

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Piperacilin/tazobaktam Accord 4 g/0,5 g prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Jedna bočica sadrži 9,39 mmol (216 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 Accord 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 povezane s mehaničkom ventilacijom
- 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 Accord 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 s bakterijemijom uzrokovanom ESBL sojevima *E. coli* i *K. pneumoniae* koje proizvode beta laktamaze proširenog spektra (neosjetljive na ceftriakson), vidjeti dio 5.1.

Djeca u dobi od 2 do 12 godina

- Komplikirane infekcije trbušne šupljine.

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

Potrebno je pridržavati se službenih smjernica o pravilnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza i učestalost primjene lijeka Piperacilin/tazobaktam Accord ovise o težini i mjestu infekcije i očekivanom patogenu.

Odrasli i adolescenti

Infekcije

Uobičajena doza je 4 g piperacilina/0,5 g tazobaktama svakih 8 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	piperacilin/tazobaktam 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 mokraćnog 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 stupnju oštećenja bubrega kako je navedeno u sljedećoj tablici (svaki bolesnik mora se pažljivo nadzirati zbog mogućnosti pojave znakova toksičnosti te sukladno tomu treba prilagoditi dozu i interval primjene):

Klirens kreatinina (ml/min)	piperacilin/tazobaktam (preporučena doza)
> 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

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

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 od 2 do 12 godina)

Infekcije

U sljedećoj tablici sažeti su podaci o učestalosti primjene i dozi po tjelesnoj masi za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 do 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 oštećenjem funkcije bubrega

Intravensku dozu potrebno je prilagoditi stupnju oštećenja bubrega kako je navedeno u sljedećoj tablici (svaki bolesnik mora se pažljivo nadzirati zbog mogućnosti pojave znakova toksičnosti te sukladno tomu treba prilagoditi dozu i interval primjene):

Klirens kreatinina (ml/min)	piperacilin/tazobaktam (preporučena doza)
> 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 djelotvornost lijeka Piperacilin/tazobaktam Accord 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

Piperacilin/tazobaktam Accord 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. cefalosporine, monobaktame ili karbapeneme) 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 prevalencija rezistencije na druge prikladne antibiotike.

Prije započinjanja liječenja lijekom Piperacilin/tazobaktam Accord potrebno je pažljivo preispitati prethodne reakcije preosjetljivosti na peniciline, druge beta-laktame (npr. cefalosporine, monobaktame ili karbapeneme) i druge alergene. Ozbiljne i ponekad po život opasne reakcije preosjetljivosti (anafilačke/anafilaktoidne reakcije [uključujući šok]) zabilježene su u bolesnika koji su primali peniciline, uključujući piperacilin/tazobaktam. Ove reakcije češće se javljaju u osoba s anamnezom preosjetljivosti na brojne druge alergene. Ozbiljne reakcije preosjetljivosti zahtijevaju prekid primjene antibiotika i prema potrebi primjenu adrenalina i drugih hitnih mjera.

Piperacilin/tazobaktam Accord 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 lijeka Piperacilin/tazobaktam Accord ako lezije progrediraju.

Pseudomembranozni kolitis uzrokovan antibioticima 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 treba prekinuti primjenu lijeka Piperacilin/tazobaktam Accord.

Liječenje lijekom Piperacilin/tazobaktam Accord 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 mora se prekinuti i započeti odgovarajuće liječenje.

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

Kao i pri primjeni ostalih penicilina, pri primjeni viših doza u bolesnika se mogu javiti neurološke komplikacije u obliku konvulzija, 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 se javiti hipokalemija. U tih bolesnika preporuča se povremeno provjeravati razine elektrolita.

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog potencijalne 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 oštećenja bubrega (vidjeti dio 4.2).

U sekundarnoj analizi korišteni su podaci iz velikog multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog ispitivanja gdje je ispitivana brzina glomerularne filtracije (GFR) nakon primjene antibiotika koji se često primjenjuju u bolesnika u kritičnom stanju, primjena piperacilina/tazobaktama je bila povezana sa sporijom brzinom reverzibilnog poboljšanja GFR-a u usporedbi s drugim antibioticima. Ova sekundarna analiza je dovela do zaključka da je piperacilin/tazobaktam bio uzrok zakašnjelog oporavka bubrežne funkcije u ovih bolesnika.

