

## 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 bolničke i pneumonije u ventiliranih bolesnika (VAP)
- Komplikirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis)
- Komplikirane infekcije trbušne šupljine
- Komplikirane 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 neutropeničnom vrućicom ako se sumnja na bakterijsku infekciju.

#### Djeca u dobi od 2 do 12 godina

- Komplikirane infekcije trbušne šupljine.

Piperacilin/tazobaktam se može koristiti u liječenju djece s neutropeničnom vrućicom ako se sumnja na bakterijsku infekciju.

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 za pojavu znakova toksičnosti te sukladno tomu treba prilagoditi dozu i interval primjene):

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

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:

<b>Doza prema masi i učestalost primjene</b>	<b>Indikacija / stanje</b>
80 mg piperacilina / 10 mg tazobaktama po kg	Neutropenična djeca s vrućicom, ako se sumnja

tjelesne mase / svakih 6 sati	na bakterijsku infekciju*
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 obzirom na znakove toksičnosti te sukladno tomu treba prilagoditi dozu i intervale primjene):

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

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

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.

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, antibiotik se mora obustaviti i provesti primjereno liječenje.

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

Kao i pri primjeni ostalih penicilina, pri primjeni viših doza u bolesnika se mogu javiti neurološke komplikacije, osobito u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

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 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.).

#### 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 imunskog 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 imunskog sustava treba odmah procijeniti. Ako se dijagnosticira HLH, treba prekinuti terapiju piperacilinom/tazobaktamom.

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 određivanja glukoze u urinu mogu dati lažno pozitivan rezultat. Stoga se za vrijeme terapije Acipirinom preporučuje određivanje glukoze u urinu enzimatski.

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 nuspojave, 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 ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  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
Infekcije i infestacije		kandidijaza*		pseudomembranozni kolitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija, anemija*	leukopenija	agranulocitoza	pancitopenija*, neutropenija, hemolitička anemija*, trombocitoza*, eozinofilija*

<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>					anafilaktoidna reakcija*, anafilaktička reakcija*, anafilaktoidni šok*, anafilaktički šok*, preosjetljivost*
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>			hipokalemija		
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		nesanica			
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		glavobolja			
<b>Krvožilni poremećaji</b>			hipotenzija, tromboflebitis, flebitis, valovi vrućine		
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</b>				epistaksa	eozinofilna pneumonija
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	proljev	bol u abdomenu, povraćanje, mučnina, konstipacija, dispepsija		stomatitis	
<b>Poremećaji jetre i žući</b>					hepatitis*, žutica

<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		osip, pruritus	<i>erythema multiforme*</i> , urtikarija, makulopapularni osip*	toksična epidermalna nekroliza*	Stevens-Johnsonov sindrom*, ekfolijativni dermatitis, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)*, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP)*, bulozni dermatitis, purpura
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>			artralgija, mijalgija		
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>					zatajenje bubrega, tubulointersticijski nefritis*
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		pireksija, reakcija na mjestu primjene injekcije	zimica		



<b>Pretrage</b>		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-glutamilttransferaze
-----------------	--	---	--	--	---

\*nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka na tržište

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

#### 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 napadaji ako se lijek intravenski primjenjuje u dozama većim od preporučenih (osobito u prisustvu zatajenja bubrega).

##### Liječenje

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, sulfon triazolimetilpenicilanske kiseline, beta-laktamskom strukturom je povezan s penicilinima, inhibitor je mnogih plazmidnih i kromosomskih beta-laktamaza, koje izazivaju rezistenciju 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 ( $T > \text{MIK}$ ) smatra se najvažnijom farmakodinamičkom odrednicom učinkovitosti piperacilina.

