim okoštavanjem i promjenama na rebrima, istovremeno s toksičnosti po majku. Nije bilo poremećaja plodnosti F1 generacije i embrionalnog razvoja F2 generacije.

Ispitivanja teratogenosti tazobaktama ili kombinacije piperacilina/tazobaktama primijenjenim u venu miševa ili štakora pokazala su blago smanjenje fetalne mase štakora pri dozama toksičnim za majku, ali nisu opaženi teratogeni učinci.

HALMED
25 - 09 - 2025
ODOBRENO

Nakon intraperitonealne primjene tazobaktama ili kombinacije piperacilina/tazobaktama u štakora došlo je do poremećaja peri/postnatalnog razvoja (smanjena masa okota, povećan broj mrtvorođenih, povećana smrtnost okota), uz istovremenu toksičnost za majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenkarbonat
voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnosti

Piperacilin/tazobaktam se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onima koji su navedeni u točki 6.6.

U slučaju da se uz piperacilin/tazobaktam primjenjuje i drugi antibiotik, posebno aminoglikozid, treba ih davati odvojeno. Miješanje piperacilina/tazobaktama s aminoglikozidom *in vitro* može rezultirati značajnom inaktivacijom aminoglikozida.

Piperacilin/tazobaktam se ne smije miješati s drugim lijekovima u štrcaljki ili boci za infuziju jer nije utvrđena kompatibilnost.

Piperacilin/tazobaktam treba primijeniti putem infuzijskog seta odvojeno od bilo kojeg drugog lijeka, osim ako je dokazana njihova kompatibilnost.

Zbog kemijske nestabilnosti, piperacilin/tazobaktam se ne smije miješati s otopinama koje sadrže samo natrijev hidrogenkarbonat.

Ringerova (Hartmannova) otopina s laktatom nije kompatibilna s piperacilinom/tazobaktamom.

Piperacilin/tazobaktam se ne smije dodavati krvnim pripravcima ili hidrolizatima albumina.

6.3. Rok valjanosti

Neotvorena bočica:
3 godine.

Rekonstitucija (priprema otopine) i razrjeđivanje:
Nakon što se prašak za otopinu za infuziju rekonstituira i razrijedi svojim otapalom, otopina je fizikalno-kemijski stabilna 48 sati na temperaturi 2-8° C (u hladnjaku), te 24 sata na sobnoj temperaturi.
S mikrobiološkog stajališta, razrijeđena se otopina mora uporabiti odmah. Ne uporabi li se odmah, za vrijeme čuvanja do uporabe i uvjete čuvanja odgovoran je korisnik, a ne bi smjelo biti dulje od 24 sata na temperaturi 2°- 8° C, osim ako je razrjeđivanje obavljeno u nadziranim i aseptičnim uvjetima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorena bočica:
Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Za uvjete čuvanja rekonstituiranog i razrijeđenog lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

HALMED
25 - 09 - 2025
ODOBRENO

Staklena bočica od 50 ml s praškom za otopinu za infuziju, sa sivim (bromobutilnim) gumenim čepom i zaštitnom kapicom.

Veličine pakiranja: 1 bočica, 10 bočica, 12 bočica ili 50 bočica.
U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstituciju i razrjeđivanje treba raditi u aseptičnim uvjetima. Otopina se prije primjene treba vizualno pregledati obzirom na strane čestice i obojenje. Može se koristiti samo bistra otopina bez stranih čestica.

Intravenska primjena:
Sadržaj jedne bočice treba otopiti u 20 ml jedne od niže navedenih otopina za pripremu. Bočica se mora pažljivo promućkati, sve dok se suha tvar u cijelosti ne otopi, za što je potrebno 5 do 10 minuta (za detalje o rukovanju, molimo vidjeti dolje).

Kompatibilne otopine za rekonstituciju su:
- sterilna voda za injekcije
- fiziološka otopina (0,9 %-tna otopina natrijeva klorida).

Pripremljenu otopinu treba uz pomoć štrcaljke izvući iz bočice. Kada se priprema prema uputama, izvučeni sadržaj u štrcaljki sadržavat će deklariranu količinu piperacilina i tazobaktama.

Rekonstituiranu otopinu potrebno je dodatno razrijediti do željene količine (npr. 50 ml do 150 ml) s jednom od sljedećih kompatibilnih otopina:
- sterilnom vodom za injekcije (najviši preporučeni volumen vode za injekcije je 50 ml po dozi),
- 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijevog klorida
- 50 mg/ml (5 %) otopinom glukoze u vodi za injekcije,
- 50 mg/ml (5 %) otopinom glukoze u 9 mg/ml otopini natrijevog klorida (0,9 %),
- 60 mg/ml (6 %) otopinom dekstrana u 9 mg/ml otopini natrijevog klorida (0,9 %).

Infuzijom lijek se primjenjuje tijekom 30 minuta.

Istodobna primjena s aminoglikozidima
Zbog *in vitro* inaktivacije aminoglikozida od strane beta-laktamskim antibiotika, Acipirin i aminoglikozid se preporučuju zasebno primijeniti.
Acipirin i aminoglikozid treba rekonstituirati i razrijediti zasebno kada je indicirana istodobna terapija s aminoglikozidima.

Vidjeti dio 6.2 za inkompatibilnosti.

Samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HALMED
25 - 09 - 2025
ODOBRENO

HR-H-197317613

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. srpnja 2010.
Datum posljednje obnove odobrenja: 28. prosinca 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24. rujna 2025.

HALMED
25 - 09 - 2025
ODOBRENO