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

Hemofagocitna limfocitocitoza (HLH)

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

Ovaj lijek sadrži 216 mg natrija po bočici, što odgovara 10,8% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

O tome treba voditi računa u bolesnika koji su na dijeti s ograničenim unosom natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne-depolarizirajući mišićni relaksansi

Pri istovremenoj primjeni s vekuronijem, piperacilin je utjecao na produljenje neuromuskularne blokade vekuronija. Zbog sličnog mehanizma djelovanja, u prisustvu piperacilina, može se očekivati produljenje neuromuskularne blokade bilo kojeg ne-depolarizirajućeg mišićnog relaksansa.

Antikoagulansi

Tijekom istovremene primjene heparina, oralnih antikoagulansa i drugih tvari koje mogu utjecati na sustav koagulacije krvi uključujući i funkciju trombocita, potreban je redoviti nadzor i češće provođenje koagulacijskih testova.

Metotreksat

Piperacilin može smanjiti izlučivanje metotreksata, stoga je potrebno pratiti razinu metotreksata u serumu, kako bi se izbjegla toksičnost.

Probenecid

Kao i s drugim penicilinima, istovremena primjena probenecida i piperacilina/tazobaktama uzrokuje produljeno poluvrijeme eliminacije i smanjenje bubrežnog klirensa piperacilina i tazobaktama. Međutim, vršne koncentracije obje tvari u plazmi su nepromijenjene.

Aminoglikozidi

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

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

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

Vankomicin

Ispitivanja su pokazala povećanu učestalost razvoja akutnog oštećenja bubrega u bolesnika koji su istovremeno primali piperacilin/tazobaktam i vankomicin u usporedbi sa samim vankomicinom (vidjeti dio 4.4). Neka od ovih ispitivanja su pokazala da interakcija ovisi o dozi vankomicina.

Nisu zabilježene 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 je za vrijeme terapije lijekom Piperacilin/tazobaktam Accord glukozu u urinu potrebno određivati 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 *Platelia Aspergillus* EIA testa u bolesnika koji primaju Piperacilin/tazobaktam Accord, može doći do lažno pozitivnih rezultata. Kod primjene Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA testa opisane su križne reakcije između polisaharida koji ne potječu od vrsta *Aspergillus* i polifuranoze.

Stoga je pozitivne nalaze u bolesnika koji primaju Piperacilin/tazobaktam Accord potrebno još jednom potvrditi drugim dijagnostičkim metodama.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni lijeka Piperacilin/tazobaktam Accord u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su razvojnu toksičnost, ali nema dokaza o teratogenosti pri primjeni doza koje su toksične za majku (vidjeti dio 5.3).

Piperacilin i tazobaktam prolaze kroz placentu pa ih se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je to jasno indicirano, tj. samo ako je očekivana korist veća od mogućeg rizika za trudnicu i fetus.

Dojenje

Piperacilin se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Nisu provedena ispitivanja koncentracija tazobaktama u majčinom mlijeku. Dojenje je dopušteno liječiti samo ako je očekivana korist 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 piperacilin/tazobaktam (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljena nuspojava je proljev (javlja se u 1 na 10 bolesnika).

Neke od najozbiljnijih nuspojava, pseudomembranozni kolitis i toksična epidermalna nekroliza, javljaju se u 1 do 10 na 10 000 bolesnika. Učestalost pancitopenije, anafilaktičkog šoka i Stevens-Johnsonovog sindroma nije moguće procijeniti na temelju trenutno dostupnih podataka.

U sljedećoj tablici nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i MedDRA-inom nazivlju. Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		kandidijaza*		pseudomembranozni kolitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija, anemija*	leukopenija	agranulocitoza	pancitopenija*, neutropenija, hemolitička anemija*, trombocitoza*, eozinofilija*
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	napadaji*		
Krvožilni poremećaji			hipotenzija, flebitis, tromboflebitis, valovi vrućine		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				epistaksa	eozinofilna pneumonija
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje	bol u trbuhu, povraćanje, mučnina, zatvor, dispepsija		stomatitis	
Poremećaji jetre i žuči					hepatitis*, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, svrbež	<i>erythema multiforme*</i> , urtikarija, makulopapulozni osip*	toksična epidermalna nekroliza*	Stevens-Johnsonov sindrom*, ekfolijativni dermatitis, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)*, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)*, bulozni dermatitis, purpura
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			artralgija, mialgija		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					zatajenje bubrega, tubulointersticijski nefritis*
Opći poremećaji i		pireksija, reakcija na	zimica		

reakcije na mjestu primjene		mjestu primjene injekcije			
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 u krvi, povišena razina ureje u krvi, produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme	snižena razina glukoze u krvi, povišena razina bilirubina u krvi, produljeno protrombinsko vrijeme		produljeno vrijeme krvarenja, povišena razina gama-glutamilttransferaze