#### Mehanizam rezistencije

Dva osnovna mehanizma rezistencije na piperacilin/tazobaktam su:

- inaktivacija piperacilinske komponente beta-laktamazama koje nisu inhibirane tazobaktamom: beta-laktamaze u molekulskom razredu B, C i D. Nadalje, tazobaktam ne pruža zaštitu od beta-laktamaza proširenog spektra (engl. “*extended-spectrum beta-lactamases*“, ESBLs) u molekularnom razredu A i enzimskoj grupi D.
- promjena penicilin vezujućih proteina, što uzrokuje smanjenje sklonosti piperacilina na molekularni cilj u bakterijama.

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

### Granične vrijednosti

EUCAST MIK granične vrijednosti za piperacilin / tazobactam (1.1.2020., verzija 10.0). U svrhu ispitivanja osjetljivosti, koncentracija tazobaktama je fiksirana na 4 mg/l.

Patogen	Granične vrijednosti povezane s vrstom ( $S \leq / R >$ ) mg/l piperacilina
<i>Enterobacterales</i> (ranije <i>Enterobacteriaceae</i> )	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,001/16 <sup>1</sup>
<i>Staphylococcus</i> vrste	2
<i>Enterococcus</i> vrste	3
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C i G	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5

Viridans skupina streptokoka	6
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.25/0.25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	7
Gram-pozitivni anaerobi (osim <i>Clostridioides difficile</i> )	8/16
Gram-negativni anaerobi	8/16
Granične vrijednosti nevezane za vrstu (na temelju PK/PD podataka)	4/16

<sup>1</sup> EUCAST je za nekoliko agensa uveo granične vrijednosti prema kojima se organizmi divljeg tipa (organizmi koji nemaju fenotipski uočljive mehanizme stečene rezistentnosti na agens) kategoriziraju kao „Osjetljivi, povećana izloženost (I)“ umjesto „Osjetljivi, standardni režim doziranja (S)“. Granične vrijednosti osjetljivosti za ove kombinacije organizama i agensa navedene su kao proizvoljne granične vrijednosti izvan skale  $S \leq 0,001$  mg/L.

<sup>2</sup> Većina stafilokoka proizvodi penicilinazu, a neki su rezistentni na meticilin. Bilo koji od ovih mehanizama čini ih rezistentnima na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksicilin, piperacilin i tikarcilin. Za stafilokoke za koje je test pokazao da su osjetljivi na benzilpenicilin i cefoksitin može se navesti da su osjetljivi na sve peniciline. Za stafilokoke za koje je test pokazao da su rezistentni na benzilpenicilin, ali osjetljivi na cefoksitin, osjetljivi su na kombinacije s inhibitorima beta-laktamaze, izoksazolil peniciline (oksacilin, kloksacilin, dikloksacilin i flukloksacilin) i nafcilin. Za agense koji se primjenjuju oralno, potrebno je paziti da se postigne dovoljna izloženost na mjestu infekcije. Stafilocoki za koje je test pokazao da su rezistentni na cefoksitin otporni su na sve peniciline. *S. saprophyticus* osjetljiv na ampicilin je negativan na *mecA* gen i osjetljiv na ampicilin, amoksicilin i piperacilin (s ili bez inhibitora beta-laktamaze).

<sup>3</sup> Osjetljivost na ampicilin, amoksicilin i piperacilin (s ili bez inhibitora beta-laktamaze) može se utvrditi na temelju osjetljivosti na ampicilin. Rezistentnost na ampicilin neuobičajena je kod *E. faecalis* (potvrditi minimalnom inhibitornom koncentracijom), ali česta kod *E. faecium*.

<sup>4</sup> Osjetljivost streptokoka skupine A, B, C i G na peniciline utvrđuje se na temelju osjetljivosti na benzilpenicilin, uz iznimku fenoksimetilpenicilina i izoksazolil penicilina za streptokoke skupine B. Streptokoki skupine A, B, C i G ne proizvode beta-laktamazu. Dodavanjem inhibitora beta-laktamaze ne povećava se klinička korist.