* Nuspojava zabilježena nakon stavljanja lijeka u promet

Liječenje piperacilinom povezano 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

Zabilježeni su slučajevi predoziranja s piperacilinom/tazobaktamom nakon stavljanja lijeka u promet. Većina opisanih slučajeva, uključujući mučninu, povraćanje i proljev, odnosila se na nuspojave koje su prijavljene 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 bolesnika sa zatajenjem funkcije bubrega).

Liječenje

U slučaju predoziranja liječenje piperacilinom/tazobaktamom treba prekinuti. Nije poznat specifični antidot.

Liječenje treba biti suportivno i simptomatsko s obzirom na kliničku sliku bolesnika.

Prekomjerne koncentracije piperacilina ili tazobaktama u serumu se mogu 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, koji je srodan penicilinima po beta-laktamskoj strukturi, inhibitor je brojnih 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 su stvarajući beta-laktamaze 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 su glavna mehanizma rezistencije na piperacilin/tazobaktam:

- Inaktivacija piperacilinske komponente beta-laktamazama koje nisu inhibirane tazobaktamom: beta-laktamaze u molekularnom razredu B,C i D.

- Promjena penicilin vezujućih proteina (*engl. penicillin binding proteins, PBP*), što uzrokuje smanjenje afiniteta piperacilina za molekularni cilj u bakterijama.

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

EUCAST MIK granične vrijednosti za piperacilin/tazobaktam (EUCAST kliničke granične vrijednosti, Tablica verzija 12.0, važeća od 01.01.2022.). U svrhu ispitivanja osjetljivosti, koncentracija tazobaktama je fiksirana na 4 mg/l.

Patogen	Granične vrijednosti povezane sa sojem (S≤/R>) mg/l piperacilina
<i>Enterobacterales</i> (ranije <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0,001/16 ¹
Sojevi <i>Staphylococcus</i>	²
Sojevi <i>Enterococcus</i>	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
<i>Bacteroides</i> species (osim <i>B. thetaiotaomicron</i>)	8/8
Sojevi <i>Prevotella</i>	0,5/0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
Sojevi <i>Vibrio</i>	1/1
Granične vrijednosti nevezane za sojeve (na temelju FK/FD)	8/16

¹ EUCAST je za nekoliko agensa uveo granične vrijednosti prema kojima se organizmi divljeg tipa (organizmi koji nemaju fenotipski uočljive mehanizme stečene rezistencije 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.

² Većina stafilokoka proizvodi penicilinazu, a neki su rezistentni na meticilin. Bilo koji od ovih mehanizama čini ih rezistentnim na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksisicilin, 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. Stafilokoki za koje je test pokazao da su rezistentni na benzilpenicilin, ali osjetljivi na cefoksitin, osjetljivi su na kombinacije s inhibitorima β -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. Stafilokoki za koje je test pokazao da su rezistentni na cefoksitin rezistentni su na sve peniciline. *S. saprophyticus* osjetljiv na ampicilin je negativan na *mecA* gen i osjetljiv na ampicilin, amoksisicilin i piperacilin (s ili bez inhibitora beta-laktamaze).

³ Osjetljivost na ampicilin, amoksisicilin 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*.

⁴ Osjetljivost *Streptococcus* skupine A, B, C i G na peniciline utvrđuje se na temelju osjetljivosti na benzilpenicilin, uz iznimku fenoksimetilpenicilina i izoksazolil penicilina za *Streptococcus* skupine B. *Streptococcus* skupine A, B, C i G ne proizvode beta-laktamazu. Dodavanjem inhibitora beta-laktamaze ne povećava se klinička korist.

⁵ Kako bi se isključili mehanizmi rezistencije na beta-laktamske antibiotike, koristi se test probirnom pločom s 1 μ g oksacilina ili se određuje minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) benzilpenicilina. Kada je probir negativan (zona inhibicije oksacilina ≥ 20 mm ili 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).

⁶ Za izolate osjetljive na benzilpenicilin, osjetljivost se može utvrditi na temelju osjetljivosti na benzilpenicilin ili ampicilin. Za izolate rezistentne na benzilpenicilin, osjetljivost se utvrđuje na temelju osjetljivosti na ampicilin.

⁷ Osjetljivost se može utvrditi na temelju osjetljivosti na amoksisicilin-klavulansku kiselinu.

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije za odabrane sojeve 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 tipovima infekcija.

Grupiranje značajnih sojeva prema osjetljivosti na piperacilin/tazobaktam
UOBIČAJENO OSJETLJIVI SOJEVI
<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) Sojevi <i>Staphylococcus</i> , <i>koagulaza negativni</i> (samo izolati osjetljivi na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> (streptokoki skupine B)† <i>Streptococcus pyogenes</i> (streptokoki skupine A)†
<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> Sojevi <i>Clostridium</i> Sojevi <i>Eubacterium</i> Anaerobni gram-pozitivni koki††
<u>Gram-negativni anaerobi</u> Skupina <i>Bacteroides fragilis</i> Sojevi <i>Fusobacterium</i> Sojevi <i>Porphyromonas</i> Sojevi <i>Prevotella</i>
SOJEVI KOD KOJIH STEČENA REZISTENCIJA MOŽE PREDSTAVLJATI PROBLEM
<u>Gram-pozitivni aerobi</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> † Skupina <i>Streptococcus viridans</i> † <u>Gram-negativni aerobi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> Sojevi <i>Enterobacter</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> Sojevi <i>Providencia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Sojevi <i>Serratia</i>
INHERENTNO REZISTENTNI ORGANIZMI

Gram-pozitivni aerobi

Corynebacterium jeikeium

Gram-negativni aerobi

Burkholderia cepacia

Sojevi *Legionella*

SOJEVI KOD KOJIH STEČENA REZISTENCIJA MOŽE PREDSTAVLJATI PROBLEM

Ochrobactrum anthropi

Stenotrophomonas maltophilia

Ostali mikroorganizmi

Chlamydophila pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae

† Streptokoki nisu bakterije koje proizvode β-laktamazu; kod ovih organizama rezistencija je rezultat promjena na proteinima koji vežu penicilin (engl. *penicillin-binding proteins*, PBP), stoga su osjetljivi izolati isključivo osjetljivi na piperacilin. Kod *S. pyogenes* nije zabilježena rezistencija na penicilin.

†† Uključujući sojeve *Anaerococcus*, *Fingoldia*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus* i *Peptostreptococcus*.

Ispitivanje Merino (infekcije krvotoka uzrokovane bakterijama koje proizvode ESBL)

U prospektivnom randomiziranom kliničkom ispitivanju s paralelnim skupinama za procjenu 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 uzrokovanih bakterijom *E. coli* ili *K. pneumonia* neosjetljivim na ceftriakson.

Ukupno 23 od 187 bolesnika (12,3%) randomiziranih da primaju piperacilin/tazobaktam ostvarilo je primarni ishod mortaliteta nakon 30 dana u usporedbi sa 7 od 191 bolesnika (3,7%) randomiziranih da primaju 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 bolesnika (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 s 138 od 185 (74,6%) bolesnika randomiziranih da primaju meropenem (razlika u riziku, 6,2% [95% CI – 15,5 do 3,1%]; P = 0,19). Za sekundarne ishode statistički testovi bili su dvostrani, uz 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 piperacilina/tazobaktama 4 g/0,5 g primijenjene tijekom 30 minuta su 298 µg/ml piperacilina i 34 µg/ml tazobaktama.

Distribucija

I piperacilin i tazobaktam vezani su oko 30% na proteine plazme. Vezivanje piperacilina ili tazobaktama na proteine neovisno je o prisutnosti drugih tvari. Vezivanje metabolita tazobaktama je zanemarivo.

Piperacilin i tazobaktam dobro se raspodjeljuju u tkiva i tjelesne tekućine, uključujući sluznicu crijeva, žučni mjehur, pluća, žuč i kosti. Srednje koncentracije u tkivima iznose između 50 do 100% onih u plazmi. Distribucija piperacilina i tazobaktama u cerebralnoj tekućini u 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

Piperacilin i tazobaktam izlučuju se glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom putem bubrega.