<sup>5</sup> Kako bi se isključili mehanizmi rezistencije na beta-laktamske antibiotike, koristi se test probirnom pločom s 1 µg oksacilina ili se određuje minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) benzilpenicilina. Kada je probir negativan (zona inhibicije oksacilina  $\geq 20$  mm, odnosno MIK benzilpenicilina  $\leq 0,06$  mg/L), za sve beta-laktamske agense za koje su dostupne granične vrijednosti, uključujući i one s „Napomenom“, može se navesti da su osjetljivi bez daljnjeg testiranja, osim cefaklora, za koji, kada se navodi, treba navesti „Osjetljiv, povećana izloženost“ (I). *Streptococcus pneumoniae* ne proizvodi beta-laktamazu. Dodavanjem inhibitora beta-laktamaze ne povećava se klinička korist. Osjetljivost se utvrđuje na temelju osjetljivosti na ampicilin (MIK ili promjer zone).

<sup>6</sup> Za izolate osjetljive na benzilpenicilin, osjetljivost se može utvrditi na temelju osjetljivosti na benzilpenicilin ili ampicilin. Za izolate rezistentne na benzilpenicilin, osjetljivost se može

utvrditi na temelju osjetljivosti na ampicilin.

<sup>7</sup> Osjetljivost se može utvrditi na temelju osjetljivosti na amoksicilin-klavulansku kiselinu.

## 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.

<b>Grupiranje značajnih vrsta prema osjetljivosti na piperacilin / tazobaktam</b>
<b>UOBIČAJENO OSJETLJIVE VRSTE</b>
<u>Gram-pozitivni aerobi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (samo izolati osjetljivi na ampicilin ili penicilin) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (samo izolati osjetljivi na meticilin) <i>Staphylococcus</i> vrste, <i>koagulaza negativni</i> (samo izolati osjetljivi na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> (streptokoki skupine B) <sup>†</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> (streptokoki skupine A) <sup>†</sup>
<u>Gram-negativni aerobi</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Gram-pozitivni anaerobi</u> <i>Clostridium</i> vrste <i>Eubacterium</i> vrste anaerobni gram-pozitivni koki <sup>††</sup>
<u>Gram-negativni anaerobi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> skupina <i>Fusobacterium</i> vrste <i>Porphyromonas</i> vrste <i>Prevotella</i> vrste
<b>VRSTE KOD KOJIH STEČENA REZISTENCIJA MOŽE PREDSTAVLJATI PROBLEM</b>
<u>Gram-pozitivni aerobi</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>†</sup> <i>Streptococcus viridans</i> skupina <sup>†</sup>
<u>Gram-negativni aerobi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> vrste <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> ssp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> vrste

## INHERENTNO REZISTENTNI ORGANIZMI

### Gram-positivni aerobi

*Corynebacterium jeikeium*

### Gram-negativni aerobi

*Burkholderia cepacia*

*Legionella* vrste

*Ochrobactrum anthropi*

*Stenotrophomonas maltophilia*

### Drugi mikroorganizmi

*Chlamydia pneumoniae*

*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>§</sup> Vrste koje pokazuju prirodnu srednju osjetljivost.

<sup>†</sup> 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 *pyogenes* nije zabilježena rezistencija na penicilin.

<sup>††</sup> uključujući *Anaerococcus*, *Finegoldia*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus* i *Peptostreptococcus* spp.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

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

### Distribucija

Objektne 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 distribuiraju 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 bubrežima, glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Piperacilin se izlučuje brzo u nepromijenjenom obliku u urinu pri čemu se 68% primijenjene doze izluči. Tazobaktam i njegov metabolit eliminiraju se prvenstveno putem bubrega, pri čemu se 80% primijenjene doze izluči u obliku nepromijenjenog lijeka, 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.

Nakon primjene tazobaktama ili kombinacije piperacilina/tazobaktama u trbušnu šupljinu štakora došlo je do poremećaja peri/postnatalnog razvoja (smanjena masa okota, povećan broj mrtvorodenih, povećana smrtnost okota), uz istovremenu toksičnost po 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 rekonstituirala 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**

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 % 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.

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**

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**

11. kolovoza 2023.