Oko 68% primijenjene doze piperacilina brzo se izlučuje u nepromijenjenom obliku u urinu. Tazobaktam i njegov metabolit izlučuju se uglavnom putem bubrega, pri čemu se 80% primijenjene doze izlučuje u nepromijenjenom obliku, a ostatak u obliku metabolita. Piperacilin, tazobaktam i dezetil-piperacilin se također izlučuju putem žuči.

Poluvrijeme eliminacije iz plazme zdravih dobrovoljaca je od 0,7 do 1,2 sata nakon primjene jednokratne ili višekratnih doza neovisno o dozi ili trajanju infuzije. Poluvrijeme eliminacije i piperacilina i tazobaktama povećava se sa smanjenjem bubrežnog klirensa.

Nema značajnijih promjena u farmakokinetici piperacilina prilikom istodobne primjene s tazobaktamom. Smatra se da piperacilin neznatno smanjuje klirens tazobaktama.

Posebne populacije

Poluvrijeme eliminacije u bolesnika s cirozom jetre produljuje se za oko 25% za piperacilin, odnosno 18% za tazobaktam u odnosu na zdrave osobe.

Poluvrijeme eliminacije piperacilina i tazobaktama raste sa smanjenjem vrijednosti klirensa kreatinina. Kod osoba s klirensom kreatinina manjim od 20 ml/min, vrijeme polueliminacije piperacilina se udvostručuje, dok je poluvrijeme eliminacije tazobaktama četiri puta duže u usporedbi s osobama s normalnom funkcijom bubrega.

Hemodijalizom se uklanja od 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 do 9 mjeseci. Srednji volumen distribucije je 0,243 (0,011) l/kg te je neovisan o dobi.

Stariji bolesnici

Srednje poluvrijeme eliminacije u starijih bolesnika za piperacilin je 32% dulje, a za tazobaktam 55% dulje, u odnosu na mlađe osobe. Ove razlike se mogu pripisati promjenama u klirensu kreatinina povezanim sa 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 i genotoksičnosti s ponovljenim dozama ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Nisu provedena ispitivanja kancerogenog potencijala za piperacilin/tazobaktam.

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Kod istodobne primjene lijeka Piperacilin/tazobaktam Accord s drugim antibioticima (npr. aminoglikozidima) oba lijeka moraju se primjenjivati odvojeno. Miješanje beta-laktamskih antibiotika s aminoglikozidima *in vitro* može rezultirati značajnom inaktivacijom aminoglikozida.

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

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

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

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

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Rekonstituirane i/ili razrijeđene otopine moraju se primijeniti odmah.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Za uvjete čuvanja rekonstituiranog i razrijeđenog lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 50 ml od stakla tipa II s brombutilnim gumenim čepom i „flip-off“ aluminijskom/plastičnom kapicom.

Veličine pakiranja: 1, 10 ili 50 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstituciju i razrjeđivanje treba raditi u aseptičkim uvjetima. Prije primjene otopinu treba vizualno pregledati da ne sadrži čestice i da nije promijenila boju. Može se koristiti samo bistra otopina bez stranih čestica.

Intravenska primjena

Jednu je bočicu potrebno rekonstituirati s volumenom otopine navedenim u tablici u nastavku, primjenom jednog od kompatibilnih otapala za rekonstituciju. Miješajte dok se lijek ne otopi. Uz neprekidno miješanje, do rekonstitucije obično dolazi u roku od 5 do 10 minuta (pojediniosti o rukovanju vidjeti u nastavku).

Sadržaj bočice	Volumen otapala* koji treba dodati jednoj bočici
4 g/0,5 g (4 g piperacilina i 0,5 g tazobaktama)	20 ml

*Kompatibilne otopine za rekonstituciju:

- Otopina 9 mg/ml (0,9%) natrijevog klorida za injekciju
- Sterilna voda za injekcije ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Maksimalni preporučeni volumen sterilne vode za injekcije po dozi iznosi 50 ml.

Rekonstituiranu otopinu iz bočice treba izvući štrcaljkom. 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:

- Otopina 9 mg/ml (0,9%) natrijevog klorida za injekciju
- Sterilna voda za injekcije

Za inkompatibilnosti, vidjeti dio 6.2.

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

Samo za jednokratnu primjenu. Svu neiskorištenu otopinu odložite u otpad.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Varšava
Poljska

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

HR-H-089192152

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. ožujka 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. svibnja 2024.